



Linfonodo sentinela: perspectivas no diagnóstico de metástase no câncer de mama em cadelas: revisão

[*Sentinel lymph node: perspectives on the diagnosis of metastasis in breast cancer in bitches: review*]

"Revisão/Review"

JL Angelim¹, MCOC Coelho²

¹ Programa de Pós-Graduação em Ciência Veterinária/ UFRPE, Recife – PE, Brasil.

² Departamento de Medicina Veterinária/UFRPE, Recife-PE, Brasil.

Resumo

O linfonodo sentinela é o primeiro linfonodo a receber a drenagem proveniente de um câncer, portanto corresponde ao primeiro local de metástase que se disseminam por via linfática. Existem diversos métodos de identificação do linfonodo sentinela, porém o que apresenta melhores resultados é a associação entre corante vital e o aparelho gama-probe. A biópsia do linfonodo sentinela é considerada o método diagnóstico capaz de prever a presença de recidivas e metástases, este deve ser associado ao estudo imuno-histoquímico, pois existem metástases que não são observadas com a aplicação da técnica anterior, denominadas micrometástases. Com a realização desta pesquisa objetivou-se realizar uma revisão bibliográfica sobre linfonodo sentinela no câncer de mama. Conclui-se que diante da importância e das novas perspectivas no diagnóstico, tratamento e prognóstico do câncer de mama, faz-se necessário estudos aprofundados a respeito do linfonodo sentinela, bem como, pesquisas que revelem as complicações pós-cirúrgicas da região submetida ao procedimento de linfonodectomia axilar e inguinal em cadelas portadoras de câncer de mama.

Palavras-chave: *nódulo linfático, neoplasia mamária, metástase, caninos.*

Abstract

The sentinel node is the first lymph node to receive drainage from a cancer, so is the first site of metastasis that spread via the lymphatic system. There are several methods of identifying the sentinel node, but what provides the best results is the combination of blue dye and the equipment gama-probe. The sentinel node biopsy is considered the diagnostic method to predict the presence of recurrence and metastasis, it must be associated with the immunohistochemical study, because there are metastases that are not observed with the application of the prior art, called micrometastases. With this research aimed to conduct a literature review on the importance of the sentinel node in breast cancer and emphasize the need for further research to apply this method in detection of metastasis in bitches suffering from mammary neoplasms. It is concluded that considering the importance and new perspectives in the diagnosis, treatment and prognosis of breast cancer, it is necessary to in depth studies about sentinel lymph node as well research revealing the post-surgical complications in the region subjected to the procedure the axillary and inguinal lymphadenectomy in bitches suffering from breast cancer.

Keywords: *lymph node, breast cancer, metastasis, canines.*

(*) Autor para correspondência/Corresponding author: Departamento de Medicina Veterinária/UFRPE. Av. Dom Manoel de Medeiros, s/nº, Dois Irmãos, 52171-900, Recife – PE, Brasil. e-mail: jac_loureiro@hotmail.com

Recebido em: 29 de setembro de 2011.

Aceito em: 16 de novembro de 2011.

Introdução

Os tumores mamários caninos constituem aproximadamente 52% de todos os tumores que afetam as fêmeas desta espécie e aproximadamente 50% são malignos (QUEIROGA & LOPES, 2002), ocorrendo metástase em cerca de 50% destes casos (HEDLUND, 2002).

Acreditava-se que a metástase em linfonodos regionais não apresentava grande importância no câncer de mama em cadela (OWEN, 1979), porém o conhecimento sobre a drenagem linfática é importante para avaliar a possível disseminação de células neoplásicas (SILVA, 2006).

O linfonodo sentinela (LS) é definido como o primeiro nódulo linfático a receber a drenagem linfática do tumor e corresponde ao primeiro local de metástase que se disseminam por via linfática (MORTON et al., 1992; FONSECA, 2002; PIATO et al., 2002; COELHO-OLIVEIRA et al., 2004; HEGG e PRADO, 2004; SAPIENZA et al., 2004; XAVIER et al., 2005; TIEZZI et al., 2006; QUADROS e GEBRIM, 2007; SADO et al., 2008). A confirmação da presença de metástase no LS é realizada através da biópsia do linfonodo sentinela (BLS), técnica considerada um importante avanço na área cirúrgica do câncer de mama (BOFF et al., 2006) por ser um procedimento capaz de detectar micrometástases (PEREIRA et al., 2008). Porém a identificação de metástases no LS depende de diversos fatores, entre eles o tamanho do linfonodo, tamanho do depósito de células epiteliais metastáticas, qualidade técnica do processamento, técnicas de coloração empregadas e análise microscópica pelo patologista (MARINHO et al., 2004). E por este motivo a BLS vem sendo associada à utilização de técnicas complementares sofisticadas, como a imunohistoquímica (IHQ), que é capaz de identificar metástases não observadas com a BLS (BOFF et al., 2006).

Com a realização desta pesquisa objetivou-se realizar uma revisão bibliográfica sobre a importância do linfonodo sentinela no câncer de mama e enfatizar a necessidade do desenvolvimento de novas pesquisas para aplicação deste

método na detecção de metástases em cadelas portadoras de neoplasias mamárias.

Linfadenectomia

Apesar da busca incessante por novos fatores prognósticos no câncer de mama, o comprometimento dos linfonodos axilares e inguinais permanece como principal fator preditivo de recidivas e metástases. Em humanos a linfadenectomia foi considerada, durante décadas, não só como elemento prognóstico, mas também como importante recurso terapêutico, pela baixa incidência de recidivas após o procedimento (1 a 3%). No entanto, com o diagnóstico de tumores de menor diâmetro e, portanto, com menor probabilidade de comprometimento dos linfonodos regionais, gerou questionamento quanto à necessidade de linfadenectomia, que pode ter efeitos adversos, como dor, parestesia, grau de impotência funcional, seroma e linfedema, com sensível comprometimento da qualidade de vida das pacientes (COELHO-OLIVEIRA et al. 2004; QUADROS e GEBRIM, 2007). Para que a linfadenectomia seja realizada somente nos casos em que há o comprometimento de linfonodos, pesquisas utilizando a técnica do linfonodo sentinela vêm sendo discutidas, objetivando estadiar os linfonodos, sem a necessidade do seu esvaziamento formal (BLAND et al., 1999).

Linfonodo Sentinela

O linfonodo sentinela (LS) é definido como o primeiro nódulo linfático a receber a drenagem linfática do tumor e corresponde ao primeiro local de metástase que se disseminam por via linfática (MORTON et al., 1992; FONSECA, 2002; PIATO et al., 2002; COELHO-OLIVEIRA et al., 2004;; HEGG e PRADO, 2004; SAPIENZA et al., 2004; XAVIER et al., 2005; TIEZZI et al., 2006; QUADROS e GEBRIM, 2007; SADO et al., 2008).

Em 1969, Ramón Cabanas foi quem primeiro despertou o interesse em estudar a drenagem linfática nas neoplasias malignas em humanos com o objetivo de encontrar uma maneira de definir com precisão a

necessidade do esvaziamento linfonodal (URBAN et al., 2001).

Krag et al. (1993) descreveram primeiramente a técnica de identificação do linfonodo sentinela em mulheres portadoras de câncer de mama utilizando Tecnécio (Tc-99m) e o aparelho gama-probe. Qual espécie? Giuliano et al. (1994) publicaram a primeira pesquisa com o método do corante azul em pacientes humanos com câncer de mama. A pesquisa do LS foi realizada injetando-se 3 a 5 ml de corante azul vital na região peritumoral e após 5 minutos a região axilar era incionada e devidamente dissecada até a visualização do nódulo linfático com coloração azulada. Qual espécie? Detalhar o procedimento!

A utilização da técnica do linfonodo sentinela em oncologia vem crescendo rapidamente em várias neoplasias, principalmente em mama, melanoma, vulva, cabeça e pescoço e neoplasias de colo do útero (VIEIRA, 2003).

Entretanto na medicina veterinária o conceito de linfonodo sentinela ainda não é amplamente aplicado ao tratamento oncológico dos animais (PEREIRA, 2005).

Sistema linfático e metástases

Anteriormente acreditava-se que a metástase em linfonodos regionais não apresentava grande importância no câncer de mama em cadela (OWEN, 1979). Porém o conhecimento sobre a drenagem linfática é particularmente importante para avaliar a possível disseminação de células neoplásicas (SILVA, 2006) que ocorre em 25 a 50% das cadelas com tumores mamários malignos (HEDLUND, 2002).

As células malignas, após a invasão local do estroma circunjacente, penetram nos vasos linfáticos, podendo crescer nos locais invadidos e desprender-se na forma de células isoladas ou agregados celulares. O sistema linfático transporta então estas células, chegando aos gânglios linfáticos, onde proliferam, passam para os gânglios vizinhos e ingressam na circulação sanguínea. Durante a invasão das células tumorais, o processo de infiltração e expansão das células dos tecidos pode

apresentar como consequência, a penetração dos vasos linfáticos de pequeno calibre, provocando metástases nos linfonodos regionais ou em outros órgãos (NICOLSON e FIDLER, 1993). Os linfonodos regionais (axilar e inguinal) podem estar aumentados com a ocorrência da metástase e seu envolvimento favorece um prognóstico desfavorável (BELLA, 1998).

Em estudo retrospectivo Oliveira Filho (2010) ao analisar 132 casos de necropsia de cadelas portadoras de neoplasia mamária, observou 39 (29,54%) casos de metástases para linfonodos e destes casos 33,33% apresentava apenas um linfonodo acometido e em 66,67% dos casos foi observado mais de um linfonodo acometido. Os linfonodos inguinais superficial (35,9%), intratorácicos (35,9%) e axilares (30,77%) foram os mais acometidos.

A condição dos linfonodos no exame clínico patológico é um importante fator prognóstico, pois o tempo de sobrevivência é inferior a dois anos para 85,7% dos cães com metástases para linfonodos (KARAYANNOPOULOU et al., 2005).

Métodos de identificação do LS

Linfocintilografia mamária

Este método consiste na utilização de solução coloidal marcada com Tc-99m de 2 a 24 horas antes da cirurgia, seguida de linfocintilografia, com utilização de um aparelho denominado gama-probe, realizada de 2 a 6 horas após a injeção de solução radioisotópica na mama, para identificação do LS ou em outras drenagens regionais (HEGG e PRADO, 2004).

Em estudo comparativo utilizando a Tc-99m-dextrano 500 e o Tc-99m-filato em mulheres portadoras de câncer de mama, Xavier et al. (2005) concluíram que para realização de linfocintilografia mamária, o dextrano marca mais casos e tem mais linfonodos marcados à cintilografia que a solução de fitato, quando usados em igual volume, mesma técnica de injeção e mesmo tempo entre a injeção e a obtenção da imagem cintilográfica. Qual espécie?

As vantagens do emprego de radiofármacos é que a técnica apresenta maior sensibilidade que o uso de corantes, indica o número e localização de LS, identifica LS em locais não previstos, e possibilita ao cirurgião programação de incisões cirúrgicas menores e até únicas, guiada pelo gama-probe. Apresenta como desvantagens o alto custo, necessidade de equipe técnica especializada e, sobretudo, não disponibilidade em hospitais não dotados de medicina nuclear (CAMPANI e FRASSON, 2005).

Corante vital

O corante mais utilizado no Brasil e na Europa é o azul patente V sódico, a 2,5%, no volume de 2 ml de uso subcutâneo e nos Estados Unidos, o isosulfan, o qual é injetado na quantidade de 2 a 4ml, de 5 a 10 minutos antes do procedimento cirúrgico (MENKE et al., 2007). É fundamental ressaltar que o tempo é fator importante para esta técnica, uma vez que se ultrapassados mais de dez minutos da injeção, o corante poderá marcar vários linfonodos ou passar por todos eles, não sendo possível a identificação do LS ou qual deles é o LS quando se corar mais de um (HEGG e PRADO, 2004).

As vantagens de utilização deste método é o fato de apresentar índices de localização de 94%, simplicidade, baixo custo e permitir a localização visual do gânglio. As desvantagens é que não se pode fazer a detecção pré-operatória, além de, raramente, desencadear reações alérgicas como urticária, choque, laringoespasmo, entre outras (MENKE et al., 2007).

Pinheiro et al. (2003) analisando a relação entre incisões cirúrgicas e a sensibilidade na identificação do LS através do corante vital observaram que a realização de incisão para-areolar prévia diminuiu em 80% a sensibilidade do corante na identificação do linfonodo de drenagem das mamas nas cadelas estudadas.

Em estudo recente, Pinheiro et al. (2009), sugeriram que a hemossiderina pode ser capaz identificar o linfonodo sentinela.

Método combinado

O método combinado é a utilização pré-operatória do radiocolóide através da linfocintilografia mamária com os métodos intra-operatórios da sonda manual de detecção de raios gama e do corante azul patente, ou seja, somatória dos dois métodos, produz melhores resultados na identificação do LS (KUMAR et al., 2003), com acurácia de 98,2% e a média de acertos na literatura é de 97 a 98% (HEGG e PRADO, 2004; MENKE et al., 2007).

Pinheiro et al. (2003a) observaram em 9 cadelas, que a linfocintilografia e o corante vital podem ser empregados em fêmeas caninas e quando se utiliza o método combinado a sensibilidade é de 100%, e ao utilizar apenas o azul patente esta sensibilidade diminui para 75%. Posteriormente, o referido autor realizou um estudo experimental de linfonodo sentinela na mama da cadela com azul patente e Tc-99m, com o objetivo de identificar o linfonodo sentinela da região retroareolar da mama em cadelas utilizando corante azul patente, Tecnécio ou a associação de ambas as técnicas e compará-las quanto à sensibilidade na detecção do linfonodo sentinela e concluiu que a utilização do corante azul patente e Tc-99m ligado à fitato, isolados ou associados, foram eficiente na identificação do linfonodo sentinela da região subareolar da mama dos animais estudados (PINHEIRO et al., 2003b).

Após a retirada do LS por qualquer método, deve-se realizar a palpação digital dos linfonodos restantes da área; com o intuito de identificação palpatória de linfonodo aumentado, o qual deverá ser retirado e analisado no intra-operatório pelo patologista da mesma maneira que o LS, e se for metastático será o verdadeiro LS, e não o identificado por quaisquer das metodologias empregadas e desta maneira identificando os casos falsos-negativos. Este tempo cirúrgico é obrigatório após a retirada do linfonodo sentinela (HEGG e PRADO, 2004).

Biópsia do linfonodo sentinela

O estudo histopatológico do LS pode prever a presença de metástases, e atualmente é considerado como o principal

fator preditivo de recidivas e metástases. (QUADROS e GEBRIM, 2007).

A biópsia do linfonodo sentinela (BLS) é um procedimento minimamente invasivo e é considerado um avanço importante na cirurgia oncológica, pois seleciona pacientes com micrometástases, os quais devem ser submetidos à linfadenectomia completa (PEREIRA et al., 2008). Esta técnica está emergindo como um método de amostragem seletiva, minimamente invasivo e altamente sensível na identificação de metástases. Se o exame histopatológico do LS evidenciar que este está livre de comprometimento tumoral, então o restante dos linfonodos do mesmo local tem baixa probabilidade (1 a 2%) de conter células tumorais. Ele será o único linfonodo acometido em mais de 40% dos casos (PAZ et al., 2001).

Há mais de uma década a BLS está sendo utilizada e os estudos em humanos correlacionando a biópsia com a dissecação axilar mostraram taxa de sucesso de 88%, sensibilidade de 93% e acurácia de 97% (XAVIER et al., 2005). Os resultados falso-negativos apresentam valores significativos, que variam de 3 a 6% e nestes casos embora as pacientes apresentem LS negativo no diagnóstico da biópsia, desenvolvem a recidiva da doença na mesma região linfática na qual o LS foi removido.

Após ser identificado e retirado pelo cirurgião, o LS é enviado ao patologista, que inicia o exame intra-operatório, realizando cortes de 2 mm em cada linfonodo. Posteriormente, é feita a análise citológica (imprints) de cada fatia e, a seguir, cortes de congelação de cada fatia para avaliação histológica. No material submetido ao imprint, são realizadas duas colorações – uma rápida com corante metacromático (Instant Prov) e outra com hematoxilina eosina (HE) (SHWARTZ et al., 2002).

Nas lâminas obtidas por congelação, também se aplica HE. Utilizando-se ambos os métodos – citologia e corte de congelação –, o risco de falso-negativo diminui. Se até esse momento houver positividade, o esvaziamento da cadeia linfática local é então realizado. Na obtenção de um resultado

negativo, o cirurgião cessa o procedimento cirúrgico. No entanto, o material é posteriormente incluso em parafina e corado novamente com HE. Caso houver positividade a partir daí, o cirurgião é comunicado, e a paciente é então submetida à outra intervenção cirúrgica, para esvaziamento linfático regional (SHWARTZ et al., 2002).

Após a identificação e ressecção do LS, se o exame histopatológico revelar que o mesmo não está comprometido por metástase, então se pode assumir que existem poucas possibilidades de existirem metástases em outros linfonodos localizados distalmente e que o tumor possivelmente esteja confinado ao seu leito primário. Entretanto, a presença de metástase para o LS pode ser um bom indicador da necessidade do esvaziamento da cadeia linfática mamária e um marcador de doença mais avançada (URBAN et al., 2001).

Indicações e contra-indicações

Para a realização da técnica de BLS é necessário considerar algumas características básicas:

a) tamanho tumoral: Inicialmente o diâmetro tumoral máximo aceito era de até três cm, acreditando que os nódulos menores teriam menos probabilidade de comprometimento dos linfonodos (MENKE et al., 2007), no entanto atualmente pesquisas já comprovam que em neoplasias de tamanhos maiores esta técnica é indicada, desde que não sejam do tipo inflamatório (CHUNG, 2001);

b) linfonodos clinicamente negativos: Devido à palpação dos linfonodos serem falhas em cerca de 30% dos casos, deve-se indicar a BLS em gânglios duvidosos, que é realizada por meio de punção com agulha fina guiada por ultra-som (NORI, 2007). Em linfonodos clinicamente positivos não se deve aplicar a técnica de identificação do LS, pois o caminho do corante ou o rádio-colóide podem ser bloqueados a partir de células tumorais infiltradas nos vasos linfáticos. Isto poderia impedir a identificação do linfonodo sentinela verdadeiro e resultar em falha do

processo ou resultados falsos negativos (FILIPPAKIS E ZOGRAFOS, 2007).

c) cirurgia prévia: a remoção anterior do tumor não é contra-indicação para a aplicação da técnica de BLS (MENKE et al., 2007). Taback et al. (2006) observou que mesmo nos casos de recidiva local pode-se realizar uma segunda BLS com resultados satisfatórios;

d) gestação: Krontiras e Bland (2003) afirmam que não se aplica a técnica da BLS em pacientes gestantes com câncer de mama inicial, em decorrência das alterações das rotas linfáticas na gravidez. O corante azul patente e o Tc-99m são drogas categorizadas como C, ou seja, não testadas em animais ou mulheres grávidas e não devem ser utilizadas durante a gravidez e lactação. Mas recentemente muitos trabalhos vêm sendo realizados nesta área. De acordo com Mondy et al. (2006) em estudo realizado com gestantes, foi observado que a radiação não chega ao feto, nem o corante vital o prejudica, porém os autores ressaltam que a BLS só deve ser realizado em fêmeas gestantes após uma completa avaliação dos riscos e benefícios, e se houver a realização do procedimento a paciente deve ser acompanhada durante a gestação e após o parto.

Spanheimer et al. (2009) em estudo realizado utilizando a linfocintilografia para a BLS, observou que o feto não é exposto significativamente à radiação e destacou que a gestação não deve impossibilitar a realização da BLS.

e) quimioterapia neoadjuvante: embora haja muitas controvérsias, vários estudos indicam a BLS nesta situação, mesmo com acurácia menor (XING, 2007).

f) carcinoma in situ: Em aproximadamente 20% dos carcinomas in situ são encontrados focos de invasão. Nas lesões de baixo grau não há indicação da BLS, mas em casos de microcalcificações difusas, de alto grau, candidatos à mastectomia, ela é aconselhável (MABRY, 2007).

Estudo imuno-histoquímico (IHQ)

Juntamente com a biópsia deve-se aplicar técnicas adicionais como a IHQ, com o objetivo de aumentar a sensibilidade na identificação de metástases nos linfonodos axilares e inguinais (PENDAS et al., 1999), que depende de vários fatores, como tamanho do linfonodo, tamanho do depósito de células epiteliais metastáticas, qualidade técnica do processamento, técnicas de coloração empregadas e análise microscópica pelo patologista (ZHANG et al., 1998).

Existem metástases que não são diagnosticadas pelo exame histopatológico, são as micrometástases ou metástases ocultas, aqueles agrupamentos de células neoplásicas menores que 2mm (HUVOS, 1971).

O princípio básico da IHQ refere-se à nossa capacidade de desenvolver anticorpos específicos para proteínas estranhas ao organismo, às quais irão se ligar visando sua posterior destruição, representando este a base de nossa defesa imunológica. Em consequência de sua ação altamente específica para cada proteína são estes anticorpos denominados como monoclonais. A obtenção de anticorpos monoclonais contra nossas próprias proteínas resulta da inoculação destas em cobaias como ratos ou coelhos, sendo estes anticorpos posteriormente isolados do sangue destes animais. Durante o exame de IHQ estes anticorpos monoclonais são adicionados ao tecido contido em um corte histológico fixado em lâmina, no qual irão identificar e fixar-se às moléculas da proteína em questão. Para que tais complexos anticorpo-proteína sejam visualizados são ainda adicionados corantes com a capacidade de ligar-se a estes. Como resultados teremos a demonstração à microscopia ótica da quantidade de moléculas que procuramos visualizar, assim como seu posicionamento na célula, seja este na membrana celular, citoplasma ou núcleo (PINHO, 2005).

Em um estudo comparativo Marinho et al. (2004) observou que método da IHQ foi superior (13,2%) ao método da hematoxilina e eosina (7,4%) na detecção de metástases ocultas/micrometástases.

Considerações Finais

As neoplasias mamárias em cadelas apresentam-se como um tema que vem sendo bastante discutido e pesquisado na medicina veterinária, pois esta enfermidade representa o maior percentual de tumores em fêmeas na clínica médica e cirúrgica. Em contrapartida, no que se refere à identificação e biópsia do linfonodo sentinela (axilar ou inguinal), que apesar de fornecerem informações essenciais para o tratamento e prognóstico de pacientes acometidos por neoplasia, na medicina veterinária a literatura é rara, e os artigos que são publicados referem-se aos caninos como modelo animal para aprofundamento de conhecimentos na medicina humana.

Portanto, diante da importância e das novas perspectivas no diagnóstico, tratamento e prognóstico do câncer de mama em cadelas, faz-se necessário estudos aprofundados a respeito do linfonodo sentinela, bem como, pesquisas que revelem as complicações pós-cirúrgicas da região submetida ao procedimento de linfonodectomia axilar e inguinal.

Referências Bibliográficas

BELLA, H. J. R. Tratamento Cirúrgico dos distúrbios cutâneos específicos. In: SLATTER, D. **Manual de cirurgia de pequenos animais.** 2^a ed. São Paulo: Manole, 1998. p. 427-429.

BLAND, K. et al. Axillary Dissection in Breast-Conserving Surgery for Stage I and II Breast Cancer: A National Cancer Data Base Study of Patterns of Omission and Implications for Survival. **J Am Coll Surg**, Jun 1999; v.188 n.6 p.586-596.

BOFF, M. I. et al. Biópsia de linfonodo-sentinela em câncer de mama – experiência pessoal. **Rev. da AMRIGS.** Porto Alegre, v.50, n. 3, p. 211-216, jul. /set. 2006.

CAMPANI, J.; FRASSON, A. L. Avaliação da morbidade do membro superior homolateral à cirurgia após biópsia do linfonodo sentinela versus dissecação axilar em pacientes com câncer de mama. **Rev bras Mastol.** v. 4, p. 157-161, 2005.

CHUNG, M. H. Y. E. W.; GIULIANO, A. E. Role for sentinel lymph node dissection in the management of large (> or = 5 cm) invasive breast cancer. **An Surg Oncol.** v. 8, p. 688-692, 2001.

COELHO-OLIVEIRA, A. et al. Identificação do linfonodo sentinela no câncer de mama com injeção subdérmica periareolar em quatro pontos do radiofármaco. **Radiol Bras.** São Paulo, v. 37, n. 4, Jul/Ago. 2004.

FILIPPAKIS, G. M.; ZOGRAFOS, G. Contraindications of sentinel lymph node biopsy: Are there any really? **World J Surg Oncol**, Jan 2007, v.5, p.10.

FONSECA, L. M. B. Linfonodo sentinela. **Radiol Bras.** São Paulo, v. 35, n. 5, 2002.

GIULIANO, A. E. et al. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. **Ann Surg** v. 220, p. 391-401, 1994.

HEDLUND, S. C. Cirurgia dos sistemas reprodutivos e genital. In: FOSSUM, T. W. **Cirurgia de pequenos animais.** 1^a ed. São Paulo: Roca, 2002, p. 251-256.

HEGG, R.; PRADO L. C. B. Do. Aspectos atuais do linfonodo sentinela no carcinoma mamário. **Prat Hospitalar**, Ano VI, n 38, 2004.

HUVOS, A. G. et al. Significance of axillary macrometastases and micrometastases in mammary cancer. **Ann Surg.** v. 173, p. 44-6, 1971.

KARAYANNOPOULOU, M. et al. Histological grading and prognosis in dogs with mammary carcinomas: application of a human grading method. **J Comp Pathol**, Nov 2005, v.133, p.246-252.

KRAG, D. N.; WEAVER, D. L.; ALEX, J. C.; FAIRBANK, J. T. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. **Surg Oncol.** v. 2, p. 335-339, 1993.

KRONTIRAS, H.; BLAND, K. I. When sentinel node biopsy for breast cancer contraindicated? **Surg Oncol.** v.12, p.207-210, 2003.

KUMAR, R. et al. Sentinel Lymph Node Biopsy in the Management of Breast Cancer **Indian J Cancer**, Apr-Jun 2003, v. 40, n. 2, p.60-66.

MARINHO, V. F. Z. et al. Micrometástases de carcinoma de mama em linfonodos axilares: detecção por imunistoquímica versus hematoxilina e eosina. **J Bras Patol Med Lab** Apr 2004, v. 4, n. 2, p. 127-32.

MABRY, H.; GIULIANO, A.E.; SILVERSTEIN, M. J. What is the value of axillary dissection or sentinel node biopsy in patients with ductal carcinoma in situ? **Am J Surg**, Oct 2006, v. 192, n. 4, p. 455-457.

MENKE, C.H et al. Linfonodo sentinela em câncer de mama: 14 anos depois. **Prat Hospitalar**, a. IX, n. 50, 2007.

MONDI, M. M. et al. Sentinel Lymph Node Biopsy During Pregnancy: Initial Clinical

- experience. **Ann of Surgical Oncology**. v. 14, n. 1, p. 218–221, 2006.
- MORTON, D.L.; WEN, D.R.; WONG, J.H.; ECONOMOU, J.S.; CAGLE, L.A.; STORM, F.K.; FOSHAG, L.J.; COCHRAN, A.J. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. **Arch Surg**. v. 127, p. 392-399, 1992.
- NICOLSON, G.; FIDLER, I. Concepts y mecanismos relacionados con las metástasis del cáncer de mama. In: BLAND, K. I.; COPERLAND, E. **La Mama**. Buenos Aires: Panamericana, 1993.
- NORI, J. et al. Role of axillary ultrasound examination in the selection of breast cancer patients for sentinel node biopsy. **Am J Surg**, Jan 2007, v. 193, n. 1, p. 16-20.
- OLIVEIRA FILHO, J. C. De. **Estudo retrospectivo de 1.647 tumores mamários em cães**. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária, Universidade Federal de Santa Maria), Santa Maria, 2010.
- OWEN, L. N. A comparative study of canine and human breast cancer. **Invest Cell Pathol**. v. 2, n. 4, p. 257-75, Oct /Dec. 1979.
- PAZ, A. P. et al. Biópsia do linfonodo sentinela – experiência clínica. **Rev Bras Cancerol** v. 47, p. 309–315, 2001.
- PENDAS S, et al. Sentinel node biopsy and cytokeratin staining for the accurate staging of 478 breast cancer patients. **Am Surg**. v. 65, p. 493-499, 1999.
- PEREIRA, C. T. **Avaliação cintilográfica da vascularização e drenagem linfática de glândulas mamárias de cadelas**. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo), São Paulo, 2005.
- PEREIRA, R. J. et al. Solução de carvão ativado e corante vital para a biópsia de linfonodo sentinela em ratos. **Einstein**. v. 6, n. 4, p. 463-466, 2008.
- PIATO, J. R. et al. Acurácia do Linfonodo Sentinela em Pacientes com Câncer Inicial da Mama Tratadas com Quimioterapia Neoadjuvante. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet**. Rio de Janeiro, v. 24, n. 2, 2002.
- PINHEIRO, L. G. P. et al. Estudo experimental das incisões radial e para-areolar na identificação do linfonodo sentinela da mama em cadelas. **Acta Cir. Bras**. São Paulo, v. 18, n. 2, 2003.
- PINHEIRO, L. G. P. et al. Identificação cirúrgica das estações específicas de drenagem (linfonodo sentinela) da mama em cadelas. In: JORNADA ANUAL DE CIRURGIA, 11, Fortaleza. **Anais da XI Jornada Anual de Cirurgia**. Fortaleza: UFC, 2003a. p. 105.
- PINHEIRO, L.G. P. et al. Estudo experimental de linfonodo sentinela na mama da cadela com azul patente e Tecnécio Tc99m. **Acta Cir. Bras**. São Paulo, v.18, n. 6, Nov./Dec. 2003b.
- PINHEIRO, L. G. P. et al. Hemosiderin. A new marker for sentinel lymph node identification **Acta Cir. Bras**. São Paulo, v. 24, n.6, Nov./Dec. 2009.
- PINHO, M. DE S. L. Imunoistoquímica: O Estudo da Biologia Molecular ao Alcance de Todos. **Rev bras Coloproct** . v. 25, n. 2, Abr/Jun, 2005.
- QUADROS, L. G. DE A.; GEBRIM, L. H. A pesquisa do linfonodo sentinela para o câncer de mama na prática clínica do ginecologista brasileiro. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, Rio de Janeiro, v. 29, n. 3, 2007.
- QUEIROGA, F. & LOPES C. Tumores mamários caninos – Novas perspectivas. In: **CONGRESSO DE CIÊNCIAS VETERINÁRIAS**. Oeiras, 2002, p. 183-190.
- RAHAL, S. C.; HOSSNE, W. S. TEIXEIRA, E. M. Dos S. Uso da fluoresceína na identificação dos vasos linfáticos superficiais das glândulas mamárias em cadelas. **Cienc. Rural**. Santa Maria, v. 25, n. 2, 1995.
- SAAR, L. I.; GETTY, R. Sistema linfático do carnívoro. In: GETTY, R.; SISSON, S.; GROSSMAN, J. D. **Anatomia dos Animais Domésticos**. 5ª ed, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1986, p.1551-1566.
- SADO, H. N. et al. Linfonodo sentinela após mamoplastia de aumento pela via transaxilar: estudo prospectivo controlado por meio de linfocintilografia em 43pacientes. **Radiol Bras.**, São Paulo, v. 41, n. 5, 2008.
- SAPIENZA, M. T. et al. Pesquisa do linfonodo sentinela em pacientes com melanoma: experiência com fitato marcado com Tecnécio-99m e revisão da literatura. **An. Bras. Dermatol**. Rio de Janeiro, v. 79, n. 2, 2004.
- SCHALLER, O. **Nomenclatura Anatômica Veterinária Ilustrada**. 1ª ed, São Paulo: Manole, 1999. p. 560-561.
- SHWARTZ, G. et al. Proceedings of the consensus conference on the role of sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast.. **The breast journal**, Jun 2002, v. 8, n.3, p. 126-138.
- SILVA, J. R. S. **DA Mastectomia em cadelas - variações da técnica segundo a drenagem linfática da cadeia mamária - revisão de literatura**. Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização em Clínica Cirúrgica de Pequenos Animais), Rio de Janeiro, 2006.

SPANHEIMER, P. M. et al. Measurement of Uterine Radiation Exposure from Lymphoscintigraphy Indicates Safety of Sentinel Lymph Node Biopsy during Pregnancy. **Ann Surg Oncol.** v. 16, p. 1143–1147, 2009.

TABACK, B. et al. Sentinel Lymph Node Biopsy for Local Recurrence of Breast Cancer After Breast-Conserving Therapy. **Ann Surg Oncol.** v. 13, n. 8, p. 1099-1104, 2006.

TIEZZI, D. G. et al. Linfonodo-sentinela no câncer de mama acessória: relato de caso. **Rev Bras Ginecol Obstet.** Rio de Janeiro, v. 28, n. 1, 2006.

URBAN, C. DE A. et al. Linfonodo sentinela: um novo conceito no tratamento cirúrgico do câncer de mama. **Ver Col Bras Cir.** Rio de Janeiro, v. 28, n. 3, Mai/Jun 2001.

VIEIRA, S. C. Linfonodo sentinela em cancer do colo uterino. **Rev Bras Ginec Obstet.** v. 31, n. 2, p. 117-124, 2003.

XAVIER N L. et al. Comparação da linfocintilografia com dextrano 500 com a do fitato na pesquisa do linfonodo sentinela no câncer de mama. **Rev Bras Ginecol Obstet.** Rio de Janeiro, v. 27, n. 6, 2005.

XING, Y.; FOY, M; et al. Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy after preoperative chemotherapy in patients with breast cancer. **Brit Journ Surg.** v. 93, p. 539–546, 2006.

ZHANG, P. J. et al. Effectiveness of multiple-level sectioning in detecting axillary nodal micrometastasis in breast cancer: a retrospective study with immunohistochemical analysis. **Arch Pathol Lab Med.** v. 122, p. 687-90, 1998.

ZUCCARI, D.A.P.C.; SANTANA, A.E; ROCHA, N.S. Fisiopatologia da neoplasia mamária em cadelas. **Clinic Vet.** n.2, p.50-54, 2001.