

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA

**CARCINOMA DE MAMA EM CADELA - SENSIBILIDADE E
ESPECIFICIDADE ENTRE CITOPATOLÓGICO E HISTOPATOLÓGICO**

PAOLA ALEJANDRA MONTENEGRO CUELLAR

Botucatu – SP

2024

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA

**CARCINOMA DE MAMA EM CADELA - SENSIBILIDADE E
ESPECIFICIDADE ENTRE CITOPATOLÓGICO E HISTOPATOLÓGICO**

PAOLA ALEJANDRA MONTENEGRO CUELLAR

Dissertação apresentada a
Faculdade de Medicina Veterinária e
Zootecnia – Unesp, como exigência
do Programa de Pós-graduação em
Medicina Veterinária, Área de
Patologia Veterinária.

Orientadora: Profa. Titular Noeme Sousa Rocha

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: MARIA CAROLINA A. CRUZ E SANTOS-CRB 8/10188

Montenegro Cuellar, Paola Alejandra.

Carcinoma de mama em cadela : sensibilidade e especificidade entre citopatológico e histopatológico / Paola Alejandra Montenegro Cuellar. - Botucatu, 2024

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Botucatu

Orientador: Noeme Sousa Rocha

Capes: 50503006

1. Células. 2. Tumores em animais. 3. Diagnóstico.
4. Metástase. 5. Mamas - Câncer.

Palavras-chave: Célula; Cadela; Diagnóstico; Metástase; Neoplasia.

Autor: PAOLA ALEJANDRA MONTENEGRO CUELLAR

Título: CARCINOMA DE MAMA EM CADELA - SENSIBILIDADE E ESPECIFICIDADE ENTRE CITOPATOLÓGICO E HISTOPATOLÓGICO

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Titular Noeme Sousa Rocha

Presidente e Orientadora

Departamento de Clínica Veterinária

Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia – UNESP – Botucatu

Prof. Doutor Adriano Sakai Okamoto

Membro

Departamento de Clínica Veterinária

Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia – UNESP – Botucatu

Prof. Doutor Francisco Pedraza Ordoñez

Membro

Departamento de Saúde Animal

Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia – Universidade de Caldas
Colômbia

Data da defesa: 12 de abril de 2024.

AGRADECIMENTOS

Quero expressar minha profunda gratidão à minha família, cujo amor incondicional e apoio constante me impulsionaram ao longo desta jornada acadêmica. Seu sacrifício e incentivo foram fundamentais a cada passo que dei.

Agradeço sinceramente aos meus amigos pela compreensão, ânimo e paciência durante este árduo processo. Sua presença tem sido uma fonte inestimável de inspiração e motivação nos momentos mais desafiadores.

Gostaria de reconhecer e agradecer aos meus respeitados professores pela orientação especializada, dedicação incansável e sabedoria compartilhada. Suas lições deixaram uma marca indelével em meu desenvolvimento acadêmico e profissional.

Não posso deixar de mencionar o apoio fornecido pela faculdade, cujos recursos, instalações e oportunidades enriqueceram minha experiência de aprendizado e contribuíram para o sucesso desta pesquisa.

A todos aqueles que, de alguma forma, contribuíram para esta conquista, expresso meu mais sincero agradecimento. Este trabalho não teria sido possível sem sua generosidade, colaboração e estímulo.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACS	American Cancer Society
CA	Carcinoma Mamário
CAP	College of American Pathologists
CEUA	Comissão de Ética no Uso de Animais
CMH	Câncer de Mama Humano
FMVZ	Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia
HER2	Fator de Crescimento Epidérmico Humano
HV	Hospital Veterinário
OSH	Ovariosalpingohisterectomia
PAAF	Citologia Aspirativa por Agulha Fina
SRD	Sem Raça Definida
TMC	Tumor Mamário Canino
VPN	Valor Preditivo Negativo
VPP	Valor Preditivo Positivo

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1-Total de neoplasias e carcinomas	13
Gráfico 2-Raças mais diagnosticadas	14
Gráfico 3- Faixa Etária	16

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Ocorrência da doença segundo a raça.....	15
Tabela 2-História reprodutiva	17
Tabela 3-Sensibilidade, especificidade e valores preditivos positivos e negativos	18

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	19
Figura 2.....	19
Figura 3.....	20
Figura 4.....	20
Figura 5.....	21
Figura 6.....	21

SUMÁRIO

CAPÍTULO I	3
1. INTRODUÇÃO	3
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	4
2.1 Anatomia e histofisiologia da mama	4
2.2 Neoplasia de mama e classificação do carcinoma.....	5
2.3 Ocorrência, fatores predisponentes e etiologia dos carcinomas	6
2.4 Métodos para o diagnóstico.....	8
3. OBJETIVO.....	10
3.1 Geral	10
3.2 Específico.....	10
4. MATERIAL E MÉTODO	10
4.1 Inclusão dos diagnósticos de neoplasia de mama	10
4.2 Estatística.....	12
CAPÍTULO II	13
5. RESULTADO	13
6. DISCUSSÃO	23
7. CONCLUSÃO.....	27
8. REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA.....	28
CAPÍTULO III	34
TRABALHO CIENTÍFICO.....	34

CUELLAR, P. A. M. CARCINOMA DE MAMA EM CADELA - SENSIBILIDADE E ESPECIFICIDADE DE ENTRE CITOPATOLÓGICO E HISTOPATOLÓGICO.

Botucatu. 2024. 60 p. Defesa (Mestrado) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (UNESP).

RESUMO

A alta ocorrência do carcinoma de mama em cadelas leva em consideração as investigações epidemiológicas, clínicas e genéticas. Além disso, a idade e os fatores hormonais desempenham papel importante, por isso a causa é multifatorial. Raramente as cadelas desenvolvem carcinoma mamário antes dos dois anos de idade. No entanto, a ocorrência aumenta significativamente aos seis anos de idade. O objetivo deste estudo é comparar retrospectivamente os diagnósticos citopatológicos e histopatológicos de câncer de mama em cadelas ao longo do período de seis anos, de 2015 a 2020, para identificar a sensibilidade, a especificidade e, as semelhanças e divergências nos critérios diagnósticos; utilizou-se o arquivo do Laboratório de Patologia do Hospital Veterinário, selecionou-se 50 diagnósticos citológicos e 50 histológicos, fundamentando as comparações entre os critérios padronizados por Raskin e Cassali e registrou-se via informática, logo depois esses dados foram colocados em planilhas. Esta pesquisa visa contribuir para a compreensão mais ampla do tema.

Palavras-chave: Cadela, célula, diagnóstico, metástase, neoplasia.

CUELLAR, P. A. M. **BREAST CARCINOMA IN A FEMALE DOG - SENSITIVITY AND SPECIFICITY BETWEEN CYTOPATHOLOGICAL AND HISTOPATHOLOGICAL.** Botucatu. 2024. 60 p. Defesa (Mestrado) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (UNESP).

ABSTRACT

The high occurrence of mammary carcinoma in female dogs takes into consideration epidemiological, clinical, and genetic investigations. Additionally, age and hormonal factors play an important role, making the cause multifactorial. Female dogs rarely develop mammary carcinoma before two years of age. However, the occurrence significantly increases at six years of age. The objective of this study is to retrospectively compare cytological and histopathological diagnoses of mammary cancer in female dogs over a six-year period, from 2015 to 2020, to identify sensitivity, specificity, and similarities and differences in diagnostic criteria. The archives of the Veterinary Hospital's Pathology Laboratory were used, selecting 50 cytological and 50 histological diagnoses, based on comparisons between the criteria standardized by Raskin and Cassali, and recorded via computerized systems. Subsequently, these data were inputted into spreadsheets. This research aims to contribute to a broader understanding of the topic.

Keywords: female dog, cell, diagnosis, metastasis, neoplasia.

CAPÍTULO I

1. INTRODUÇÃO

A alta ocorrência de carcinoma de mama em cadelas leva em consideração as investigações epidemiológicas, clínicas e genéticas, além disso, há influência da idade e fatores hormonais, isto é, a causa é multifatorial. É rara em cadelas com idade inferior a dois anos de idade. Por outro lado, começa a aumentar a partir dos seis anos de idade.

A neoplasia se desenvolve em qualquer mama da cadeia. As que se localizam na região abdominal são as mais sensíveis para o câncer, média de 60% de acometimento. Não está totalmente esclarecida a causa, acredita-se que as tais mamas têm maior sensibilidade aos efeitos do estrógeno e que, por isso, a maioria das neoplasias se encontram nelas.

A maioria dos tumores diagnosticados são malignos, apesar de atualmente não ser possível ter números precisos, uma vez que os tumores benignos geralmente não são registrados em sua totalidade, provavelmente porque os responsáveis pelo animal não entendem que seja uma ameaça.

A mama de cadela está sendo utilizada como modelo para entender o desenvolvimento do câncer em mulheres, pois a maioria dos óbitos que ocorrem tem como causa a metástases, por isso torna-se importante identificar seu risco, principalmente devido as semelhanças na morfologia, idade em que se iniciam. E, até nos frequentes locais comuns pelos quais metastatizam.

Nas cadelas, estudos têm demonstrado que a cirurgia tem sido a solução no tratamento de tumores mistos benignos e carcinomas em tumores mistos em estágio inicial, além de que o diagnóstico precoce auxilia no melhor prognóstico e no planejamento de futuras cirurgias e /ou tratamentos.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Anatomia e histofisiologia da mama

As glândulas mamárias são órgãos especializados da pele, originados embriologicamente pela invaginação de brotos ectodérmicos. Elas se desenvolvem a partir de linhas mamárias bilaterais, diferenciando-se em brotos mamários, cuja localização varia entre as espécies. Nas espécies multíparas, como os caninos, esses brotos se desenvolvem nas regiões torácica, abdominal e inguinal (Nascimento, Santos, 2021).

A maturação morfológica e funcional completa da glândula ocorre durante a gestação, são compostas por unidades secretoras chamadas ácinos e ductos terminais, formando lóbulos separados por tecido conjuntivo. O ácino glandular ou alvéolo é revestido por uma camada de epitélio simples cúbico que varia na altura durante os diferentes estágios da atividade secretora (Nascimento, Santos, 2021).

As estruturas mamárias possuem localização bilateral, simétricas e são paralelas à linha média, na parede ventral do tronco. A mama direita e esquerda, chamadas cadeias mamárias, são divididas pelo sulco (Konig, Liebich, 2021).

Cada uma com cinco glândulas, denominadas conforme sua posição na cadela sendo: duas mamas torácicas (torácica cranial – T1; torácica caudal – T2), duas mamas abdominais (abdominal cranial – A1; abdominal caudal – A2) e uma mama inguinal, podendo qualquer uma delas ser foco de um ou mais tumores (Konig, Liebich, 2021).

O suprimento de sangue provém principalmente das artérias torácicas laterais, a artéria pudenda interna e algumas arteríolas de outras origens (Dyce et al., 2019).

Em relação ao sistema linfático, a linfa flui dos complexos torácicos e abdominais cranianos da mama para os nódulos linfáticos axilares e para os linfonodos regionais. Entretanto, nos complexos abdominal caudal e da mama inguinal, a linfa flui para os linfonodos inguinais superficiais, que são acessíveis à palpação (Konig, Liebich, 2021).

2.2 Neoplasia de mama e classificação do carcinoma

O câncer é resultado do desequilíbrio no processo de reprodução celular, levando ao crescimento descontrolado das células. Essas células formam neoplasias, que podem ser benignas ou malignas (dando origem ao câncer), com potencial para prejudicar o funcionamento do organismo (ACS, 2020).

O câncer pode surgir em qualquer parte do corpo e é classificado de acordo com seu local de origem, os hematológicos e os sólidos, os hematológicos têm sua origem principalmente na medula óssea ou nas células do sistema imunológico, englobando doenças como leucemias, linfomas e mielomas múltiplos (Sylvester Comprehensive Cancer Center, 2024).

Os tumores sólidos, tem dois tipos principais: os benignos e os malignos. Os tumores benignos geralmente não se disseminam para outras partes do corpo e tendem a ser menos agressivos. Por outro lado, os tumores malignos têm o potencial de se espalhar, causando metástase por meio da circulação sanguínea ou linfática (ACS, 2020).

Entre os diferentes tipos de câncer sólidos, os que se originam das células epiteliais dos órgãos, são os comuns, sendo o de mama predominante (ACS, 2020).

Há concordância sobre a inclusão de categorias como adenoma, carcinomas invasores, tumores mistos benignos e carcinomas em tumores mistos e os complexos, porém há variação significativa em outras categorias. No Brasil, Cassali et al. (2019) propuseram atualização mediante consensos para o diagnóstico, prognóstico e tratamento de neoplasias mamárias em cães e gatos (Nascimento, Santos, 2021).

De acordo com a classificação feita por Cassali, et al (2020), encontram-se classificadas lesões epiteliais não neoplásicas, tumores benignos, neoplasias mioepiteliais e sarcomas.

No entanto, também existem os malignos, como os carcinomas *in situ*, ductal ou lobulares, os carcinomas tumorais mistos, os carcinomas papilíferos invasivos e não invasivos, carcinomas tubulares, sólidos, basaloides, cribriformes e, os carcinomas de tipo especial como o micropapilar, lobular

pleomórfico, secretor, mucinoso, rico em lipídios, glicogênio, células escamosas, fusiformes e com diferenciação sebácea (Cassali et al, 2020).

Destacando a relevância do carcinoma em tumor misto. Este tipo de tumor, apesar de conter componentes mesenquimais benignos, como osso, cartilagem e/ou tecido adiposo, também possui um componente epitelial maligno. Deve ser diferenciado dos mistos benignos devido à sua maior densidade celular, marcante pleomorfismo no componente epitelial, aumento do índice mitótico, presença de áreas de necrose e padrão de crescimento infiltrativo (Goldschmidt, et al 2011).

Os critérios de malignidade principalmente utilizados para classificar as lesões tumorais como neoplásicas ou não usados por Raskin et al. (2022) incluem os seguintes:

- Presença de grupos celulares grandes e desordenados, aumento da celularidade, anisocitose, macrocitose, pleomorfismo celular e mitose atípica.
- Critérios nucleares como aumento do tamanho e da relação núcleo-citoplasma, formas irregulares e anisocariose, distribuição heterogênea da cromatina, e presença de múltiplos núcleos e nucléolos irregulares.
- Critérios citoplasmáticos como vacuolização celular anormal, perda de grânulos citoplasmáticos específicos, e basofilia citoplasmática, indicativos de síntese aumentada ou anormal.

Para estabelecer se um tumor é maligno ou não, deve-se associar três ou mais critérios em relação ao núcleo. Não há um único critério que indique isso. Além disso, é importante ter cautela ao encontrar células inflamatórias, pois estas podem causar displasia, tornando-as semelhantes às células malignas (Cowell et al., 2009; Raskin et al. 2022).

2.3 Ocorrência, fatores predisponentes e etiologia dos carcinomas

O câncer de mama em mulheres é um dos mais diagnosticados mundialmente assim como em cadelas, sendo maligno em 50% dos casos e morbidade, três vezes maior que nas mulheres (Siegel et al., 2017; Jadotte et al., 2021; Egenvall et al., 2005).

Portanto, os tumores mamários caninos são utilizados para pesquisas iniciais semelhantes ao câncer de mama, além de representar uma expressiva ameaça à vida e saúde do animal, é desafio para os médicos veterinários em seu tratamento e prevenção (Burrai et al., 2020).

A maioria dos dados concorda que a castração (Ovariosalpingohisterectomia, OSH) em idade precoce reduz o risco de desenvolver tumores mamários e, se um animal inteiro desenvolver tumor(es) mamário(s), a castração ao mesmo tempo que a mastectomia aumenta significativamente a sobrevida do animal em comparação com a castração isolada (Stavisky, White, 2022; Banchi et al., 2022).

Vários fatores influenciam no surgimento e progressão do tumor mamário canino como: fatores epidemiológicos, clínicos e histológicos, além da raça, idade, sexo e se o animal é castrado ou não (Burrai et al., 2020; Sorenmo et al., 2011; Gunnes et al., 2017). Embora qualquer raça seja propensa a desenvolver tumores, os sim raça definida (SRD) são os mais prováveis (Burrai et al., 2020; Sorenmo et al., 2011, Seung et al., 2021).

Da mesma forma, há escassez de informações se a raça do cão em que neoplasia mamária se desenvolve influencia a biologia desse tumor. Sendo elucidadas essas associações da biologia das raças, os tumores mamários caninos serviriam como um sistema modelo para investigar os condutores gênicos da heterogeneidade do tumor mamário (Edmunds et al., 2023).

Os tumores mamários caninos ocorrem principalmente em animais de meia-idade, entre 8 e 11 anos (Sorenmo et al., 2011). Estudos têm mostrado que fêmeas castradas antes do primeiro estro podem reduzir a formação de tumores (Kristiansen et al., 2013).

As influências hormonais (principalmente ovarianas), obesidade em idade jovem e ingestão de proteína animal foram associadas a um risco aumentado de desenvolver câncer de mama em cadelas e mulheres (Silva et al., 2019). Nas cadelas, as mamas abdominais caudal e inguinal são as mais acometidas (Santos et al., 2020).

Os hormônios são os componentes etiológicos mais estudados, principalmente por serem responsáveis pelo risco crescente de aparecimento de tumor nas cadelas castradas antes do primeiro cio (aproximadamente 0,05%),

após primeiro cio (aproximadamente 8%) e após o segundo (aproximadamente 26%) (Soares, 2015).

O descontrole da secreção hormonal é responsável pela proliferação celular incessável e traz como consequência as mutações genéticas que podem levar a várias alterações, dentre elas o carcinoma mamário, além disso, pode ser observada pseudociese recorrente que causa retenção láctea com posterior desenvolvimento de neoplasias (Soares, 2015).

O tamanho do tumor está diretamente relacionado ao prognóstico do animal, sendo tumores maiores associados a um prognóstico mais desfavorável (Macewen et al., 1985).

Além disso, o número de tumores e suas características histológicas, benignas ou malignas, desempenham um papel crucial na sobrevivência do animal com tumores mamários, devido à possibilidade de drenagem para diferentes linfonodos e consequente disseminação metastática através da circulação linfática (Sorenmo et al., 2011; Kurzman et al., 1986).

2.4 Métodos para o diagnóstico

O diagnóstico das neoplasias é importante, pois possibilita a identificação e avaliação dos tipos de tumores. Para isso é necessária uma anamnese detalhada, um exame físico completo e exames complementares como imagens torácicas, exame histopatológico, exame citopatológico, ultrassonografia, e quando indicada, tomografia computadorizada (Soares, 2015).

A punção aspirativa por agulha fina (PAAF) na citologia, apresenta diversas vantagens, incluindo sua boa sensibilidade e especificidade, baixa morbidade, diagnóstico rápido e uma relação custo/benefício favorável. No entanto, suas principais desvantagens estão relacionadas à experiência limitada em diagnosticar citologicamente e à ausência de sistema padronizado e uniforme para notificação de resultados (Domanski, 2020).

Em comparação com os amplos relatórios sobre a precisão diagnóstica e prognóstica do exame citológico do câncer de mama humano (CMH), ainda há relativamente poucos dados disponíveis sobre tumores mamários caninos (TMC) (Dolka et al., 2018).

Estudos confirmam que os TMC mostram semelhanças moleculares e clínicas com os do CMH e, portanto, vários sistemas de classificação de TMC (por exemplo, sistema histológico ou de classificação) foram adaptados de pesquisas em humanos (Dolka et al., 2018).

Antes de planejar o tratamento em pacientes acometidas por tumores de mama, é muito importante a realização do estadiamento clínico, onde são avaliados o tumor primário, o envolvimento de linfonodos regionais e a identificação de metástases, o sistema de estadiamento clínico determina cinco estágios clínicos que mostram a progressão do tumor no cão (Owen, 1980).

Na prática médica humana, o Protocolo para Exame de Ressecção de Pacientes com Carcinoma de Mama Invasivo do College of American Pathologists (CAP) é um conjunto de diretrizes estabelecidas para o exame patológico de tecido mamário removido durante a cirurgia de ressecção de pacientes com carcinoma de mama invasivo.

Esse protocolo fornece orientações detalhadas sobre os procedimentos de amostragem, processamento e avaliação do tecido mamário para garantir uma análise patológica precisa e completa (CAP, 2023).

O protocolo inclui recomendações sobre a identificação e o registro adequados do tecido removido, técnicas de processamento laboratorial, critérios para a avaliação microscópica das amostras de tecido, bem como diretrizes para relatar os achados patológicos de forma consistente e abrangente (CAP, 2023).

Essas diretrizes visam garantir a qualidade e a consistência nos relatórios patológicos, facilitando uma comunicação eficaz entre patologistas, oncologistas e outros profissionais de saúde envolvidos no tratamento do carcinoma de mama invasivo. Isso é fundamental para garantir o manejo clínico adequado e a tomada de decisões informadas sobre o tratamento e o prognóstico do paciente (CAP, 2023).

3. OBJETIVO

3.1 Geral

Determinar a sensibilidade e especificidade através da comparação entre diagnósticos citopatológicos e histopatológicos de câncer de mama em cadelas.

3.2 Específico

- Determinar a frequência de diagnósticos de carcinoma mamário em cadelas.
- Identificar e analisar 50 casos citológicos em conjunto com sua correspondente histologia.
- Realizar uma reavaliação dos diagnósticos citológicos e histológicos utilizando os critérios descritos na literatura.
- Comparar os resultados obtidos com base na revisão bibliográfica atualizada.

4. MATERIAL E MÉTODO

O projeto de pesquisa foi submetido e aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia (FMVZ) da UNESP, Campus de Botucatu, sob o protocolo N° 0190/2022 - CEUA. O trabalho realizado não envolveu a manipulação de animais vivos.

4.1 Inclusão dos diagnósticos de neoplasia de mama

Por meio de um estudo descritivo longitudinal retrospectivo, foram analisados os registros do Laboratório de Patologia Veterinária do Hospital Veterinário (HV) da FMVZ, com o objetivo de selecionar casos de neoplasia mamária em cadelas, a partir das requisições anuais entre 2015 e 2020.

Os critérios de inclusão contemplaram dados clínicos abrangentes, incluindo raça, idade, histórico reprodutivo, uso ou não de anticoncepcionais e anamnese completa da evolução da doença.

Foram selecionados 50 casos para representar o diagnóstico citopatológico, juntamente com seus respectivos exames histopatológicos. Isso possibilitou a avaliação e comparação através do microscópio óptico, nos aumentos 10x, 40x e 100x, para determinar a sensibilidade e especificidade da citologia.

Para a análise citopatológica, foram usados os critérios adotados por Raskin (2022), buscando comparar sua equivalência e proximidade com os diagnósticos baseados na classificação padronizada por Cassali (2020) para o diagnóstico histopatológico.

Após a revisão do Protocolo para Exame de Espécimes de Ressecção de Pacientes com Carcinoma Invasivo de Mama do CAP, foram identificadas semelhanças e diferenças em relação aos procedimentos realizados no Laboratório de Patologia para diagnosticar o CA nas cadelas, buscando determinar se é viável aprimorar um protocolo para garantir um diagnóstico mais preciso.

Utilizando às ferramentas da informática, tais como o Excel, registrou-se os dados de cada caso para facilitar a comparação entre os diagnósticos citopatológicos e histopatológicos. Isso permitiu determinar o percentual de concordância entre as nomenclaturas, proporcionando análise da sensibilidade e especificidade da citopatologia em comparação com a histopatologia.

Adicionalmente, foi realizado o registro fotográfico das amostras citológicas e histológicas em aumentos de 40x utilizando o Analisador de Imagem Opticam® O400S, com o software Mosaic 2.4.

Por fim avaliou-se se os critérios citopatológicos sugeridos na literatura (Raskin et al. 2022) são eficazes para a identificação de neoplasias mamárias malignas em cadelas. Na ausência de eficácia comprovada, foi considerada a elaboração de nova tabela com critérios citopatológicos a fim de aprimorar a sensibilidade e especificidade da citopatologia, como método rápido para o diagnóstico de câncer de mama em cadela.

4.2 Estatística

Para analisar os dados e calcular a Sensibilidade, Especificidade, Valor Preditivo Positivo (VPP) e Valor Preditivo Negativo (VPN), a análise foi feita de acordo com a tabela descrita por Trevethan (2017).

A sensibilidade foi definida como a probabilidade de obter um resultado positivo ao diagnosticar corretamente um caso de CA. A especificidade, por outro lado, foi a probabilidade de obter um resultado negativo que exclua corretamente os casos que não são CA.

O VPP referiu-se à probabilidade de que as neoplasias suspeitas de CA realmente sejam CA, enquanto o VPN foi calculado como a probabilidade de que os casos suspeitos com diagnóstico negativo de CA não sejam realmente CA.

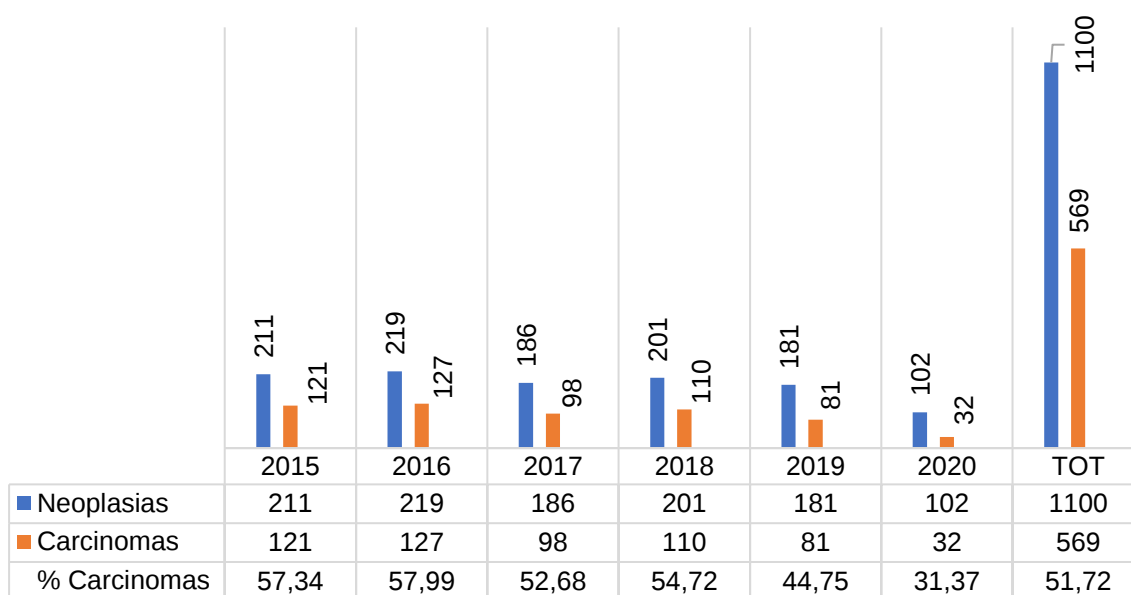
CAPÍTULO II

5. RESULTADO

De janeiro de 2015 a dezembro de 2020, foram analisadas 7.430 requisições. Dessas, 1.100 fêmeas apresentaram lesões neoplásicas nas mamas (14,80%), das quais 569 foram diagnosticadas como carcinomas mamários (51,72%) (Gráfico 1).

Gráfico 1-Total de neoplasias e carcinomas

Representação do número de casos de neoplasias anuais (colunas azuis) e carcinomas de mama (colunas laranja) com seus respectivos totais e percentuais.



Fonte: elaborado pelo autor (2024).

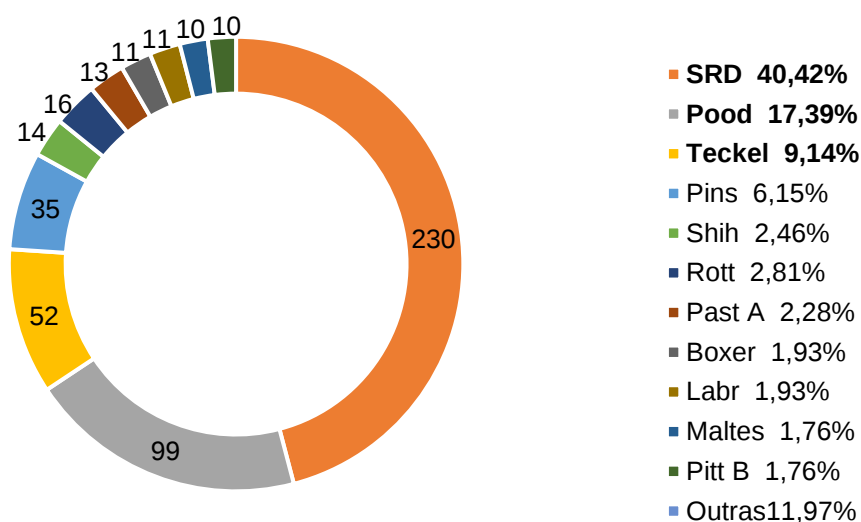
Foi realizada uma análise da morbidade proporcional por raças atendidas no HV em 2018, durante esse período, foram atendidos 537 pacientes, entre fêmeas e machos de várias espécies e com diferentes doenças, sendo no total 288 cadelas atendidas das quais 139 eram SRD as mais atendidas, seguida pelas Poodles com 28.

Dos 569 diagnósticos de carcinomas de mama, destacam-se em primeiro lugar as SRD, com maior frequência no HV, totalizando 230 casos (40,42%),

seguidos por Poodles, com 99 casos (17,39%), e pelas Teckel Dachshund, com 52 casos diagnosticados (9,14%) (Gráfico 2).

Gráfico 2-Raças diagnosticadas com maior frequência

O gráfico apresenta 11 das 37 raças mais frequentemente diagnosticadas com carcinoma mamário no Hospital Veterinário.



Fonte: elaborado pelo autor (2024).

Por outro lado, entre 20 pacientes Rottweiler com lesões de mama (nos seis anos), 16 foram diagnosticadas com CA, liderando a lista em relação à ocorrência da doença segundo a raça, apesar de não ser frequentemente tratada no HV. Em seguida, vêm as Teckel Dachshund, nas quais foram identificados 52 casos de carcinoma entre 72 pacientes, seguidas pelas Pastor Alemão, com 13 casos em 18 pacientes (Tabela 1).

Tabela 1- Ocorrência da doença de acordo com a raça
Das 37 raças, apenas as 11 aqui citadas são consideradas como as mais representativas.

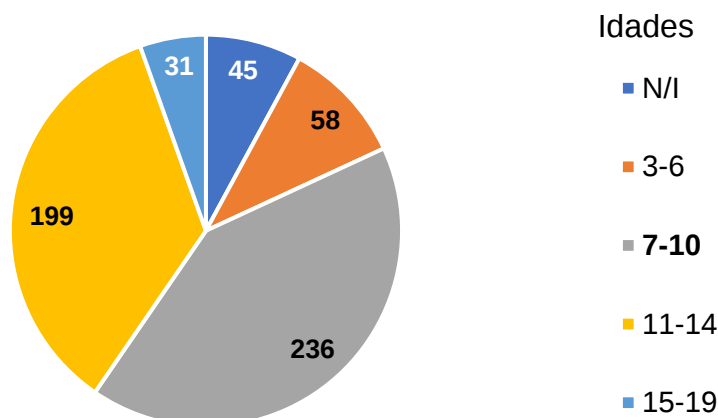
Raça*	No. Pacientes	CA Confirmados	%
Rottweiler	20	16	80
Teckel D	72	52	72,22
Pastor A	18	13	72,22
Poodle	151	99	65,56
Shih Tzu	22	14	63,63
Maltes	17	10	58,82
Pinscher	64	35	54,68
SRD	497	230	46,27
Labrador	24	11	45,83
Boxer	26	11	42,30
Pitt Bull	53	10	18,86

* Raça: de acordo com as informações dos responsáveis, sobre a raça dos animais.

A faixa etária com o maior número de casos de carcinomas é entre 7 e 10 anos, com 236 casos, seguida por 11 a 14 anos com 199 casos (Gráfico 3). Portanto, a idade em que mais casos foram diagnosticados com carcinoma é aos 10 anos, com um total de 77 pacientes (13,53%), seguida por pacientes com 11 anos (13%), 9 anos (11,07%) e 8 anos (8,78%).

Gráfico 3- Faixa Etária

As idades das pacientes diagnosticadas com Carcinoma Mamário estão destacadas em **negrita**, indicando os intervalos etários com maior presença de casos. N/I: Não Informada.



Fonte: elaborado pelo autor (2024).

Das 569 pacientes diagnosticados com carcinoma de mama, 108 delas passaram por OSH na idade adulta, o que representa 18,98% do total. A maioria dessas intervenções ocorreu em pacientes com 7 e 8 anos de idade.

Apesar do diagnóstico, 188 pacientes não passaram pela OSH (33,04%), enquanto 185 pacientes foram submetidas ao procedimento após o diagnóstico (32,51%). Isso totaliza 373 pacientes que não haviam sido submetidas à OSH antes do diagnóstico, correspondendo a 65,55% do total. Além disso, 88 pacientes, cujos responsáveis desconheciam seu histórico reprodutivo por serem animais adotados adultos, representam 15,46% do total.

De acordo com relatos dos responsáveis, 53 pacientes receberam anticoncepcionais (9,31%). No entanto, não conseguiram informar a duração ou o tipo de anticoncepcional utilizado. Além disso, o total de 80 pacientes tiveram crias (14,05%), enquanto 83 relataram ter percebido pseudociese (14,58%) (Tabela 2).

Tabela 2-História reprodutiva
Número de pacientes e porcentagens segundo historial de cada paciente.

História Reprodutiva	No. de Pacientes	%
Sem OSH até o Diagnóstico	373	65,55
OSH Antes do Diagnóstico	108	18,98
Desconhecimento do Responsável	88	15,46
Uso de Anticoncepcional	53	9,31
Crias	80	14,05
Pseudociese	83	14,58

Não foi possível identificar o subtipo de maior frequência de carcinoma, pois não foram encontrados registros nos resultados dos diagnósticos, apenas a confirmação de Carcinoma Mamário.

De forma semelhante, nos prontuários de 349 cadelas, não havia descrição adequada sobre a localização exata das lesões, o que impossibilitou a identificação precisa das mamas mais afetadas. Em determinados casos, as descrições se limitavam a termos amplos, como "cadeia mamária" (14,58%) e "lesão mamária" (24,06%).

Registrou-se o total de 22 pacientes que vieram a óbito e tiveram relatórios de necropsia que apontaram falhas sistêmicas devido a metástase de carcinoma de mama em outros órgãos.

Após analisar as 50 amostras citopatológicas e as 50 histopatológicas das pacientes, observamos que 23 citopatologias inicialmente sugeriram a presença de CA, e esses casos foram confirmados por meio da histopatologia. Assim como, em 9 amostras citopatológicas em que também se suspeitava de CA, o diagnóstico revelou outros tipos de neoplasias, como Mioepiteliomas, Mastocitomas, Hemangiossarcomas e Hemangiomas.

Por outro lado, em 12 amostras citopatológicas em que se presumia a presença de outros tipos de neoplasias, a confirmação veio através da análise

histológica correspondente. Apenas em 6 amostras histopatológicas, houve uma não concordância com o diagnóstico inicial da amostra citopatológica.

Sendo no total 35 concordâncias (70%) entre o exame citopatológico e o histopatológico e, 15 discordâncias (30%) entre os exames.

Tabela 3-Sensibilidade, especificidade e valores preditivos positivos e negativos A histopatologia (“Padrão Ouro”) é o exame de referência que nos diz se os diagnósticos citopatológicos estão corretos.

		Histopatologia	
Citopatologia	a	b	Total
	Verdadeiros Positivos: 23	Falsos Positivos: 9	32
	c	d	
	Falsos Negativos: 6	Verdadeiros Negativos: 12	18
	Total		
	29	21	50

$$\text{Sensibilidade: } \frac{23}{23+6} \times 100 = \mathbf{79,31\%}$$

$$\text{VPP: } \frac{23}{23+9} \times 100 = \mathbf{71,87\%}$$

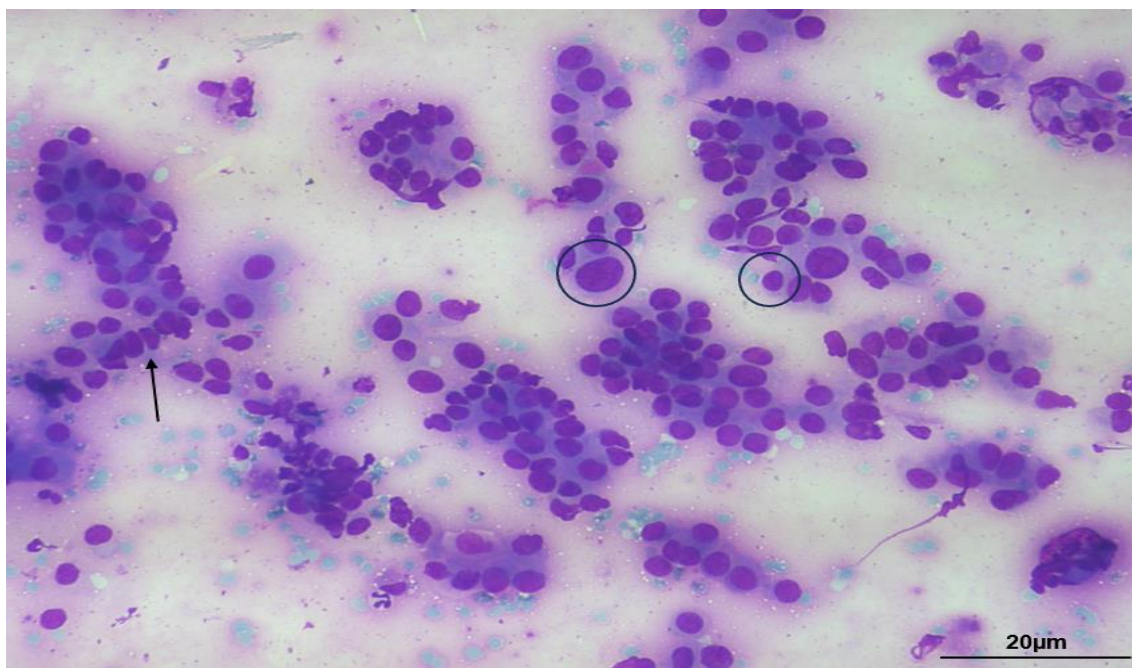
$$\text{Especificidade: } \frac{12}{9+12} \times 100 = \mathbf{57,14\%}$$

$$\text{VPN: } \frac{12}{6+12} \times 100 = \mathbf{66,66\%}$$

Por tanto, a sensibilidade das amostras foi de 79,31%, e especificidade foi de 57,14%. Além disso, o VPP foi de 71,87%, enquanto o VPN foi de 66,66%.

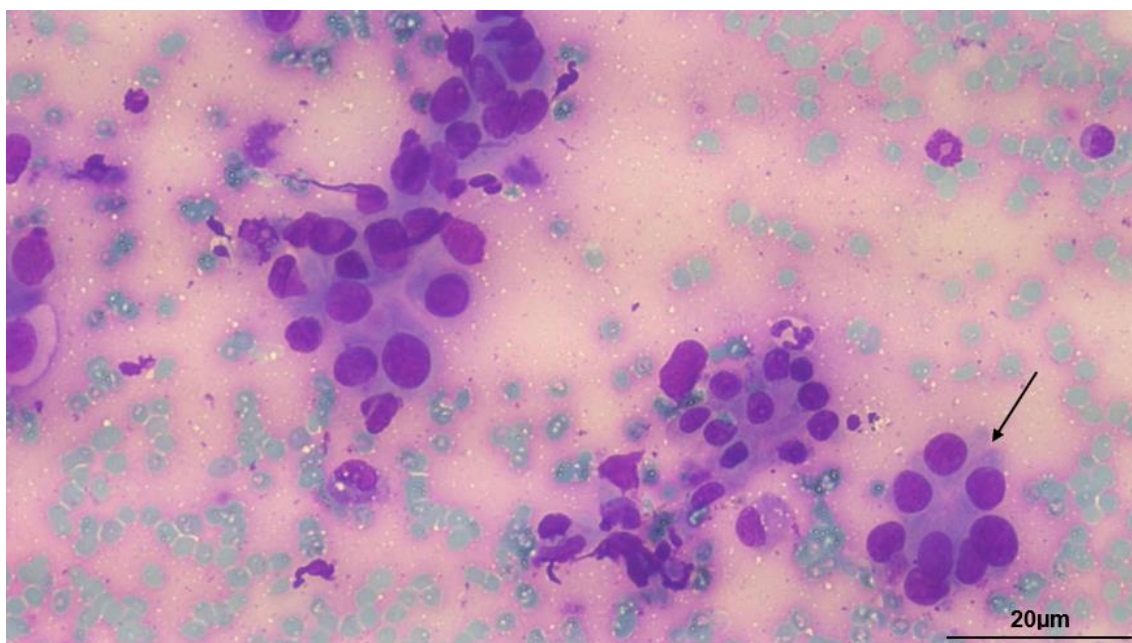
Das amostras citopatológicas e histopatológicas, foram selecionadas 6 representativas (Figuras 1, 2, 3, 4, 5 e 6).

Figura 1



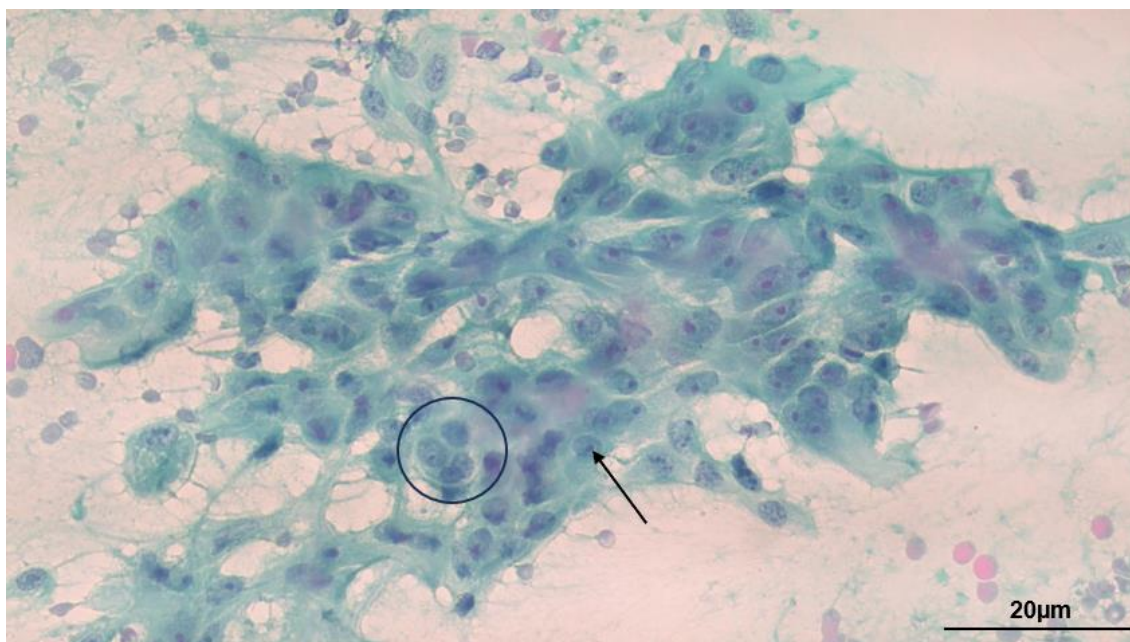
Anisocariose e macrocariose (círculos) em grupo de células epiteliais, citoplasma escasso e mal definido, aumento da relação núcleo/citoplasma e moldagem nuclear (seta) (H-E 40x).

Figura 2



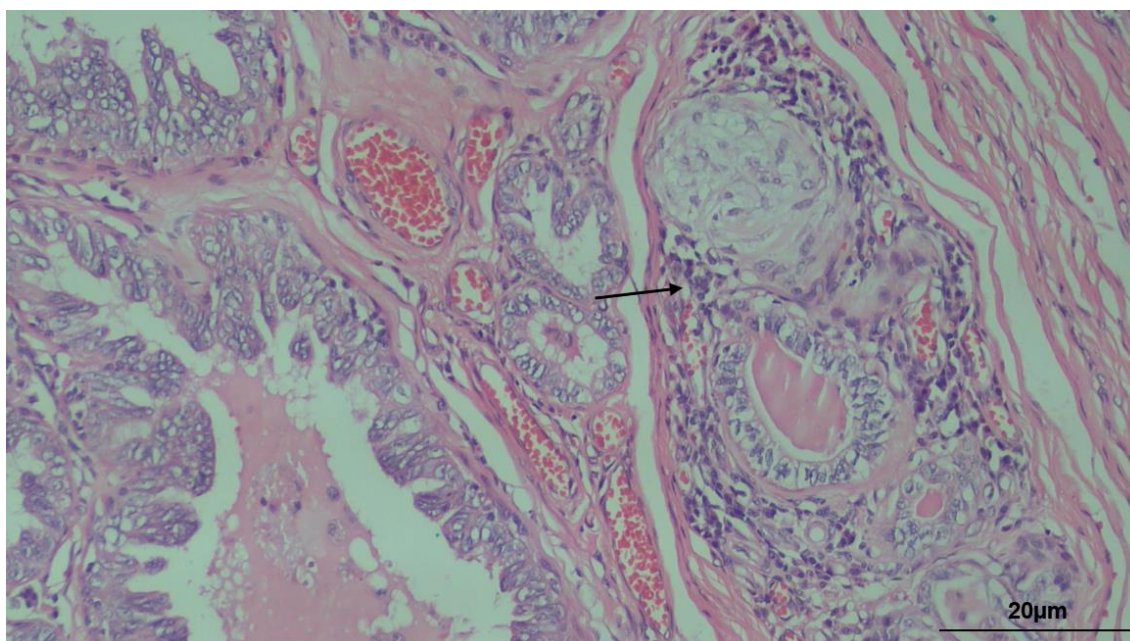
Células dispostas em grupos coesos, pleomorfismo celular, anisocitose e macrocitose, arranjo acinar (seta) (H-E 40x).

Figura 3



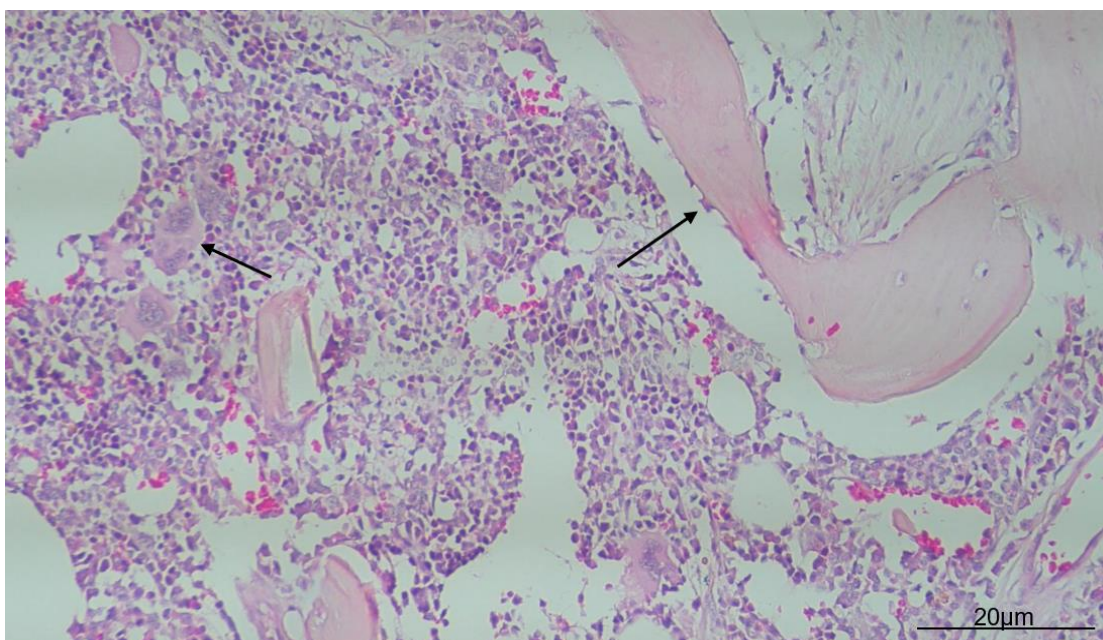
Célula multinucleada (círculo), nucléolos evidentes (seta) (Pap 40x).

Figura 4



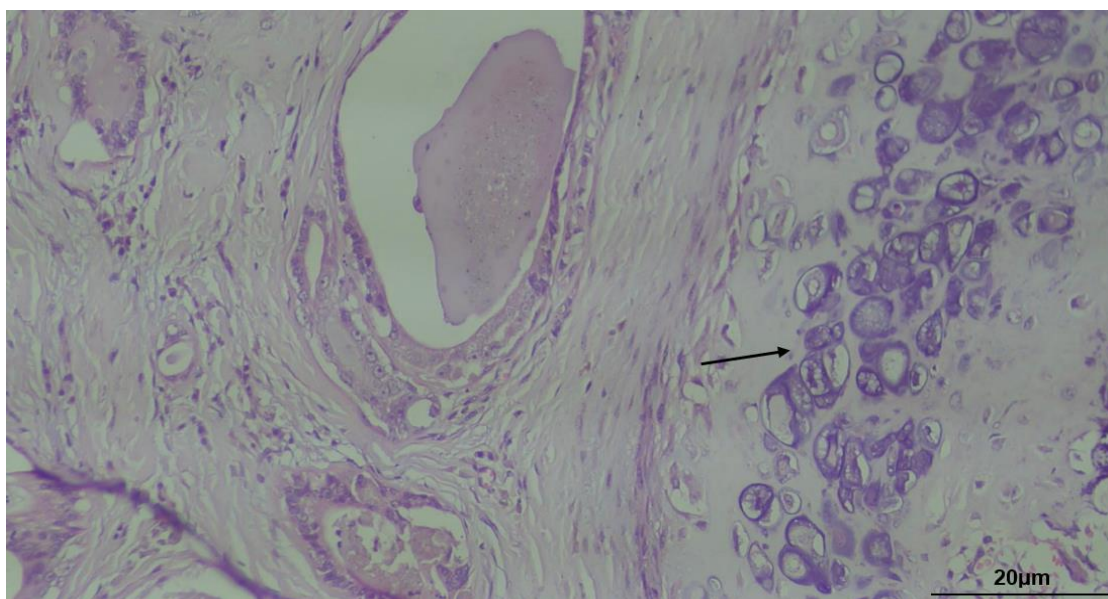
Proliferação de células epiteliais em tumor misto de mama, áreas carcinomatosas invasoras (seta) (H-E 40x).

Figura 5



Megacariócito (seta esquerda) em tumor misto de mama, componente ósseo (seta direita) (H-E 40x).

Figura 6



Focos epiteliais cúbicos a colunares com alto pleomorfismo em tumor misto de mama, componentes cartilagosos (seta) (H-E 40x).

Nas Figuras 1 e 2, houve discordância tanto no diagnóstico citológico quanto no histológico, ambos exames inicialmente diagnosticaram CA de Alto Grau, mas a análise posterior concluiu que se tratava de CA Lobular, devido ao fato de que, citologicamente, as células apresentavam citoplasma escasso, mal definido e sem grânulos.

Histologicamente, foram observadas células infiltrando os lobos mamários com padrão de crescimento em fileiras, células pouco coesas entre si e pouca atipia celular.

Diagnóstico correto e concordante (Figuras 3, 4, 5 e 6) tanto no exame citopatológico quanto no histopatológico, como CA em tumor misto. Na citologia, observou-se uma mistura de células indicativas da presença incomum e aumentada de células imaturas no tecido com diferentes formas e padrões de crescimento, incluindo células epiteliais e mesenquimais, além de uma mudança na relação núcleo-citoplasma.

Na histologia, ficou evidente a transição entre os componentes epiteliais e mesenquimais, como cartilagem e osso.

Ao se comparar a classificação histológica do Cassali, et al (2020) com o Protocolo para Exame de Espécimes para Ressecção de Pacientes com Carcinoma de Mama Invasivo do CAP, observou-se a importância comum na identificação de células com características atípicas nas amostras histológicas. Isso inclui alterações na forma, tamanho e cor do núcleo, bem como a relação núcleo-citoplasma, reconhecidos como indicadores de malignidade.

Além disso, ambos os métodos destacam a importância de identificar mitoses atípicas e avaliar a arquitetura tumoral, incluindo padrões específicos de crescimento tumoral, como sólido, tubular, cribriforme, entre outros, como sinais de malignidade.

6. DISCUSSÃO

É importante destacar que o volume de atendimentos no HV durante o ano de 2020 diminuiu consideravelmente devido à emergência causada pela pandemia de Covid-19, que foi decretada em abril do mesmo ano. Durante esse período, apenas casos de urgência foram atendidos pelo HV.

Este estudo revela que o CA em cadelas representou 51,72% dos casos, conforme mencionado por Vásquez et al. (2023), que relataram uma ocorrência entre 50% e 70% em cadelas não castradas. Embora o total de neoplasias não represente pelo menos um quarto do total de atendimentos no HV a cada ano, os carcinomas mamários constituem mais da metade dos casos de neoplasias tratadas no HV.

No Laboratório de Patologia Veterinária da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa (Carvalho et al., 2023), as pacientes SRD representavam em torno de 50,20% da amostra, sendo as mais frequentes, assim como neste estudo, onde as SRD corresponderam a 40,42%.

Resultados semelhantes foram observados em um estudo realizado no Grupo de Patologia Veterinária de Bristol, Reino Unido (Edmunds et al., 2023), onde os SRD também são os mais frequentes com 17,5%. Na pesquisa de Oliveira et al. (2022), os pacientes SRD representavam 33%, seguidos pelos Poodles com 21% e Pinschers com 11%.

Neste estudo, as SRD foram as mais frequentemente atendidas no HV, provavelmente devido à sua predominância na população canina na região, seguidas pelas Poodles.

A neoplasia mamária em cadelas geralmente se desenvolve em torno dos 9 anos de idade, equivalente a idade entre 60 e 90 anos em humanos (Sultan, Ganaie, 2018). Pesquisas anteriores indicam que o carcinoma mamário em cadelas é mais frequente por volta dos 10 anos de idade, com a média entre 7 e 10 anos (Edmunds et al., 2023).

Os resultados desta pesquisa corroboram essa tendência, com a faixa etária variando entre 7 e 14 anos e uma média de idade em torno dos 10 anos. Portanto, a idade pode ser considerada um fator de risco para o carcinoma

mamário, devido à sua manifestação tardia e à maior predisposição em cadelas adultas e idosas.

Considerando que foi levada em consideração a idade das pacientes só no momento do diagnóstico, uma vez que não é possível determinar há quantos meses ou anos a neoplasia começou a se desenvolver.

Foi observado que a maioria das cadelas com tumores mamários não foram castradas e, quando o foram, não foi antes do primeiro cio, o que ocorreu em 99,47% dos casos. Este achado está alinhado com estudos anteriores, como Nunes et al. (2018) e Oliveira et al. (2022), que destacaram uma proporção significativa de pacientes que não passaram pelo procedimento de OSH, com 72% e 74%, respectivamente.

Esses resultados contrastam com os do Reino Unido, onde apenas 5,2% das fêmeas eram intactas e 61,4% foram castradas, conforme observado por Edmunds et al. (2023).

Em outros estudos, os relatos da história reprodutiva dos pacientes são escassos ou, em alguns casos, incompletos. Por exemplo, Santos et al. (2020) e Pascoli et al. (2017) não consideraram o uso de anticoncepcionais ou a ocorrência de pseudociese como fatores de risco no desenvolvimento de carcinoma de mama.

Estudos realizados por Silva et al. (2019) revelam que o carcinoma frequente em cadelas é o associado ao misto (57,8%), seguido pelo carcinoma tubular (15,1%). Carvalho et al. (2023) também encontraram o carcinoma em tumor misto (38,33%) e o carcinoma tubular (21,82%) com maior frequência.

Nesta pesquisa não se conseguiu obter números precisos sobre a localização das lesões. Observamos que 13,34% das massas estavam no abdômen e 12,81% na região inguinal, o que difere dos estudos de Silva et al. (2019) e Nunes et al. (2018), que encontraram resultados semelhantes entre si, com 30,8% e 33% das lesões na região inguinal e 25,4% e 25% na região caudal, respectivamente.

Embora atualmente o número de pacientes que vieram a óbito possa ser maior do que o informado neste estudo (22), não é possível obter o número exato devido à falta de acompanhamento contínuo desses pacientes, já que na grande maioria são provenientes de outras regiões e não retornam regularmente.

Neste estudo, a sensibilidade da citologia foi de 79,31%, indicando sua eficácia na detecção de lesões mamárias verdadeiramente presentes. No entanto, sua especificidade de 57,14% sugere a possibilidade de resultados falsos positivos.

O VPP de 71,87% é encorajador, pois indica que a maioria das lesões diagnosticadas como positivas pela citologia são verdadeiras positivas. Por outro lado, o VPN de 66,66% sugere a presença de falsos negativos, ou seja, lesões erroneamente identificadas como negativas pela citologia.

Em comparação com a pesquisa de Chen et al. (2022), mostraram que o uso da PAAF na citologia mamaria é uma técnica confiável para diagnosticar lesões mamárias palpáveis, alcançando especificidade e um VPP de 100%, sensibilidade de 93,3% e um VPN de 98,2% nas amostras citopatológicas.

A citologia mediante PAAF pode proporcionar diagnósticos precisos na maioria das neoplasias de tecidos moles, especialmente quando usados critérios citológicos rigorosos, amostras adequadas e acesso a técnicas auxiliares, dados clínicos e radiológicos estão disponíveis, entretanto, não é tão eficaz na categorização precisa dos tumores (Domanski, 2020).

É fundamental examinar o número adequado de casos para alcançar competência. A falta de uma nomenclatura citológica padronizada e de um sistema uniforme de notificação da PAAF é uma limitação significativa. A padronização desses aspectos não só ajudaria a melhorar, mas também a expandir o papel do exame citopatológico no diagnóstico de neoplasias malignas (Domanski, 2020).

É evidente que há uma diferença significativa nos resultados entre os dois estudos. Isso pode ser atribuído a variações na metodologia usada desde a coleta das amostras, seu processamento, até a leitura e análises, por tanto, é possível sugerir melhoria no protocolo já implementado no sistema laboratorial.

Envolvendo dados específicos e detalhados sobre a história da paciente e um exame clínico completo das mamas; além de ser essencial o conhecimento teórico sobre as particularidades dos tumores mamários em cadelas, também é crucial proporcionar treinamento prático aos veterinários na coleta de amostras satisfatórias, incluindo a rigorosidade na punção, na divisão dos quadrantes do tumor e utilizando os materiais corretos necessários para o procedimento.

Recentemente, foi comprovada a eficácia do Sistema Yokohama da Academia Internacional de Citologia na classificação de biópsias aspirativas com agulha fina de lesões mamárias (Nikas, et al. 2023). Este estudo destaca a importância da avaliação rápida *in situ* sempre que possível, reduzindo interpretações inadequadas e maximizando a identificação de lesões benignas e malignas, sistema que pode ser usado como modelo.

Entre os 50 casos selecionados para avaliação citopatológica e histopatológica, se identificou a ocorrência significativa de apresentações histológicas múltiplas. Nesse caso, observou-se casos de Hiperplasia Mamária junto com Carcinoma sólido e Mastocitoma em associação com Hemangioma na mesma região.

A constatação reflete resultados similares em estudos recentes, nos quais foram documentadas concomitante de neoplasias malignas e benignas, assim como a coexistência de dois ou mais subtipos histológicos (11,5%) distintos ao mesmo tempo (Dolka, et al. 2024).

Embora o Protocolo do CAP, para Exame de Espécimes de Ressecção de Pacientes com CA Invasivo seja uma diretriz médica crucial, estabelecendo procedimentos e critérios para a avaliação precisa e transparente das características do tumor, há elementos ausentes na abordagem veterinária que poderiam ser valiosos se adotados em conjunto com a classificação de neoplasias proposta por Cassali.

Este protocolo oferece orientações específicas para avaliar o grau de diferenciação celular do tumor e pode recomendar o uso de marcadores imuno-histoquímicos, como estrogênio, progesterona e receptores HER2 (fator de crescimento epidérmico humano), para determinar o subtipo molecular do carcinoma de mama (CAP, 2023).

Além disso, incluem diretrizes para avaliar o grau de inflamação e a resposta do estroma que envolve o tumor, aspectos igualmente relevantes para a classificação e prognóstico do câncer (CAP, 2023).

7. CONCLUSÃO

Os resultados ressaltam que cadelas não castradas apresentam alta ocorrência de câncer, destacando a idade como um fator de risco significativo para o desenvolvimento tumoral. Além disso, é fundamental considerar outros fatores de risco, como o uso de anticoncepcionais e a presença de pseudociese, que podem não ter sido adequadamente avaliados em estudos anteriores.

Os baixos valores de sensibilidade e especificidade no exame citopatológico indicam deficiências importantes na capacidade dos procedimentos utilizados no HV no diagnóstico para detectar com precisão tanto os casos positivos quanto os negativos de carcinoma mamário em cadelas. Isso poderia resultar em atrasos no tratamento, oportunidades perdidas para intervenções precoces, tratamentos desnecessários, estresse adicional para as cadelas e seus donos, bem como custos econômicos e emocionais associados a testes e tratamentos adicionais.

O exame histológico se destaca por sua precisão na avaliação da estrutura celular e tecidual, enquanto o exame citológico oferece uma opção rápida e menos invasiva. Ambos são complementares e são utilizados de acordo com as necessidades clínicas específicas, levando em consideração a precisão e a rapidez no diagnóstico.

A implementação do Protocolo do CAP para Exame de Espécimes de Ressecção de pacientes com CA de mama traria vantagens como padronização de procedimentos, critérios detalhados para diagnóstico preciso e orientações claras para terapias específicas. No entanto, diferenças anatômicas entre cadelas e mulheres, juntamente com limitações de recursos na medicina veterinária, podem tornar o protocolo inadequado para alguns pacientes.

8. REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA¹

ACS. American Cancer Society. **¿What is cancer?** Atlanta: Cancer, 2020. Disponível em: <https://www.cancer.org/es/cancer/entendimiento-del-cancer/que-es-el-cancer.html>. Acesso em: 11 set. 2023.

BANCHI, P.; MORELLO, E. M.; BERTERO, A.; RICCI, A.; ROTA, A. A retrospective study and survival analysis on bitches with mammary tumours spayed at the same time of mastectomy. **Veterinary and Comparative Oncology**, v. 20, n. 1, p. 172-178, 2022.

BURRAI, G. P.; GABRIELI, A.; MOCCIA, V.; ZAPPULLI, V.; PORCELLATO, I.; BRACHELENTE, C.; PIRINO, S.; POLINAS, M.; ANTUOFERMO, E. A statistical analysis of risk factors and biological behavior in canine mammary tumors: a multicenter study. **Animals**, v. 10, n. 9, p. 1687, 2020.

COLLEGE OF AMERICAN PATHOLOGISTS (CAP). **Protocol for the Examination of Resection Specimens from Patients with Invasive Carcinoma of the Breast**, 2023. Northfield, Illinois. Version: 4.9.0.0, 44p.

CARVALHO, P.; NIZA-RIBEIRO, J.; AMORIM, I.; QUEIROGA, F.; SEVERO, M.; RIBEIRO, A. I.; PINELLO, K. Comparative epidemiological study of breast cancer in humans and canine mammary tumors: insights from Portugal. **Frontiers in Veterinary Science**, v. 10, p. 1271097, 2023. DOI: 10.3389/fvets.2023.127109.

CASSALI, G. D.; JARK, P. C.; GAMBA, C.; DAMASCENO, K. A.; ESTRELA-LIMA, A.; DE NARDI, A. B.; FERREIRA, E.; HORTA, R. S.; FIRMO, B. F.; SUEIRO, F. A.; RODRIGUES, L. C.; NAKAGAKI, K. Y. Consensus regarding the diagnosis, prognosis and treatment of canine and feline mammary tumors – 2019.

¹ ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **NBR 6023**: Informação e documentação – Referências – Elaboração. Rio de Janeiro: ABNT, 2023.

Brazilian Journal of Veterinary Pathology, São Paulo, v. 13, n. 3, p. 555-574, 2020.

CHEN, Z.; SALIBAY, C.; ELATRE, W.; NARITOKU, W. Y.; MA, Y.; MARTIN, S. E.; WANG, T. Performance of breast fine needle aspiration as an initial diagnostic tool: A large academic hospital experience. **Wiley**, v. 33, n. 6, p. 707-715, 2022. DOI: 10.1111/cyt.13171.

COWELL, R.; TYLER, R.; MEINKOTH, J.; DENICOLA, D. **Diagnóstico Citológico e Hematológico de Cães e Gatos**. 3.ed. Curitiba: MedVet, 2009. 498p.

DOLKA, I.; CZOPOWICZ, M.; GRUK-JURKA, A.; WOJTKOWSKA, A.; SAPIERZYŃSKI, R.; JURKA, P. Diagnostic efficacy of smear cytology and Robinson's cytological grading of canine mammary tumors with respect to histopathology, cytomorphometry, metastases and overall survival. **Plos One**, San Francisco, v.13, n. 1, p. e0191595, 2018.

DOLKA, I.; CZOPOWICZ, M.; STOPKA, D.; WOJTKOWSKA, A.; KASZAK, I.; SAPIERZYŃSKI, R. Risk factor analysis and clinicopathological characteristics of female dogs with mammary tumours from a single-center retrospective study in Poland. **Scientific Report**, vol. 14, p. 5569, 2024. DOI: 10.1038/s41598-024-56194-z.

DOMANSK, H. Role of fine needle aspiration cytology in the diagnosis of soft tissue tumours. **Cytopathology**, v. 31, n. 4, p. 271-279, 2020. DOI: 10.1111/cyt.12836

DYCE, M.; SACK, W.; WENSING, C. **Tratado de anatomia veterinária**. 5. ed. Barueri: Guanabara Koogan, 2019. 872 p.

EDMUNDS, G.; BECK, S.; KALE, K. U.; SPASIC, I.; O'NEILL, D.; BRODBELT, D.; SMALLEY, M. J. Associations between dog breed and clinical features of

mammary epithelial neoplasia in bitches: an epidemiological study of submissions to a single diagnostic pathology centre between 2008–2021. **Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia**, v. 28, n. 1, 2023.

EGENVALL, A.; BONNETT, B.; OHAGEN, P.; OLSON, P.; HEDHAMMAR, A.; VON EULER, H. Incidence of and survival after mammary tumors in a population of over 80,000 insured female dogs in Sweden from 1995 to 2002. **Preventive Veterinary Medicine**, Amsterdam, v. 69, n. 1-2, p. 109-127, 2005.

GOLDSCHMIDT, M.; PEÑA, L.; RASOTTO, R.; ZAPPULLI, V. Classification and Grading of Canine Mammary Tumors. **Veterinary Pathology**. v. 48, n. 1, p. 117-131, 2011. DOI: 10.1177/0300985810393258.

GUNNES, G.; BERGE, K. S.; LINGAAS, F. A statistical assessment of the biological relationship between simultaneous canine mammary tumours. **Veterinary and Comparative Oncology**, Oxford, v. 15, n. 2, p. 355–365, 2017.

JADOTTE, Y. T.; KOOS, J.; LANE, D. Organic food consumption and the incidence of cancer: A systematic review protocol. **JBI Evidence Synthesis**, v. 19, n. 5, 2021.

KAZEMI, A.; BARATI-BOLDAJI, R.; SOLTANI, S.; MOHAMMADIPOOR, N.; ESMAEILINEZHAD, Z.; CLARK, C. C. T.; BABAJAFARI, S.; AKBARZADEH, M. Intake of various food groups and risk of breast cancer: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. **Advances in Nutrition**, v. 12, n. 3, p. 809-849, 2021

KONIG, H. E.; LIEBICH H-G. **Anatomia dos animais domésticos**. 7. ed. Porto Alegre: Artmed, 2021. 856 p.

KRISTIANSEN, V. M.; NODTVEDT, A.; BREEN, A. M.; LANGELAND, M.; TEIGE, J.; GOLDSCHMIDT, M.; JONASDOTTIR, T. J.; GROTMOL, T.; SØRENMO, K. Effect of ovariectomy at the time of tumor removal in dogs with benign

mammary tumors and hyperplastic lesions: a randomized controlled clinical trial. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Philadelphia, v. 27, n. 9, p. 935–942, 2013.

KURZMAN, I. D.; GILBERTSON, S. R. Prognostic factors in canine mammary tumors. **Seminars in Veterinary Medicine and Surgery (Small Animal)**, Philadelphia, v. 1, n. 1, p. 25–32, 1986.

MACEWEN, E. G.; HARVEY, H. J.; PATNAIK, A. K.; MOONEY, S.; HARDY, W. D. Evaluation of effects of levamisole and surgery on canine mammary cancer. **Journal of Biological Response Modifiers**, New York, v. 4, n. 4, p. 418–426, 1985.

NASCIMENTO, E.; SANTOS, R. **Patologia da Reprodução dos Animais Domésticos**. 5.ed. Barueri: Guanabara Koogan, 2021. 160p.

NIKAS, I.; VEY, J.; PROCTOR, T.; ALRAWASHDEH, M.; ISHAK, A.; MI KO, H.; RYU, H. The Use of the International Academy of Cytology Yokohama System for Reporting Breast Fine-Needle Aspiration Biopsy a Systematic Review and Meta-Analysis. **American Journal of Clinical Pathology**, v. 159, n. 2, p. 138–145, 2023. DOI: 10.1093/ajcp/aqac132

NUNES, F. C.; CAMPOS, C. B.; TEIXEIRA, S. V.; BERTAGNOLLI, A. C.; LAVALLE, G. E.; CASSALI, G. D. Epidemiological, clinical and pathological evaluation of overall survival in canines with mammary neoplasms. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinaria e Zootecnia**, Minas Gerais, v. 70, n. 6, p. 1714-1722, 2018.

OLIVEIRA, L. C.; dos SANTOS LOPES FERNANDES, M. E.; PEIXOTO, A. J. R.; da CAMARA BARROS, F. F. P.; COELHO, C. M. M.; de ASSUNÇÃO NOGUEIRA, V.; CALDAS, S. A. Clinical, epidemiological, and histopathological aspects of breast cancer in female dogs at federal rural University of Rio de Janeiro

veterinary hospital. **Revista Brasileira de Medicina Veterinária**, Rio de Janeiro, v. 44, p. e000722, 2022.

OWEN LN. **TNM Classification of tumors in domestic animals**. Geneva: World Health Organization. 1980.

PASCOLI, A. L.; NEGRÃO, S. L.; OLIVEIRA, L. E.; FERREIRA, M. G. P. A.; REIS FILHO, N. P.; de NARDI, A. B. Campanha de orientação, prevenção e diagnóstico precoce de tumores mamários em cadelas e prevalência desses tumores diagnosticados durante a campanha realizada no município de Blumenau-SC. **Archives of Veterinary Science**, v. 22, n. 2, p. 66-00, 2017.

RASKIN, R. E.; MEYER, D. J.; BOES, K. M. **Canine and feline cytopathology: a color atlas and interpretation guide**. 4. ed. Saunders, 2022. 744p.

SANTOS, T. R.; CASTRO, J. R.; ANDRADE, J. C.; SILVA, A. C. R.; SILVA, G. M. F.; FERREIRA, F. A.; HEADLEY, S. A.; SAUT, J. P. E. Risk factors associated with mammary tumors in female dogs. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Rio de Janeiro, v. 40, n. 6, p. 466–473, 2020.

SEUNG, B. J.; CHO, S. H.; KIM, S. H.; BAE, M. K.; LIM, H. Y.; KWAK, S. W.; SUR, J. H. Impact of histological subtype on survival in canine mammary carcinomas: a retrospective analysis of 155 cases. **Journal of Comparative Pathology**, London, v. 186, p. 23–30, 2021.

SIEGEL, R.; MILLER, K.; JEMAL, A. Cancer statistics. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, Hoboken, v. 67, n. 1, p. 7–30, 2017.

SILVA, H. D. C.; OLIVEIRA, A. R.; HORTA, R. D. S.; MERÍSIO, A. C.; SENA, B. V.; SOUZA, M. C.; FLECHER, M. C. Epidemiology of canine mammary gland tumours in Espírito Santo, Brazil. **Acta Scientiae Veterinariae**, Porto Alegre, v. 47, n. 1, 2019.

Sylvester Comprehensive Cancer Center. **Cánceres hematológicos (de la sangre)**. Disponible en: <https://umiamihealth.org/es/sylvester-comprehensive-cancer-center/tratamientos-y-servicios/canceres-hematologicos-de-la-sangre>. Acceso en: 16 abr. 2024.

SOARES, N. P. **Estudo de neoplasias mamárias de cadelas em Uberlândia e imunomarcacão para ciclooxigenase 2**. 2015. Dissertação (Mestrado em Ciências Agrárias) - Faculdade de Ciências Agrárias, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2015.

SORENMO, K.; RASOTTO, R.; ZAPPULLI, V.; GOLDSCHMIDT, M. Development, anatomy, histology, lymphatic drainage, clinical features, and cell differentiation markers of canine mammary gland neoplasms. **Veterinary Pathology**, Thousand Oaks, v. 48, n. 1, p. 85–97, 2011.

STAVISKY, J.; WHITE, C. Does spaying at a younger age reduce dogs' risk of developing mammary tumours? **Veterinary Record**, v. 190, n. 3, p. 123-125, 2022.

SULTAN, F.; GANAINE, B. A. Comparative oncology: Integrating human and veterinary medicine. **Open Veterinary Journal**, v. 8, n. 1, p. 25-34, 2018.

TREVETHAN, R. Sensitivity, specificity, and predictive values: foundations, pliabilities, and pitfalls in research and practice. **Frontiers in Public Health**, Lausanne, v. 5, n. 307, 2017.

VAZQUEZ, E.; LIPOVKA, Y.; CERVANTES-ARIAS, A.; GARIBAY-ESCOBAR, A.; HABY, M. H.; QUEIROGA, F. L.; VELAZQUEZ, C. Canine Mammary Cancer: State of the Art and Future Perspectives. **Animals**, v. 13, n. 19, p. 3147, 2023. DOI: 10.3390/ani13193147.

CAPÍTULO III

TRABALHO CIENTÍFICO

Breast Carcinoma in a Dog - Sensitivity and Specificity between Cytopathology and Histopathology

**Carcinoma de Mama em Cadela - Sensibilidade e Especificidade entre
Citopatológico e Histopatológico**

ABSTRACT

The study evaluated the accuracy of mammary carcinoma diagnoses in female dogs through cytological exams (FNA) compared to histopathological diagnoses. The presence of neoplasia and the effectiveness of procedures at the Pathology Laboratory of the Veterinary Hospital of the FMVZ of Unesp, Botucatu, were analyzed. A total of 1100 mammary neoplasms were recorded between 2015 and 2020, of which 569 were mammary carcinomas. Fifty cytological samples were selected and analyzed to determine occurrence, age at presentation, and most affected breeds, as well as to verify the obtained diagnoses. Mammary carcinoma accounted for 51.72% of the registered cases. A higher occurrence was observed in mixed-breed female dogs, at 40.42%, followed by Poodles at 17%. The most common age at diagnosis was 10 years, and in 65.55% of cases, the dogs had not been previously spayed. 9.31% of the animals had received contraceptives, while 14% had given birth and 14.58% had presented symptoms of pseudopregnancy at some point in their lives. In the test results, a 70% agreement between cytology and histology was observed, with 30% disagreement between them. Statistically, a sensitivity of 79.32% and a specificity of 57.14% were reflected. Intact and older female dogs represent a significant risk in the development of mammary carcinoma. Although the protocol for processing and interpreting cytological samples is well established, the results do not reach the level of excellence observed in previous studies.

Keywords: carcinoma, cell, cytopathology, female dog, mamma.

RESUMO

O estudo avaliou a precisão dos diagnósticos de carcinoma mamário em cadelas por meio de exames citológicos (PAAF) em comparação com diagnósticos histopatológicos. Foi analisada a presença da neoplasia e a eficácia dos procedimentos no Laboratório de Patologia do Hospital Veterinário da FMVZ da Unesp, Botucatu. Foram registradas 1100 neoplasias mamárias entre 2015 e 2020, das quais 569 foram carcinomas mamários. Cinquenta amostras citopatológicas foram selecionadas e analisadas para determinar a ocorrência, idade de apresentação e raças mais afetadas, além de verificar os diagnósticos obtidos. O carcinoma mamário representou 51,72% dos casos registrados. Observou-se maior ocorrência em cadelas SRD, com 40,42%, seguidas por Poodles com 17%. A idade mais comum de diagnóstico foi de 10 anos, e em 65,55% dos casos as cadelas não haviam sido castradas previamente. 9,31% dos animais haviam recebido contraceptivos, enquanto 14% já haviam dado à luz e 14,58% apresentaram sintomas de pseudociese em algum momento de suas vidas. Nos resultados dos exames, foi observada uma concordância de 70% entre citologia e histologia, com 30% de discordância entre eles. Estatisticamente, foi refletida uma sensibilidade de 79,32% e uma especificidade de 57,14%. Cadelas intactas e mais velhas representam um risco significativo no desenvolvimento de carcinoma mamário. Embora o protocolo de processamento e interpretação de amostras citopatológicas esteja bem estabelecido, os resultados não alcançam o nível de excelência observado em estudos anteriores. Palavras-chave: Cadela, carcinoma, célula, citopatologia, mama.

INTRODUCTION

Cancer arises from an imbalance in the process of cellular reproduction, resulting in uncontrolled cell growth. These cells form neoplasms, which can be benign or malignant (causing cancer), with the potential to impair the functioning of the organism. Among various types of cancer, those originating from epithelial cells of organs are the most common, with breast cancer being predominant (American Cancer Society [ACS], 2020).

Breast cancer is one of the most diagnosed in women worldwide, as well as in female dogs, being malignant in 50% of cases and with a threefold higher

morbidity compared to women (Siegel et al., 2017; Jadotte et al., 2021; Egenvall et al., 2005).

Most data indicate that early spaying (Ovariohysterectomy, OHE) reduces the risk of developing mammary tumors. Furthermore, if an intact animal develops mammary tumor(s), performing spaying simultaneously with mastectomy significantly increases the animal's survival compared to spaying alone (Stavisky & White, 2022; Banchi et al., 2022).

Diagnosis of neoplasms is crucial to identify and evaluate tumor types. This requires a thorough medical history, comprehensive physical examination, and complementary tests such as chest radiographs, histopathology, cytopathology, ultrasound, and, when necessary, computed tomography (Soares, 2015).

Fine needle aspiration (FNA) has several advantages, such as good sensitivity and specificity, low morbidity, rapid diagnosis, and a favorable cost-benefit ratio. However, its main disadvantages include lack of experience in cytological interpretation and absence of a standardized and uniform system for reporting FNA results (Domanski, 2020).

The aim of the study was to compare cytological and histopathological diagnoses of mammary cancer in female dogs over period of six years, from 2015 to 2020, and determine the occurrence of malignant neoplasms in this population.

MATERIAL AND METHODS

Through a descriptive longitudinal retrospective study, records from the Veterinary Pathology Laboratory of the Veterinary Hospital (HV) of the FMVZ were analyzed to select cases of mammary neoplasia in female dogs between 2015 and 2020.

The research project was approved by the Ethics Committee on Animal Use at FMVZ of UNESP, Botucatu Campus, under protocol No. 0190/2022 - CEUA. Inclusion criteria encompassed detailed clinical data such as breed, age, reproductive history, and disease progression anamnesis.

Fifty cases were selected to represent cytological diagnoses, along with corresponding histopathological examinations, allowing for microscopic evaluation and comparison to determine cytology sensitivity and specificity. Cytological analysis followed the criteria adopted by Raskin (2022) to compare

its equivalence with diagnoses based on the standardized classification by Cassali (2020) for histopathological diagnosis.

Using computer tools such as Excel, the data from each case were recorded to facilitate the comparison between cytological and histopathological diagnoses. This allowed determining the percentage of agreement between the nomenclatures, analyzing the sensitivity and specificity of cytology compared to histopathology.

Cytological and histological samples were photographed at 40x magnification using the Opticam® O400S Image Analyzer with Mosaic 2.4 software. Finally, it was evaluated whether the cytological criteria suggested in the literature (Raskin et al. 2022) are effective in identifying malignant mammary neoplasms in female dogs.

To analyze the data and calculate Sensitivity, Specificity, Positive Predictive Value (PPV), and Negative Predictive Value (NPV), the methods described by Trevethan (2017) were followed. Sensitivity was defined as the probability of correctly diagnosing a cancer case, while Specificity was the probability of correctly diagnosing a case that is not cancer.

PPV represents the probability that suspected cancer cases are truly cancer, while NPV indicates the probability that suspected non-cancer cases are truly not cancer.

RESULTS

Between January 2015 and December 2020, 7,430 female dogs were examined. Of these, 1,100 presented neoplastic lesions in the mammary glands (14.80%), with 569 cases diagnosed as mammary carcinomas (51.72%) (Figure 1).

Out of the 569 diagnoses of mammary carcinomas, mixed-breed dogs lead with 230 cases (40.42%), followed by Poodles, with 99 cases (17.39%), and Teckel Dachshunds, with 52 diagnosed cases (9.14%) (Figure 2).

The age group with the highest number of carcinoma cases is between 7 and 10 years old, totaling 236 cases, followed by 11 to 14 years old, with 199 cases (Figure 3). Thus, the age at which most carcinoma cases were diagnosed

is at 10 years old, with a total of 77 patients (13.53%), followed by patients at 11 years old (13%), 9 years old (11.07%), and 8 years old (8.78%).

Despite the diagnosis, 188 patients did not undergo OHE (33.04%), while 185 patients underwent the procedure after diagnosis (32.51%). This totals 373 patients who had not undergone OHE before diagnosis, accounting for 65.55% of the total. Additionally, 88 patients, whose owners were unaware of their reproductive history due to being adopted adult animals, represent 15.46% of the total.

According to reports from caregivers, 53 patients received contraceptives (9.31%). However, they could not provide information on the duration or type of contraceptive used. Furthermore, a total of 80 patients had litters (14.05%), while 83 reported experiencing pseudocyesis (14.58%) (Table 1).

After reviewing the 50 cytological and 50 histopathological samples from the patients, we found that 23 cytologies initially suggested the presence of cancer, and these cases were confirmed by histopathology. Additionally, in 9 cytological samples where cancer was also suspected, the diagnosis revealed other types of neoplasms such as myoepitheliomas, mast cell tumors, hemangiosarcomas, and hemangiomas.

Most representative images of the cases used during the analysis of cytological and histological samples where some of the malignancy criteria used as a reference for their respective diagnosis of breast carcinoma are evident (Figures 4, 5 and 6).

On the other hand, in 12 cytological samples where the presence of other types of neoplasms was presumed, confirmation came through the corresponding histological analysis. Only in 6 histopathological samples, there was a disagreement with the initial diagnosis of the cytological sample.

In total, there were 35 agreements (70%) between the cytological and histopathological examinations and 15 disagreements (30%) between the examinations.

Therefore, the sensitivity of the samples was 79.31%, and the specificity was 57.14%. Additionally, the positive predictive value (PPV) was 71.87%, while the negative predictive value (NPV) was 66.66% (Table 2).

In this study, it was not possible to obtain precise numbers regarding the location of the lesions. In the records of 349 analyzed female dogs, there was a lack of adequate description about the exact location of the lesions, which hindered the identification of the most affected mammary glands. In some cases, the descriptions were vague, using generic terms such as "mammary chain" (14.58%) and "mammary lesion" (24.06%).

DISCUSSION

This study highlights that mammary carcinoma in female dogs accounted for a significant proportion, with 51.72% of cases, as reported by Vásquez et al. (2023), who observed an occurrence between 50% and 70% in non-spayed female dogs. Although the total number of neoplasms represents less than a quarter of the total appointments at the Veterinary Hospital each year, mammary carcinomas make up over half of the treated neoplasia cases.

Additionally, it was noted that Mixed Breed dogs represented a significant percentage of the sample, at 40.42%, reflecting similar findings to other studies (Carvalho et al., 2023; Edmunds et al., 2023; Oliveira et al. 2022). Mixed Breed consistently showed the highest occurrence, possibly due to their predominance in the canine population, followed by Poodles.

Mammary neoplasia in female dogs typically arises around 9 years of age, equivalent to 60-90 years in humans (Sultan & Ganaie, 2018). Previous studies suggest that mammary carcinoma in female dogs is more common at 10 years, with an average of 7 to 10 years (Edmunds et al., 2023). The findings of this study support this trend, with the majority of affected female dogs being between 7 and 14 years old, with an average around 10 years.

It was observed that many female dogs with mammary tumors were not spayed or, if they were, not before their first heat cycle, in 99.47% of cases. This finding is consistent with previous studies, highlighting a significant proportion of patients not undergoing spaying (Nunes et al., 2018; Oliveira et al., 2022). These results contrast with studies in the United Kingdom, where a smaller proportion of females remain intact (Edmunds et al., 2023).

In this study, FNA in cytology demonstrated a sensitivity of 79.31%, indicating its effectiveness in detecting truly present mammary lesions, but its

specificity of 57.14% suggests the possibility of some false-positive results. The PPV of 71.87% is encouraging, indicating that most lesions diagnosed as positive by FNA are true positives, while the NPV of 66.66% suggests the presence of false negatives.

Compared to previous research (Chen et al. 2022), FNA proved to be a reliable technique for diagnosing palpable mammary lesions, achieving a specificity and PPV of 100%, sensitivity of 93.3%, and NPV of 98.2%. FNA can provide accurate diagnoses in most soft tissue neoplasms, especially with rigorous cytological criteria, adequate samples, and access to ancillary techniques, clinical and radiological data (Domanski, 2020).

The divergent results between the two studies highlight a significant difference, possibly due to variations in methodology, from sample collection and processing to data interpretation, this suggests a potential need for improvement in the existing laboratory protocol.

In addition to specific patient history details and thorough clinical examinations of the mammary glands, a solid theoretical understanding of mammary tumors in female dogs is essential. Practical training for veterinarians in collecting adequate samples, including precise puncture techniques, tumor quadrant identification, and proper use of necessary materials, is also crucial.

Recently, the effectiveness of the Yokohama System from the International Academy of Cytology in classifying fine needle aspiration biopsies of mammary lesions has been demonstrated (Nikas et al., 2023). This study underscores the importance of rapid on-site evaluation whenever possible, reducing inaccurate interpretations and maximizing the identification of benign and malignant lesions, presenting a model that can be adopted.

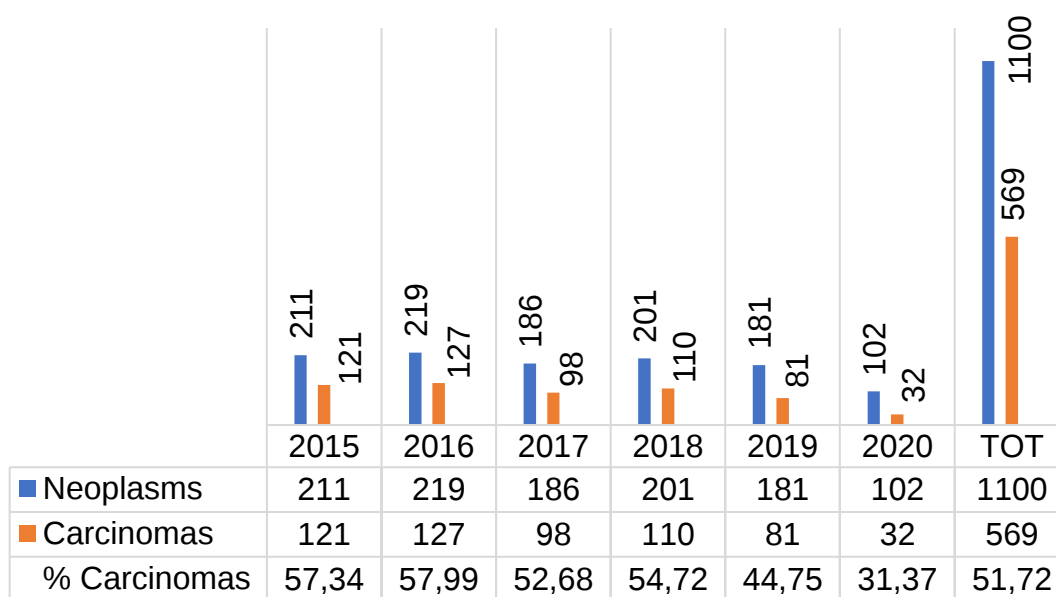
CONCLUSION

The findings emphasize that non-spayed female dogs have a high occurrence of cancer, highlighting age as a significant risk factor for tumor development. Additionally, it is crucial to consider other risk factors, such as contraceptive use and the occurrence of pseudopregnancy, which may not have been fully examined in previous studies.

The low values of sensitivity and specificity indicate significant deficiencies in the ability of the diagnostic procedures to accurately detect both positive and negative cases of mammary carcinoma in female dogs.

Figure 1

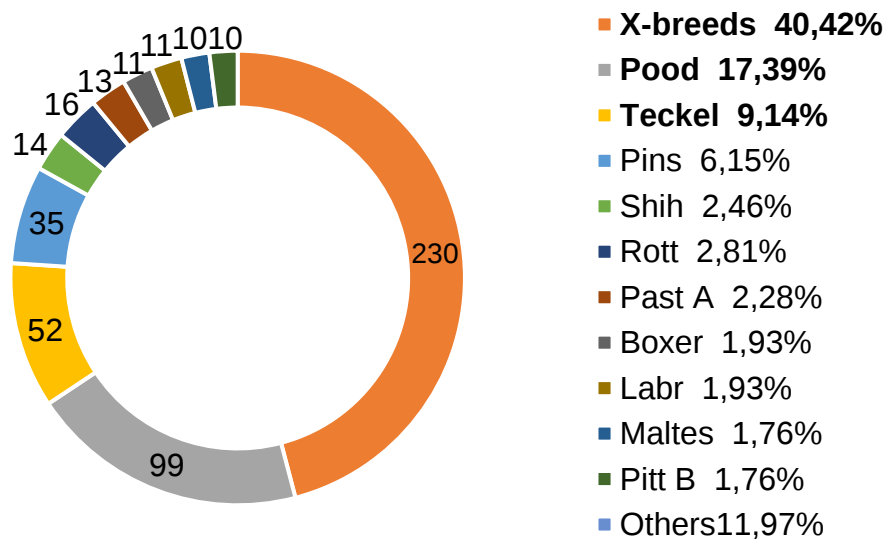
Total neoplasms and carcinomas



Note. Number of cases of annual neoplasms and breast carcinomas with their respective totals and percentages.

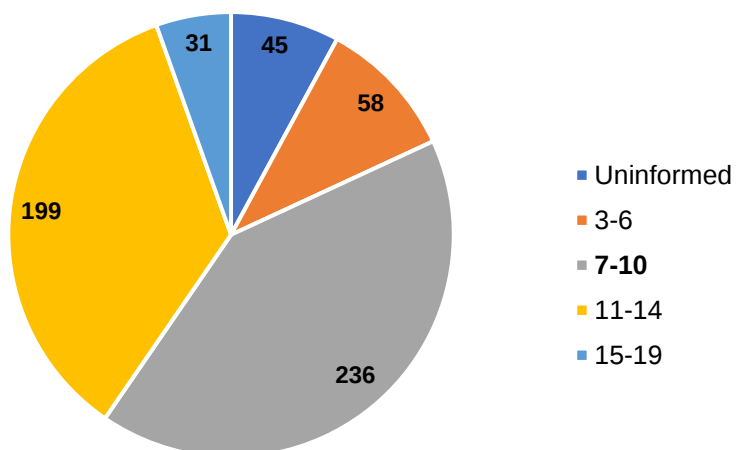
Figure 2

Most diagnosed breeds



Note. Presenting 11 of the 37 breeds most diagnosed with mammary carcinoma, the Xbreed leads with 40.42%, followed by the Poodle with 17.39% and Dachshund with 9.14%.

Figure 3
Age Range



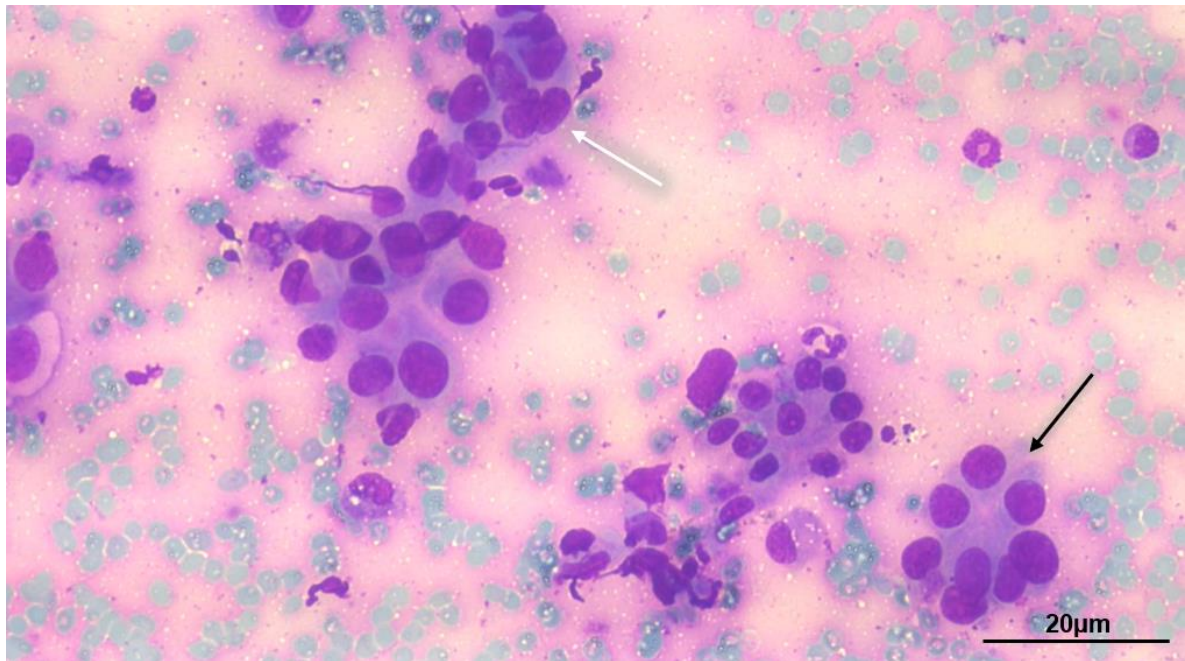
Note. The identities of patients diagnosed with Mammary Carcinoma are highlighted, as are the age ranges with the highest incidence of cases. Uninformed: the owners do not know the identity of their pet.

Table1

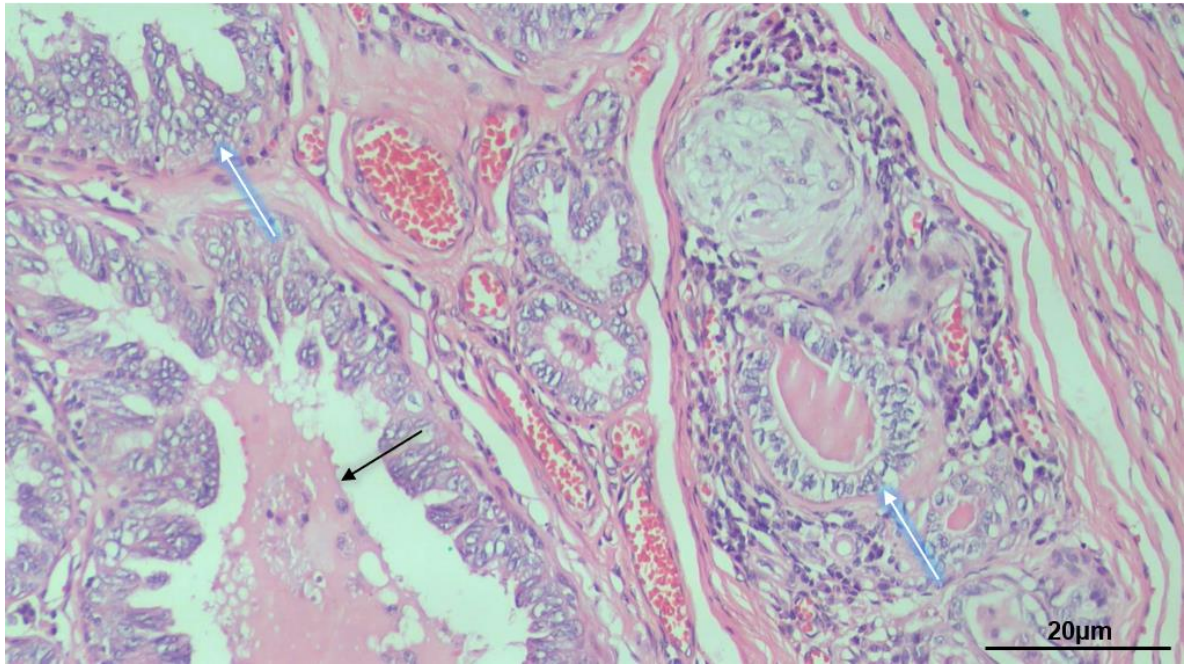
Information on the patient's reproductive history.

Reproductive History	No. of Patients	%
No OHE until Diagnosis	373	65,55
OHE Before Diagnosis	108	18,98
Owner's lack of knowledge	88	15,46
Use of Contraceptives	53	9,31
Puppies	80	14,05
Pseudocyesis	83	14,58

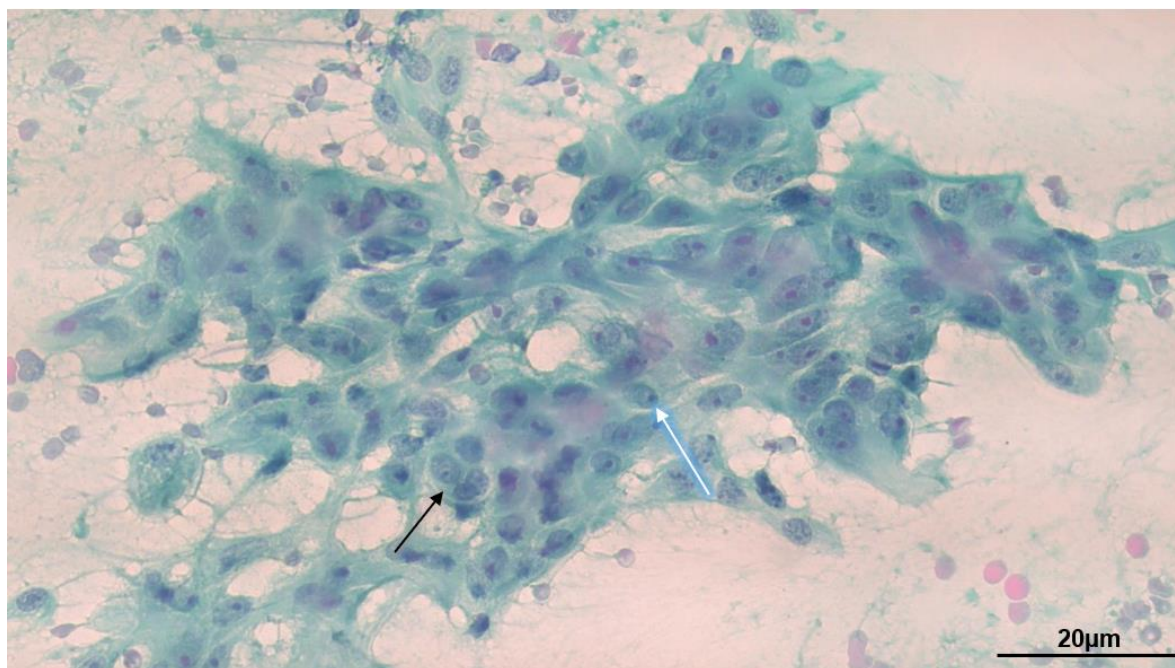
Note. Low rate of castration prior to diagnosis, in addition, a significant percentage did not undergo castration even after diagnosis.

Figure 4

Note. Cells arranged in cohesive groups, cellular pleomorphism, scarce and poorly defined cytoplasm, increased nucleus/cytoplasm ratio, anisocytosis and macrocytosis; nuclear molding (white arrow), acinar arrangement (black arrow), (H-E 40x).

Figure 5

Note. Cubic to columnar epithelial foci with high pleomorphism (white arrows) and cartilaginous and bone components (black arrow), in addition to changes in the nucleus-cytoplasm ratio in mixed tumor carcinoma (H-E 40x).

Figure 6

Note. Multinucleated cell (black arrow), evident nucleolus (white arrow) (Pap 40x).

Table 2

Sensitivity, specificity and positive and negative predictive values

		Histopathology	
Cytopathology	a	b	Total
	True Positives: 23	False Positives: 9	32
	c	d	
	False Negatives: 6	True Negatives: 12	18
Total		21	50
		29	

$$\text{Sensitivity: } \frac{23}{23+6} \times 100 = \mathbf{79,31\%}$$

$$\text{PPV: } \frac{23}{23+9} \times 100 = \mathbf{71,87\%}$$

$$\text{Specificity: } \frac{12}{9+12} \times 100 = \mathbf{57,14\%}$$

$$\text{NPV: } \frac{12}{6+12} \times 100 = \mathbf{66,66\%}$$

Note. Histopathology (“Gold Standard”) is the reference exam that tells us whether cytopathological diagnoses are correct.

REFERENCES

American Cancer Society. (2020). ¿What is cancer? <https://www.cancer.org/es/cancer/entendimiento-del-cancer/que-es-el-cancer.html>.

Banchi, P.; Morello, E. M.; Bertero, A.; Ricci, A. & Rota. A. (2022). A retrospective study and survival analysis on bitches with mammary tumours spayed at the same time of mastectomy. *Veterinary and Comparative Oncology*, 20(1), 172-178.

Carvalho, P., Niza-Ribeiro, J., Amorim, I., Queiroga, F., Severo, M., Ribeiro, A. I., & Pinello, K. (2023). Comparative epidemiological study of breast cancer in humans and canine mammary tumors: insights from Portugal. *Frontiers in Veterinary Science*, 10, 1271097. <https://doi.org/10.3389/fvets.2023.127109>

Cassali, G. D., Jark, P. C., Gamba, C., Damasceno, K. A., Estrela-Lima, A., De Nardi, A. B., ... Nakagaki, K. Y. (2020). Consensus regarding the diagnosis, prognosis and treatment of canine and feline mammary tumors – 2019. *Brazilian Journal of Veterinary Pathology*, 13(3), 555-574.

Chen, Z., Salibay, C., Elatre, W., Naritoku, W. Y., Ma, Y., Martin, S. E., & Wang, T. (2022). Performance of breast fine needle aspiration as an initial diagnostic tool: A large academic hospital experience. *Wiley*, 33(6), 707-715. <https://doi.org/10.1111/cyt.13171>

Domansk, H. (2020). Role of fine needle aspiration cytology in the diagnosis of soft tissue tumours. *Cytopathology*, 31(4), 271-279. <https://doi.org/10.1111/cyt.12836>

Edmunds, G., Beck, S., Kale, K. U., Spasic, I., O'Neill, D., Brodbelt, D., & Smalley, M. J. (2023). Associations between dog breed and clinical features of mammary epithelial neoplasia in bitches: an epidemiological study of submissions to a

single diagnostic pathology centre between 2008–2021. *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia*, 28(1).

Egenvall, A., Bonnett, B., Ohagen, P., Olson, P., Hedhammar, A., & Von Euler, H. (2005). Incidence of and survival after mammary tumors in a population of over 80,000 insured female dogs in Sweden from 1995 to 2002. *Preventive Veterinary Medicine*, 69(1-2), 109-127.

Jadotte, Y. T., Koos, J., & Lane, D. (2021). Organic food consumption and the incidence of cancer: A systematic review protocol. *JBIM Evidence Synthesis*, 19(5).

Nikas, I., Vey, J., Proctor, T., Alrawashdeh, M., Ishak, A., Mi Ko, H., & Ryu, H. (2023). The Use of the International Academy of Cytology Yokohama System for Reporting Breast Fine-Needle Aspiration Biopsy a Systematic Review and Meta-Analysis. *American Journal of Clinical Pathology*, 159(2), 138–145. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqac132>

Nunes, F. C., Campos, C. B., Teixeira, S. V., Bertagnolli, A. C., Lavalle, G. E., & Cassali, G. D. (2018). Epidemiological, clinical and pathological evaluation of overall survival in canines with mammary neoplasms. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, 70(6), 1714-1722.

Oliveira, L. C., dos Santos Lopes Fernandes, M. E., Peixoto, A. J. R., da Camara Barros, F. F. P., Coelho, C. M. M., de Assunção Nogueira, V., & Caldas, S. A. (2022). Clinical, epidemiological, and histopathological aspects of breast cancer in female dogs at federal rural University of Rio de Janeiro veterinary hospital. *Revista Brasileira de Medicina Veterinária*, 44, e000722.

Raskin, R. E., Meyer, D. J., & Boes, K. M. (2022). General Categories of Cytologic Interpretation. In R. E. Raskin (Ed), *Canine and feline cytopathology: a color atlas and interpretation guide* (4th ed., pp. 15-35). Saunders.

Siegel, R., Miller, K., & Jemal, A. (2017). Cancer statistics. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 67(1), 7–30.

Soares, N. P. (2015). Estudo de neoplasias mamárias de cadelas em Uberlândia e imunomarcção para ciclooxygenase 2 [Master's thesis, Faculdade de Ciências Agrárias, Universidade Federal de Uberlândia].

Stavisky, J., & White, C. (2022). Does spaying at a younger age reduce dogs' risk of developing mammary tumours? *Veterinary Record*, 190(3), 123-125.

Sultan, F., & Ganaine, B. A. (2018). Comparative oncology: Integrating human and veterinary medicine. *Open Veterinary Journal*, 8(1), 25-34.

Trevethan, R. (2017). Sensitivity, specificity, and predictive values: foundations, pliabilities, and pitfalls in research and practice. *Frontiers in Public Health*, 5(307).

Vazquez, E., Lipovka, Y., Cervantes-Arias, A., Garibay-Escobar, A., Haby, M. H., Queiroga, F. L., & Velazquez, C. (2023). Canine Mammary Cancer: State of the Art and Future Perspectives. *Animals*, 13(19), 3147. <https://doi.org/10.3390/ani13193147>