

Le rendement du test IDEXX Cancer Dx pour la détection du lymphome et des phénotypes correspondants chez les chiens

Dana Connell, Corie Drake, Helen Michael, Amanda Nascimento, Sarai Stuart et Helen Lyons

Introduction

Le lymphome est l'un des cancers les plus fréquents chez les chiens, représentant jusqu'à 24 % de tous les diagnostics de cancer canin et 83 % des tumeurs hématopoïétiques canines¹. L'incidence annuelle estimée est d'environ 160 cas par 100 000 chez les chiens de tous les âges¹. Le lymphome est la forme de tumeur la plus courante chez les chiens d'âge moyen ou d'âge avancé, avec un âge médian de 8,8 ans lors du diagnostic initial². Certaines races sont prédisposées à un risque plus élevé de voir apparaître ce type de tumeur et d'en être touchées à un plus jeune âge. Les bullmastiffs, les boxers et les bouviers bernois comptent parmi ces races². La plupart des cas de lymphome canin sont au stade terminal, une guérison n'étant possible que dans 5 % des cas³. La chimiothérapie est la pierre angulaire du traitement, et divers protocoles reposant sur des associations d'agents ou sur un agent unique peuvent être utilisés pour induire une rémission chez 80 à 90 % des chiens^{4,5}. Si le cancer n'est pas traité, le temps médian de survie chez les chiens est de 4 à 8 semaines. La chimiothérapie peut prolonger la vie de 6 à 12 mois, et 20 % des chiens vivront jusqu'à 2 ans après le diagnostic. Le phénotype est le plus important indicateur du pronostic influençant le temps de survie. La durée médiane de survie en présence d'un lymphome à cellules B agressif est environ le double de celle d'un cas de lymphome à cellules T agressif⁶.

Le lymphome multicentrique est la forme la plus courante (83 %), et les formes cutanées (12 %) ou touchant d'autres foyers extraganglionnaires (5 %) sont les plus rares⁷. La cytologie est la méthode diagnostique la plus utilisée, étant donné sa sensibilité (92,6 %) et sa spécificité (89,4 %) élevées. Pour guider le pronostic et le traitement, la confirmation d'un résultat cytologique non concluant au moyen d'une histologie ou d'un test PCR pour le réarrangement des récepteurs antigéniques (PARR), l'identification du sous-type avec une histologie et une immunohistochimie, ou le phénotypage avec un PARR ou une cytométrie de flux peuvent être utilisés⁸⁻¹¹. Dans le cadre de deux études, environ 25 % des nœuds lymphatiques aspirés soumis à un laboratoire sont demeurés sans diagnostic, retardant ainsi le diagnostic et le traitement^{12,13}. Une combinaison de ces techniques est parfois nécessaire compte tenu de la possibilité de résultats ambigus.

Le test IDEXX Cancer Dx^{MC} utilise des technologies multimodales de diagnostic pour détecter avec précision les biomarqueurs circulants du

lymphome canin. Il contourne plusieurs des enjeux actuels en matière de diagnostic en détectant le lymphome dans un échantillon sanguin et en fournissant des informations sur le phénotype, ce qui guide la prise de décision clinique et les discussions avec le client concernant le pronostic et le traitement. Ce test peut être utilisé pour les chiens chez qui un lymphome est soupçonné et chez les animaux à risque élevé de cancer (chiens adultes âgés de 7 ans et plus et chiens de race à risque élevé âgés de 4 ans et plus) apparemment en bonne santé lors d'une visite de santé préventive.

Races à risque accru de lymphome

Risque accru de cancer (tout type), incluant le lymphome

- + Golden retriever¹⁴
- + Bouledogue français²
- + Beagle¹⁵
- + Boxer¹⁵
- + Schnauzer nain¹⁵
- + Bouvier bernois¹⁶
- + Retriever à poil plat¹⁶
- + Terrier écossais¹⁶
- + Bullmastiff¹⁶

Risque accru de lymphome

- + Labrador retriever¹⁷
- + Rottweiler¹⁸
- + Doberman pinscher¹⁹
- + Bouledogue anglais¹

Méthodologie et population de patients

Les échantillons ont été recueillis auprès de deux groupes privés de spécialité et d'un groupe universitaire pour évaluer des chiens ayant un lymphome confirmé, des chiens ayant une maladie autre qu'un lymphome et des chiens en bonne santé, en utilisant le test IDEXX Cancer Dx. Les cas confirmés de lymphome ont été catégorisés sous

histologie avec immunohistochimie, cytologie avec immunohistochimie, PARR ou cytométrie de flux. Les chiens ont été exclus des analyses de sensibilité et de spécificité s'ils avaient reçu une chimiothérapie, des stéroïdes ou une thérapie immunosuppressive moins d'un mois avant l'échantillonnage. Aux fins de l'analyse de sensibilité et de spécificité, 105 chiens présentant un lymphome confirmé jamais traité, 73 chiens présentant une autre maladie active en cours et 156 chiens apparemment en bonne santé ont été inclus. La catégorie des autres maladies actives incluait 61 chiens chez qui on avait diagnostiqué diverses tumeurs autres que des lymphomes et 12 chiens présentant des maladies inflammatoires variées. Les chiens apparemment en bonne santé ont eu des résultats normaux à l'examen physique et n'ont obtenu aucun résultat significatif à l'hémogramme ni à la biochimie complète. La différenciation des lymphocytes B et des lymphocytes T a été réalisée auprès de 105 chiens au total, dont 85 du groupe de l'analyse de sensibilité et de spécificité pour qui un résultat de phénotypage avec le test IDEXX Cancer Dx^{MC} était connu, et 20 chiens additionnels pour qui on disposait d'un résultat de test IDEXX Cancer Dx et sous traitement pour un lymphome ou dont les antécédents de traitement étaient inconnus.

Les échantillons recueillis ont été testés séparément à l'aide de plusieurs lots de réactifs différents pour chaque modalité d'analyse. Les résultats ont été analysés pour chaque combinaison de lots de réactifs, fournissant quatre résultats potentiels par patient. Les valeurs des analyses de sensibilité, de spécificité et prédictives pour la détection du lymphome ont été estimées en utilisant la régression logistique²⁰. Les erreurs types du modèle de coefficient pertinent ont été utilisées pour établir des intervalles de confiance à 95 % pour chaque statistique. Les analyses de sensibilité et de spécificité utilisées pour identifier le phénotype ont aussi été estimées par régression logistique à l'aide d'un modèle distinct pour les lymphocytes B et les lymphocytes T, puisqu'ils ne sont pas mutuellement exclusifs. L'intervalle de confiance à 95 % pour cette statistique a été estimé par rééchantillonnage de type « bootstrap » des données (N = 1 000).

Les effets de substances interférentes sur le rendement des analyses ont été évalués en comparant la distribution des concentrations des analyses entre les groupes d'échantillons ayant différents degrés d'interférents. Cette analyse s'est basée sur les échantillons recueillis sur le terrain auprès de 10 514 patients canins dont les résultats obtenus par IDEXX Cancer Dx et les résultats de l'étude des substances interférentes ont été combinés. Les groupes comparatifs ont été identifiés par N, 1+, 2+, 3-4+ pour l'hémolyse; N, 1+, 2-4+ pour la lipidémie et la bilirubine; et < 0,1, 0,1, 0,2, > 2,0 pour la bilirubine totale. Pour chaque interférent, chaque groupe a été comparé au groupe le plus faible (N ou < 0,1) en comparant les proportions des concentrations du test IDEXX Cancer Dx excédant les seuils critiques de l'analyse. Les intervalles de confiance à 95 % de cette statistique ont été estimés de nouveau par rééchantillonnage de type « bootstrap » (N = 1 000).

Sensibilité et spécificité pour la détection du lymphome

Distribution	Multicentriques	98 (93,3 %) (94 agressifs, 4 indolents)
	Cutanés/mucocutanés	3 (2,9 %)
	Médiastinaux	3 (2,9 %)
	Autres foyers extraganglionnaires	1 (0,9 %)
Phénotype	B	77 (73,3 %)
	T	28 (26,7 %)
Stade	I	2 (3,6 %)
	II	1 (1,8 %)
	III	40 (71,4 %)
	IV	9 (16,1 %)
	V	4 (7,1 %)
Méthode de phénotypage	PARR	25
	Cytométrie de flux	45
	Cytométrie de flux ou PARR inconnus	28
	Immunocytochimie	5
	Immunohistochimie	2

Table 1. Caractérisation de 105 lymphomes canins incluant l'analyse de sensibilité et de spécificité.

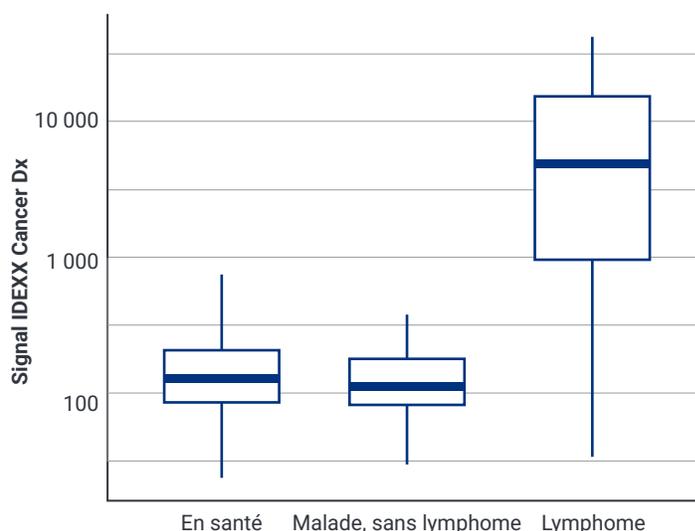


Figure 1. Le test IDEXX Cancer Dx a détecté 79,3 % (IC à 95 % : 70,5 %, 86,0 %) des cas de lymphomes avec une spécificité de 98,9 % (IC à 95 % : 96,2 %, 99,7 %).

Différenciation des lymphomes à cellules B et des lymphomes à cellules T

Le test IDEXX Cancer Dx^{MC} a donné un résultat phénotypique dans 56 % des cas avec un résultat indiquant un lymphome. Le test IDEXX Cancer Dx a donné un résultat phénotypique dans 65,5 % des cas (IC à 95 % : 54,7 %, 74,8 %) indiquant un lymphome à cellules B, avec une spécificité de 91,3 % (IC à 95 % : 71,1 %, 97,8 %) et dans 8,7 % des cas (IC à 95 % : 2,2 %, 28,9 %) indiquant un lymphomes à cellules T, avec une spécificité de 98,8 % (IC à 95 % : 92,0 %, 99,8 %).

Phénotypage par flux, ICC, PARR, IHC	IDEXX Cancer Dx Lymphocytes B	IDEXX Cancer Dx Lymphocytes T	IDEXX Cancer Dx Indéterminé
Lymphocytes B	55	1	28
Lymphocytes T	2	2	17

Table 2. Résultats du phénotypage déterminés avec un test IDEXX Cancer Dx et des phénotypes rapportés par des méthodes classiques.

Interférence intrinsèque de l'échantillon

La lipidémie, l'ictère ou l'hémolyse légère ou modérée n'ont eu aucune incidence significative sur la détection du lymphome. Les changements observés dans la distribution des biomarqueurs qui étaient associés à l'interférence étaient sous les seuils décisionnels critiques.

Discussion

IDEXX Cancer Dx est un test diagnostique hautement sensible et spécifique pour le lymphome qui surmonte les défis associés à l'établissement d'un diagnostic de lymphome. Un résultat confirmant ce diagnostic permet d'instaurer le traitement en toute confiance chez les patients chez qui le tableau clinique laisse présager la présence d'un lymphome. Les données préliminaires suggèrent que d'autres néoplasies lymphoprolifératives, incluant les leucémies aiguës et chroniques et les troubles liés aux myélomes, peuvent entraîner un résultat positif de lymphome avec le test IDEXX Cancer Dx étant donné qu'elles ont en commun qu'elles prennent naissance dans des cellules lymphoïdes. Si le tableau clinique n'est pas cohérent avec le lymphome et suggère une autre néoplasie lymphoproliférative, les renseignements cliniques et potentiellement d'autres tests diagnostiques devraient être utilisés pour établir le diagnostic final. Deux patients présentant d'autres types de cancer ont obtenu des résultats positifs avec le test IDEXX Cancer Dx. Un mastocyte métastatique a été diagnostiqué chez le premier, selon l'histologie d'une lésion primaire et la cytologie d'un nœud lymphatique environ un an plus tard. Des examens supplémentaires du cas sont en cours, incluant un PARR qui a été réalisé sur un échantillon sanguin du patient et qui a révélé une population clonale de lymphocytes B. Une histologie a permis de diagnostiquer un sarcome splénique chez le second cas. Des examens supplémentaires sont aussi en cours chez ce patient, incluant un examen histologique, qui laisse présager la présence d'un plasmocytome extramédullaire.

Chez les chiens en santé, un diagnostic de lymphome est rarement obtenu par le test IDEXX Cancer Dx; moins de 1 chien en santé sur 1 000 devrait recevoir un tel diagnostic chaque année. Pour les patients dont le risque de cancer est accru, des résultats positifs peuvent suggérer une détection précoce du cancer. Étant donné la très faible prévalence chez les chiens en santé, de faux positifs peuvent aussi se produire chez les patients en santé testés pour le lymphome, malgré une spécificité très élevée. Un examen physique attentif et un plan de suivi sont recommandés pour diagnostiquer de manière précoce un lymphome chez cette population de patients.

Le test IDEXX Cancer Dx est le premier test sanguin peu dispendieux qui fournit un phénotypage du lymphome. Le phénotypage est aussi accessible dans 56 % des cas de résultat positif obtenu avec un test IDEXX Cancer Dx, sans frais supplémentaires. Les résultats du phénotypage étaient accessibles chez 66 % des chiens présentant un lymphome des cellules B. Les différences biologiques entre les lymphomes, l'emplacement anatomique et le sous-type de la tumeur influent sur la fréquence d'obtention de résultats pour le lymphome et le phénotypage. Comme c'est le cas pour d'autres tests servant à poser un diagnostic de lymphome qui existent de nos jours, si une forte suspicion de lymphome demeure malgré un résultat négatif au test IDEXX Cancer Dx, un bilan et des tests diagnostiques supplémentaires, comme la cytologie ou l'histologie, sont recommandés pour obtenir un diagnostic définitif.

Conclusion

Le test IDEXX Cancer Dx offre des diagnostics rapides et hautement précis pour détecter le lymphome tôt chez les patients chez qui un lymphome est suspecté, ou les chiens à risque élevé de cancer dû à leur âge ou à leur race, à l'aide des échantillons habituellement prélevés. Le test IDEXX Cancer Dx offre aussi la possibilité d'obtenir un phénotype à partir du même échantillon avec une précision élevée et ce, sans frais supplémentaires, afin de fournir de l'information utile pour le traitement et le pronostic.

Références

- 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 March 20, 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, 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

Remerciements

Nous souhaitons remercier Ethos Veterinary Health, MedVet et l'Université de Guelph – Ontario Veterinary College pour leur contribution précieuse et pour les ensembles d'échantillons utilisés dans cette étude. Leur soutien et leur collaboration ont été essentiels à l'achèvement de cette recherche.