

Rendimiento de la prueba IDEXX Cancer Dx™ para la detección de linfoma y la correspondiente determinación del fenotipo en perros

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

Introducción

El linfoma es una de las neoplasias más frecuentes en el perro, representando hasta el 24 % de todas las diagnosticadas en esta especie y el 83 % de los tumores hematopoyéticos caninos.¹ La incidencia anual estimada es de aproximadamente 160 por cada 100.000 perros de todas las edades.¹ El linfoma es más frecuente en perros de mediana a avanzada edad, con una mediana de 8,8 años de edad en el momento del diagnóstico inicial.² Se ha descrito predisposición racial y las razas con mayor riesgo de linfoma y una edad de aparición más temprana incluyen el bullmastiff, el bóxer y el boyero de Berna, entre otras.² En la mayoría de los casos, el linfoma canino es terminal y en menos del 5 % de los casos se produce la curación.^{1,3} La quimioterapia es el principal tratamiento y existen varios protocolos, de agentes únicos o combinados, que se pueden utilizar para inducir la remisión en el 80-90 % de los perros.^{4,5} Sin tratamiento, la mediana de tiempo de supervivencia en perros es de 4-8 semanas; la quimioterapia puede prolongar el tiempo de supervivencia a 6-12 meses, con un 20 % de los perros que sobrevive 2 años después del diagnóstico. El fenotipo es el indicador pronóstico más importante que influye en el tiempo de supervivencia del perro; la mediana de tiempo de supervivencia del linfoma de células B de alto grado es aproximadamente el doble que la del linfoma de células T de alto grado.⁶

La forma de linfoma más frecuente es el linfoma multicéntrico (83 %); la forma cutánea (12 %) y otras extraganglionares (5 %) son menos frecuentes.⁷ La citología se utiliza con frecuencia en el diagnóstico y tiene una sensibilidad (92,6 %) y una especificidad (89,4 %) elevadas. Para orientar el pronóstico y el tratamiento, el resultado no concluyente de la citología se puede confirmar mediante la histopatología o la PCR para el reordenamiento del receptor de antígeno (PARR) y para identificar el subtipo se pueden utilizar técnicas de histopatología e inmunohistoquímica o de determinación del fenotipo mediante PARR o citometría de flujo.^{1,8-11} En dos estudios, aproximadamente el 25 % de los aspirados de ganglios linfáticos enviados al laboratorio fueron no diagnósticos, lo que retrasó el diagnóstico y el tratamiento.^{12,13} A veces es necesario combinar estas técnicas debido a los posibles resultados equivocados.

La prueba IDEXX Cancer Dx™ utiliza tecnologías diagnósticas multimodales para detectar biomarcadores circulantes del linfoma canino. La prueba IDEXX Cancer Dx™ supera muchos de los retos diagnósticos actuales al detectar el linfoma en una muestra de sangre y proporcionar información del fenotipo para orientar la toma de decisiones clínicas y las conversaciones con los clientes sobre el pronóstico y el tratamiento. Esta prueba es adecuada para su uso en perros con sospecha de linfoma y perros aparentemente sanos, pero con mayor riesgo de cáncer (perros senior a partir de 7 años y de razas de riesgo a partir de los 4 años) como parte de las revisiones de salud rutinarias.

Razas con mayor riesgo de linfoma

Mayor riesgo de cáncer (en general), incluyendo el linfoma

- + Golden retriever¹⁴
- + Bulldog francés²
- + Beagle¹⁵
- + Bóxer¹⁵
- + Schnauzer miniatura¹⁵
- + Boyero de Berna¹⁶
- + Retriever de pelo liso¹⁶
- + Terrier escocés¹⁶
- + Bullmastiff¹⁶

Mayor riesgo de linfoma

- + Labrador retriever¹⁷
- + Rottweiler¹⁸
- + Dóberman pinscher¹⁹
- + Bulldog inglés¹
- + Bóxer¹⁹
- + Pastor alemán¹⁹
- + Boyero de Berna¹⁹
- + Beagle¹⁹
- + Cocker spaniel inglés¹⁹

Métodos y población de pacientes

Se obtuvieron muestras de dos grupos privados especializados y de una universidad para evaluar los perros con diagnóstico confirmado de linfoma, perros con enfermedades distintas al linfoma y perros sanos, utilizando la prueba IDEXX Cancer Dx™. La confirmación de linfoma se definió mediante histopatología con inmunohistoquímica o citología con inmunohistoquímica, PARR o citometría de flujo. Los perros que recibieron quimioterapia, esteroides o tratamiento inmuno-supresor en el plazo de un mes desde la obtención de la muestra fueron excluidos del análisis de sensibilidad y especificidad. Para el análisis de sensibilidad y especificidad, se incluyeron 105 perros con linfoma confirmado que no habían recibido tratamiento previo, 73 perros con otros procesos de enfermedad activa y 156 perros aparentemente sanos. En la categoría de otras enfermedades activas se incluyeron 61 perros con diagnóstico de varios tumores distintos al linfoma y 12 perros con diversas enfermedades inflamatorias. En los perros aparentemente sanos la

exploración física fue normal y sin hallazgos significativos en el hemograma y la bioquímica completa. En la diferenciación entre células B y células T se incluyeron 83 perros del análisis de sensibilidad y especificidad a los que se les determinó el fenotipo con la prueba IDEXX Cancer Dx™ y otros 24 perros más a los que se les realizó la prueba IDEXX Cancer Dx™ y que estaban recibiendo tratamiento para el linfoma o un tratamiento desconocido según la historia clínica, alcanzando un total de 107 perros.

Las muestras obtenidas se analizaron una sola vez con varios lotes de reactivos para cada modalidad de ensayo. Se analizaron los resultados de cada combinación de lotes de reactivos, obteniendo 4 posibles resultados por cada paciente. La sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos para la detección de linfoma se calcularon mediante regresión logística²⁰. Se utilizaron errores estándar de los coeficientes del modelo pertinente para establecer intervalos de confianza del 95 % para cada análisis estadístico. La sensibilidad y especificidad del ensayo para determinar el fenotipo se calcularon mediante regresión logística utilizando dos modelos separados, uno para las células B y otro para las células T, ya que no son mutuamente excluyentes. El intervalo de confianza del 95 % se estimó mediante remuestreo de bootstrap de los datos con n = 1000.

Los efectos de las sustancias interferentes en el rendimiento del ensayo se evaluaron comparando las distribuciones de las concentraciones del ensayo entre grupos de muestras con diferentes niveles de interferente. Para realizar este análisis se utilizaron muestras de campo de 10.514 pacientes caninos con resultados emparejados de IDEXX Cancer Dx™ y de sustancias interferentes. Los grupos de comparación se definieron como N, 1+, 2+, 3-4+ para la hemólisis; N, 1+, 2-4+ para la lipemia y la bilirrubina; y < 0,1; 0,1; 0,2; > 0,2 para la bilirrubina total. Para cada interferente, cada grupo se comparó con el grupo más bajo (N o < 0,1), comparando las proporciones de concentraciones de IDEXX Cancer Dx™ que superan los umbrales críticos del ensayo. Los intervalos de confianza del 95 % se estimaron de nuevo mediante remuestreo de bootstrap, n = 1000.

Sensibilidad y especificidad para detectar linfoma

Localización	Multicéntrico	98 (93,3 %) (94 agresivo, 4 indolente)
	Cutáneo/mucocutáneo	3 (2,9 %)
	Mediastínico	3 (2,9 %)
	Otros extraganglionares	1 (0,9 %)
Fenotipo	B	77 (73,3 %)
	T	28 (26,7 %)
Estadio	I	2 (3,6 %)
	II	1 (1,8 %)
	III	40 (71,4 %)
	IV	9 (16,1 %)
	V	4 (7,1 %)
Técnica de fenotipado	PARR	25
	Citometría de flujo	45
	Citometría de flujo o PARR desconocidas	28
	Inmunocitoquímica	5
	Inmunohistoquímica	2

Tabla 1. Caracterización del linfoma de 105 perros incluidos en los análisis de sensibilidad y especificidad.

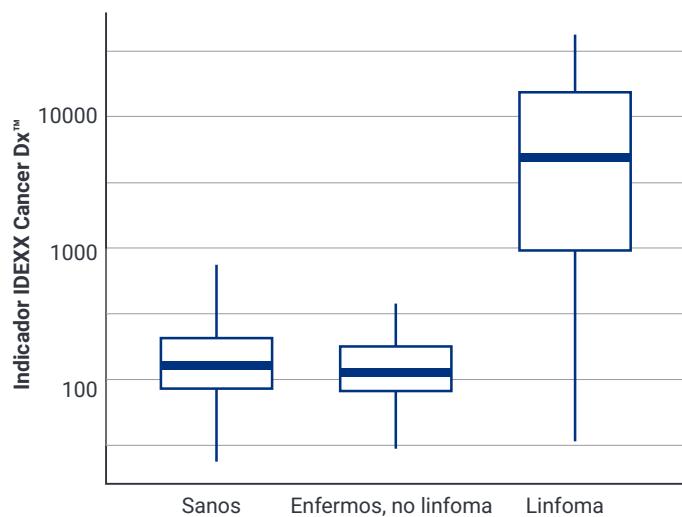


Figura 1. La prueba IDEXX Cancer Dx™ detectó un 79,3 % (IC del 95 %: 70,5 %, 86,0 %) de casos de linfoma con una especificidad del 98,9 % (IC del 95 %: 96,2 %, 99,7 %).

Diferenciación entre linfoma de células B y células T

La prueba IDEXX Cancer Dx™ proporcionó un resultado del fenotipo en el 56 % de los casos con resultado de linfoma. La prueba IDEXX Cancer Dx™ proporcionó el fenotipo en el 65,5 % (IC del 95 %: 54,7 %, 74,8 %) de los linfomas de células B conocidos con una especificidad del 91,3 % (IC del 95 %: 71,1 %, 97,8 %) y en el 8,7 % (IC del 95 %: 2,2 %, 28,9 %) de los linfomas de células T conocidos con una especificidad del 98,8 % (IC del 95 %: 92,0 %, 99,8 %).

Fenotipo según citometría de flujo, ICC, PARR, IHC	Células B según IDEXX Cancer Dx™	Células T según IDEXX Cancer Dx™	IDEXX Cancer Dx™ indeterminado
Células B	55	1	28
Células T	2	2	19

Tabla 2. Resultados del fenotipo determinado mediante la prueba IDEXX Cancer Dx™ y resultados de técnicas tradicionales.

Interferencias intrínsecas de las muestras

La lipemia leve/moderada, la ictericia o la hemólisis no tuvieron un efecto significativo en la detección de linfoma. Los cambios observados en las distribuciones de biomarcadores asociados a interferencias se situaron muy por debajo de los umbrales críticos de decisión.

Discusión

La prueba IDEXX Cancer Dx™ es una herramienta diagnóstica de elevada sensibilidad y especificidad para detectar linfoma que permite superar las dificultades diagnósticas actuales. Un resultado de la prueba compatible con linfoma proporciona la confianza necesaria para iniciar el tratamiento en pacientes con sospecha clínica de linfoma. Los datos preliminares sugieren que en el caso de otras neoplasias linfoproliferativas, como las leucemias agudas y crónicas y los trastornos relacionados con el mieloma, se pueden obtener resultados de IDEXX Cancer Dx™ compatibles con linfoma debido al origen celular linfoide compartido. Si la presentación clínica no es compatible con linfoma y es sugestiva de otra neoplasia linfoproliferativa, se deben utilizar los datos clínicos y, posiblemente, otras técnicas de diagnóstico para orientar el diagnóstico final.

Dos pacientes con otros tipos de cáncer presentaron resultados de IDEXX Cancer Dx™ compatibles con linfoma. El primero fue diagnosticado de mastocitoma con metastásis a partir de la histopatología de una lesión primaria y la citología de un ganglio linfático aproximadamente un año después. Actualmente el caso se sigue investigando, incluyendo la PARR en una muestra de sangre del paciente, que demostró la clonalidad de células B. El segundo caso fue diagnosticado de sospecha de sarcoma esplénico según la histopatología. Actualmente el caso se sigue investigando, incluyendo la revisión de la histopatología, que sugiere un tumor extramedular de células plasmáticas.

En perros sanos, es raro obtener un diagnóstico de linfoma con IDEXX Cancer Dx™ y se estima que en un año < 1 de cada 1000 perros sanos reciba un diagnóstico de linfoma. En pacientes con mayor riesgo de cáncer, los resultados compatibles con linfoma pueden sugerir su detección temprana. Debido a la prevalencia muy baja en perros sanos, también se pueden producir falsos positivos en pacientes sanos sometidos a un cribado de linfoma a pesar de la especificidad muy elevada. Se recomienda realizar una exploración física exhaustiva y un estrecho seguimiento de los pacientes sanos para diagnosticar de forma precoz el linfoma.

IDEXX Cancer Dx™ es una prueba mínimamente invasiva, a partir de una muestra de sangre, para detectar linfoma y obtener el fenotipo. El fenotipo se puede proporcionar en el 56 % de los resultados de IDEXX Cancer Dx™ compatibles con linfoma sin coste adicional. En el 66 % de los perros con linfoma de células B se pudo disponer de los resultados del fenotipo. Las diferencias biológicas entre los linfomas, la localización anatómica y el subtipo pueden influir en la frecuencia y los resultados de fenotipo de ambos linfomas. Al igual que en otras pruebas de diagnóstico para el linfoma actuales, en caso de alto grado de sospecha de linfoma y un resultado de IDEXX Cancer Dx™ incompatible con linfoma, se recomienda realizar pruebas diagnósticas adicionales como la citología o la histopatología para obtener un diagnóstico definitivo.

Conclusión

La prueba IDEXX Cancer Dx™ ofrece un diagnóstico altamente sensible y específico para detectar linfoma de forma temprana en pacientes con sospecha o mayor riesgo de linfoma, por edad o raza, utilizando las muestras que se obtienen habitualmente. La prueba IDEXX Cancer Dx™ también ofrece la oportunidad de obtener el fenotipo en la misma muestra, sin coste adicional, proporcionando información útil para el tratamiento y el pronóstico.

Referencias

- Vail DM, Pinkerton M, Young KM. Hematopoietic tumors. En: Vail DM, Thamm DH, Liptak JM. *Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*. 6.^a ed. Saunders; 2020:688-772. Consultado el 6 de octubre de 2025. www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323594967000335/pdf%20f%20t
- 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, Kisselberth 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. En: Ettinger SJ, Feldman EC, Côté E, eds. *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. 9.^a 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/j.sap.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

Agradecimientos

Queremos expresar nuestro más sincero agradecimiento a Ethos Veterinary Health, MedVet y la Facultad Veterinaria de Ontario de la Universidad de Guelph, por su inestimable contribución con las muestras utilizadas en este estudio. Su apoyo y colaboración fueron esenciales para la finalización satisfactoria de esta investigación.