

## AVALIAÇÃO HISTOPATOLÓGICA DOS LINFONODOS AXILARES E INGUINAIS SUPERFICIAIS EM CADELAS (*Canis familiaris*) SUBMETIDAS À MASTECTOMIA TERAPÊUTICA

Tábata Maués<sup>1</sup>  
Maria de Lourdes Gonçalves Ferreira<sup>2</sup>  
Ana Maria Reis Ferreira<sup>3</sup>  
Juliana da Silva Leite<sup>3</sup>

### RESUMO

Os tumores mamários são as neoplasias mais comuns em cadelas, constituindo cerca de 50% do total de neoplasias da espécie canina. Neoplasias mamárias malignas podem estabelecer metástases para os linfonodos regionais e se disseminarem para outros sítios. A reatividade de linfonodos nas adjacências do tumor é um fator relacionado ao prognóstico da neoplasia. O objetivo deste trabalho foi avaliar a incidência de alterações histopatológicas das lesões mamárias em cadelas, principalmente metástase de neoplasias mamárias malignas, nos linfonodos axilar e inguinal superficial sem alterações macroscópicas. A remoção do linfonodo inguinal foi realizada juntamente com a da glândula inguinal devido à íntima associação dessas duas estruturas. Já para a localização e exérese do linfonodo axilar, preconizou-se a ejeção do corante azul de metileno a 2% ao redor da mama torácica cranial ipsilateral à lesão. A biópsia excisional dos linfonodos sentinela, axilar e inguinal superficial, no mesmo tempo cirúrgico da mastectomia e a posterior análise histopatológica da cadeia mamária e dos linfonodos permitiu o diagnóstico do tipo de neoplasia primária, do grau de reatividade linfoide e da metástase linfática. Dessa forma, foi possível identificar a ocorrência de metástase para 4,55% dos linfonodos axilares e 11,36% dos inguinais ipsilaterais às cadeias com neoplasia mamária maligna e uma tendência maior de reatividade dos inguinais em comparação com os axilares.

**Palavras-chave:** neoplasia mamária, metástase, reatividade linfoide.

### HISTOPATHOLOGICAL EVALUATION OF AXILLARY AND SUPERFICIAL INGUINAL LYMPH NODES IN BITCHES (*Canis familiaris*) UNDERWENT TO THERAPY MASTECTOMY

### ABSTRACT

Mammary tumors are the most common neoplasms in dogs, corresponding to 50% of neoplasms of the canine specie. Malignant breast tumors may metastasize to regional lymph nodes and spread to other sites. The reactivity of lymph nodes in the tumor surroundings is a factor related to the prognosis of cancer. The objective of this study was to evaluate the incidence of histopathological changes in dogs with breast lesions, especially metastasis of malignant breast tumors in axillary and superficial inguinal lymph nodes without macroscopic

<sup>1</sup> Doutoranda em Clínica e Reprodução Animal, Faculdade de Veterinária, Universidade Federal Fluminense. Contato principal para correspondência.

<sup>2</sup> Professora de Patologia e Clínica Cirúrgica Veterinária, Faculdade de Veterinária, Universidade Federal Fluminense.

<sup>3</sup> Professora de Anatomia Patológica Veterinária, Faculdade de Veterinária Universidade Federal Fluminense.

changes. The removal of the inguinal lymph node was held together with the inguinal gland due to the intimate association of these two structures. For localization and excision of axillary lymph node was necessary to inject the dye methylene blue 2% around the ipsilateral cranial breast to chest injury. The excisional biopsy of sentinel nodes, axillary and superficial inguinal, during mastectomy and subsequent histopathological analysis of the mammary chain and lymph nodes allowed the diagnosis of the type of primary tumor, the degree of lymphoid reactivity and lymphatic metastasis. Thus, it was possible to identify the occurrence of metastasis to 4.55% of axillary and to 11.36% of inguinal lymph nodes of the chains with malignant breast cancer and a greater tendency of reactivity to inguinal lymph nodes when compared to axillary.

**Keywords:** breast cancer, metastasis, lymphoid reactivity.

## **EVALUACIÓN HISTOPATOLÓGICA DE LOS GANGLIOS LINFÁTICOS AXILAR Y SUPERFICIE INGUINAL EN PERRAS (*Canis familiaris*) DEBAJO MASTECTOMÍA TERAPÉUTICA**

### **RESUMEN**

Los tumores mamarios son las neoplasias más comunes en perros, que constituyen alrededor del 50% de las neoplasias de la especie canina. Los tumores de mama malignos pueden establecer metástasis a los ganglios linfáticos regionales y se extendió a otros sitios. La reactividad de los ganglios linfáticos en los alrededores del tumor es un factor relacionado con el pronóstico del cáncer. El objetivo de este estudio fue evaluar la incidencia de los cambios histopatológicos de lesiones de mama en perros, especialmente la metástasis de los tumores malignos de mama en los ganglios linfáticos axilares e inguinales superficiales sin cambios macroscópicos. La retirada del ganglio linfático inguinal se llevó a cabo junto con la glándula inguinal debido a la íntima asociación de estas dos estructuras. Para la localización y la escisión de la linfa axilar aplicado colorante azul de metileno 2% alrededor de la mama torácica craneal a la lesión. La biopsia excisional de ganglios centinela, axilar y inguinal superficial, durante la mastectomía y posterior análisis histopatológico de los ganglios linfáticos y cadena mamaria permitió el diagnóstico del tipo de tumor primario, el grado de reactividad linfoide y la identificación de metástasis linfática. Así, fue posible identificar la aparición de metástasis a 4,55% de los ganglios linfáticos axilares y a 11,36% de los inguinales de las cadenas con cáncer de mama maligno y la más probable reactividad de los ganglios linfáticos inguinales en comparación con los axilares.

**Palabras clave:** cáncer de mama, metástasis, reactividad linfoide.

### **INTRODUÇÃO**

Neoplasias mamárias malignas podem estabelecer metástases linfáticas para os linfonodos regionais. A reação de linfonodos nas adjacências do tumor é um fator relacionado ao prognóstico da neoplasia. A atividade celular no linfonodo pode indicar evidência morfológica de uma resposta imune antitumoral ou de metástase.

O objetivo deste trabalho é avaliar a incidência de alterações histopatológicas, principalmente metástase de neoplasias mamárias malignas, nos linfonodos sentinela (axilar e inguinal superficial) sem alterações macroscópicas.

## MATERIAL E MÉTODOS

Foram analisados linfonodos sentinela (LS) removidos cirurgicamente de 71 cadelas adultas de raças variadas, incluindo animais sem raça definida (SRD), portadoras de lesões mamárias, submetidas à mastectomia radical no período de março de 2011 a novembro de 2012.

Incluíram-se no trabalho os animais portadores de lesões mamárias diagnosticadas citopatologicamente com ausência de metástases distantes aos exames de imagem (exames radiográfico de tórax e ultrassonográfico abdominal); ausência de alterações nos demais exames pré-operatórios (eletrocardiográfico, hemograma e bioquímica sanguínea) que impossibilitassem o procedimento anestésico-cirúrgico; e com linfonodos axilares e inguinais superficiais sem alterações aparentes ao exame físico. Aqueles com carcinoma inflamatório foram excluídos do estudo em função da indicação terapêutica de não ressecção desta neoplasia.

Foram selecionadas cadelas sem alteração macroscópica de linfonodos axilar e inguinal superficial e nos estágios I, II, III e IV de estadiamento clínico da neoplasia (1), ou seja, pacientes com tumores de tamanhos variados, com ou sem comprometimento de LS e sem evidências de metástases distantes aos exames de imagem.

Realizou-se mastectomia uni ou bilateral. A biópsia excisional dos linfonodos ipsilaterais à(s) mama(s) afetada(s) foi realizada no transoperatório da mastectomia. Para localização do linfonodo axilar, injetou-se corante azul de metileno. Conforme descrito por Campos et al. (2), aplicou-se por via intradérmica, solução de azul de metileno a 2% estéril durante o pré-operatório imediato. Foram administrados 0,5 ml de azul de metileno para cadelas com até 15 kg e 1,0 ml para cadelas com peso superior a 15 kg na área ao redor do(s) teto(s) da(s) mama(s) torácica(s) cranial(is). Já o linfonodo inguinal superficial era removido em bloco juntamente com a mama inguinal e o tecido gorduroso adjacente. Os linfonodos axilares e inguinais superficiais removidos assim como os acessórios foram mensurados com auxílio de paquímetro e avaliados macroscopicamente quanto à regularidade, coloração, textura e aspecto ao corte de forma a selecionar apenas linfonodos sem alterações macroscópicas.

Adotaram-se os critérios estabelecidos por Cassali et al. (3) para a análise histopatológica das cadeias mamárias. O material (cadeia mamária e linfonodos axilar e inguinal superficial) foi acondicionado em solução aquosa de formol tamponado a 10% após a retirada. As peças foram clivadas e reidratadas em soluções aquosas alcoólicas, de concentrações crescentes, diafanizadas em xilol, embebidas e incluídas em parafina histológica. Cortes de 5µm de espessura foram efetuados em micrótomo<sup>1</sup> e corados pelo método de rotina, hematoxilina-eosina (HE). O exame microscópico foi efetuado em microscópio de luz<sup>2</sup>. Os linfonodos foram clivados por inteiro com corte transversal, ou seja, os cortes englobaram toda a extensão dos mesmos com intuito de avaliá-los por completo. As

<sup>1</sup> Micrótomo Spencer, marca América Optical (Southbridge, Massachusetts, EUA).

<sup>2</sup> Olympus BX41, marca Olympus (Southend-on-Sea, Reino Unido).

informações obtidas a partir da histopatologia e complicações foram avaliadas por meio de análises descritivas.

## RESULTADOS

Os linfonodos sentinela foram classificados histopatologicamente como:

- a) Linfonodo sem alteração histopatológica;
- b) Linfonodo pouco reativo (Figura 1);
- c) Linfonodo moderadamente reativo (Figura 2);
- d) Linfonodo acentuadamente reativo (Figura 3);
- e) Linfonodo com metástase (Figura 4).

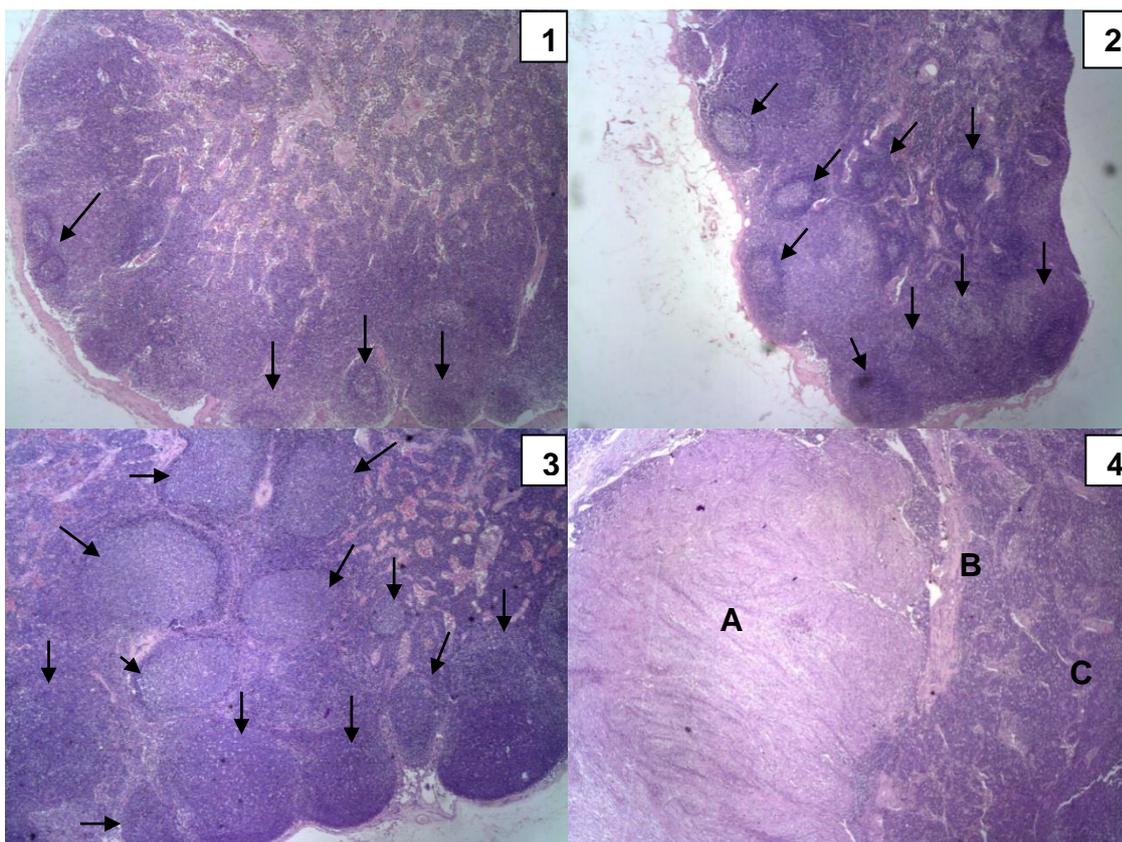


Figura 1. Linfonodo axilar canino. Fotomicrografia de linfonodo axilar com alguns centros germinativos evidentes (setas), sendo classificado histopatologicamente como pouco reativo (HE, obj 4x). Figura 2. Linfonodo inguinal superficial acessório, canino. Fotomicrografia de linfonodo inguinal superficial acessório com quantidade moderada de centros germinativos evidentes (setas), sendo classificado histopatologicamente como moderadamente reativo (HE, obj 4x). Figura 3. Linfonodo inguinal superficial canino. Fotomicrografia de linfonodo inguinal superficial com quantidade acentuada de centros germinativos evidentes (setas), sendo classificado histopatologicamente como fortemente reativo (HE, obj 4x). Figura 4. Linfonodo inguinal superficial canino. Fotomicrografia evidenciando (A) tecido neoplásico metastático, (B) tecido conjuntivo da trabécula do linfonodo inguinal superficial e (C) tecido linfóide (HE, obj 4x).

Em 11,36% (5/44) dos animais com neoplasia mamária maligna, constatou-se comprometimento metastático em linfonodo sentinela pela coloração de rotina. Desses, nenhum animal apresentou metástases exclusivamente em linfonodo axilar, 60% (3/5) apresentou metástase apenas em linfonodo inguinal superficial e 40% (2/5), em ambos os linfonodos.

Dentre os animais que apresentaram metástase em linfonodo axilar (Figuras 5 e 6) e inguinal concomitantemente, um deles apresentava tumoração (Carcinoma Simples Túbulopapilar) apenas na mama inguinal e o outro apresentava a tumoração primária na mama torácica caudal e outra na inguinal (ambas Carcinoma em Tumor Misto).

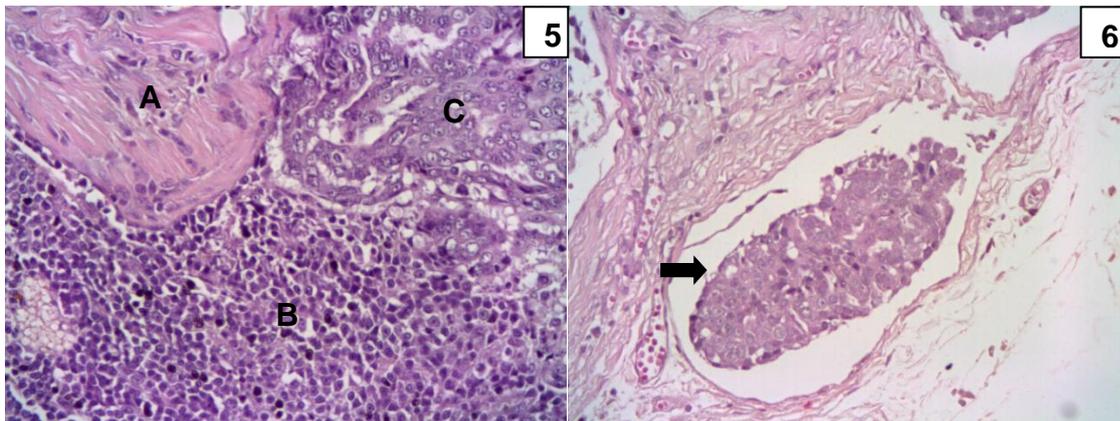


Figura 5. Linfonodo axilar canino. Fotomicroscopia evidenciando (A) tecido conjuntivo da trabécula do linfonodo axilar, (B) tecido linfóide e (C) tecido neoplásico metastático (HE, obj 40x). Figura 6. Linfonodo axilar canino. Fotomicrografia evidenciando (seta) êmbolo composto por conjunto de células metastáticas no interior de um vaso linfático da cápsula do linfonodo axilar (HE, obj 40x).

Já dentre aqueles que apresentaram metástase apenas em linfonodo inguinal, um deles apresentava tumoração (Carcinoma Simples Tubulopapilar) apenas na mama torácica caudal, outro na mama inguinal (Carcinoma em Tumor Misto) e o terceiro em ambas as torácicas e abdominais, sendo a neoplasia primária na abdominal cranial (todas eram Carcinoma em Tumor Misto).

Todos os LS dos 71 animais foram avaliados por exame histopatológico e os resultados estão dispostos nas tabelas 1 a 5, relacionando ao tipo de lesão mamária e à localização do tumor único ou primário, no caso de neoplasias múltiplas na cadeia.

Os resultados de alterações linfoides relacionados ao tipo de lesão mamária encontram-se resumidos na tabela 1; aqueles referentes a alterações linfoides e cadeias acometidas por lesão mamária única, nas tabelas 2 e 3; e aqueles referentes a alterações linfoides e cadeias acometidas por lesões mamárias múltiplas, nas tabelas 4 e 5.

Tabela 1. Frequência absoluta das alterações em linfonodos axilar e inguinal superficial ipsilaterais às diversas lesões mamárias não neoplásicas, neoplásicas benignas e neoplásicas malignas encontradas.

Lesão mamária	Baixa Reatividade		Moderada Reatividade		Elevada Reatividade		Ausência de alterações		Metástase	
	LA	LIS	LA	LIS	LA	LIS	LA	LIS	LA	LIS
Hiperplasia Ductal	1	0	0	1	0	0	2	2	0	0
Hiperplasia Lobular	1	3	0	0	0	0	2	0	0	0
Adenoma Simples	3	2	0	0	0	0	1	0	0	0
Adenoma Complexo	2	5	3	3	0	0	1	1	0	0
Tumor misto benigno	9	10	2	4	2	2	1	2	0	0
Papiloma ductal	9	1	2	0	2	1	1	0	0	0
Carcinoma Complexo	4	5	4	8	0	0	2	1	0	0
Carcinoma Simples Tubulopapilar	1	3	1	1	1	1	5	2	1	3
Carcinoma de células fusiformes	0	0	0	0	1	0	1	2	0	0
Carcinoma mucinoso	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
Carcinoma em Tumor Misto	19	27	5	11	10	3	4	6	1	5

\* LA= Linfonodo axilar; LIS= Linfonodo Inguinal Superficial.

Tabela 2. Relação entre a distribuição de frequência absoluta e relativa das alterações em linfonodos axilares e a localização das lesões mamárias únicas não neoplásicas, neoplásicas benignas e neoplásicas malignas.

Localização da Lesão Não Neoplásica única	Baixa Reatividade LA		Moderada Reatividade LA		Elevada Reatividade LA		Ausência de alterações LA		Metástase LA	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
G1	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
G2	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
G3	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	100,00	0	0,00
G4	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	100,00	0	0,00
G5	2	50,00	0	0,00	0	0,00	2	50,00	0	0,00
<b>Localização da Lesão Neoplásica Benigna única</b>										
G1	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
G2	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
G3	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
G4	3	75,00	1	25,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
G5	5	71,43	1	14,29	0	0,00	1	14,29	0	0,00
<b>Localização da Lesão Neoplásica Maligna única</b>										
G1	1	100,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
G2	0	0,00	0	0,00	0	0,00	2	100,00	0	0,00
G3	2	40,00	0	0,00	1	20,00	2	40,00	0	0,00
G4	2	66,67	0	0,00	0	0,00	1	33,33	0	0,00
G5	2	25,00	2	25,00	0	0,00	3	37,50	1	12,50

\* LA= Linfonodo Axilar; N= Frequência Absoluta; %= Frequência Relativa; G1= Glândula Mamária Torácica Cranial; G2= Glândula Mamária Torácica Caudal; G3= Glândula Mamária Abdominal Cranial; G4= Glândula Mamária Abdominal Caudal; G5= Glândula Mamária Inguinal.

Tabela 3. Relação entre a distribuição de frequência absoluta e relativa das alterações em linfonodos inguinais superficiais e a localização das lesões mamárias únicas não neoplásicas, neoplásicas benignas e neoplásicas malignas.

Localização da Lesão Não Neoplásica única	Baixa Reatividade LIS		Moderada Reatividade LIS		Elevada Reatividade LIS		Ausência de alterações LIS		Metástase LIS	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
G1	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
G2	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
G3	1	100,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
G4	1	100,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
G5	1	25,00	1	25,00	0	0,00	2	50,00	0	0,00
<b>Localização da Lesão Neoplásica Benigna única</b>										
G1	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
G2	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
G3	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
G4	2	40,00	1	20,00	0	0,00	2	40,00	0	0,00
G5	6	75,00	1	12,50	0	0,00	1	12,50	0	0,00
<b>Localização da Lesão Neoplásica Maligna única</b>										
G1	1	100,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
G2	1	50,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	50,00
G3	4	66,67	0	0,00	1	16,67	1	16,67	0	0,00
G4	3	60,00	1	20,00	0	0,00	1	20,00	0	0,00
G5	2	18,18	2	18,18	1	9,09	3	27,27	3	27,27

\* LIS= Linfonodo Inguinal Superficial; N= Frequência Absoluta; %= Frequência Relativa; G1= Glândula Mamária Torácica Cranial; G2= Glândula Mamária Torácica Caudal; G3= Glândula Mamária Abdominal Cranial; G4= Glândula Mamária Abdominal Caudal; G5= Glândula Mamária Inguinal.

Tabela 4. Relação entre a distribuição de frequência absoluta e relativa das alterações em linfonodos axilares primários e acessórios e a localização das lesões neoplásicas benignas e malignas primárias de cadeias mamárias com mais de uma lesão.

Localização da Lesão Neoplásica Benigna primária	Baixa Reatividade LA		Moderada Reatividade LA		Elevada Reatividade LA		Ausência de alterações LA		Metástase LA	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
G1	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
G2	0	0,00	0	0,00	1	100,00	0	0,00	0	0,00
G3	3	60,00	2	40,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
G4	2	66,67	0	0,00	1	33,33	0	0,00	0	0,00
G5	0	0,00	1	25,00	1	25,00	2	50,00	0	0,00
<b>Localização da Lesão Neoplásica Maligna primária</b>										
G1	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
G2	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	100,00
G3	4	44,44	2	22,22	1	11,11	2	22,22	0	0,00
G4	3	33,33	1	11,11	4	44,44	1	11,11	0	0,00
G5	4	44,44	2	22,22	3	33,33	0	0,00	0	0,00

\* LA= Linfonodo Axilar; N= Frequência Absoluta; %= Frequência Relativa; G1= Glândula Mamária Torácica Cranial; G2= Glândula Mamária Torácica Caudal; G3= Glândula Mamária Abdominal Cranial; G4= Glândula Mamária Abdominal Caudal; G5= Glândula Mamária Inguinal.

Tabela 5. Relação entre a distribuição de frequência absoluta e relativa das alterações em linfonodos inguinais superficiais primários e acessórios e a localização das lesões neoplásicas benignas e malignas primárias de cadeias mamárias com mais de uma lesão.

Localização da Lesão Neoplásica Benigna primária	Baixa Reatividade LIS		Moderada Reatividade LIS		Elevada Reatividade LIS		Ausência de alterações LIS		Metástase LIS	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
G1	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
G2	0	0,00	1	100,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
G3	4	80,00	0	0,00	1	20,00	0	0,00	0	0,00
G4	3	60,00	1	20,00	1	20,00	0	0,00	0	0,00
G5	2	33,33	2	33,33	1	16,67	1	16,67	0	0,00
<b>Localização da Lesão Neoplásica Maligna primária</b>										
G1	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
G2	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	2	100,00
G3	3	27,27	2	18,18	0	0,00	4	36,36	2	18,18
G4	5	38,46	8	61,54	0	0,00	0	0,00	0	0,00
G5	5	50,00	1	10,00	3	30,00	1	10,00	0	0,00

\* LIS= Linfonodo Inguinal Superficial; N= Frequência Absoluta; %= Frequência Relativa; G1= Glândula Mamária Torácica Cranial; G2= Glândula Mamária Torácica Caudal; G3= Glândula Mamária Abdominal Cranial; G4= Glândula Mamária Abdominal Caudal; G5= Glândula Mamária Inguinal.

## DISCUSSÃO

O envolvimento do nódulo linfático em pacientes veterinários tem se demonstrado um fator prognóstico forte em tumores da glândula mamária, melanoma maligno, osteossarcoma, carcinoma primário do pulmão, sarcoma de células sinoviais e mastocitoma dentre outros. Assim, existe uma indicação clara para a adaptação de técnicas de localização e avaliação de LS para o uso em pacientes veterinários. Dada a importância prognóstica do comprometimento linfonodal em tumores como o carcinoma da glândula mamária, osteossarcoma, sarcoma de células sinoviais e mastocitomas, a avaliação do LS deve ser incorporada à prática clínica de rotina, de modo a melhorar a avaliação clínica de pacientes oncológicos veterinários (4).

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%) (5).

Lana et al. (6) defendem que os linfonodos axilares são raramente envolvidos em casos de câncer de mama em cadelas e que não devem ser removidos profilaticamente. Atualmente, preconiza-se que glânglios axilares fixos, aderidos e com aumento de volume sejam removidos completamente em raras situações. Porém, os linfonodos axilares com comprometimento metastático deste estudo não apresentaram quaisquer das alterações descritas anteriormente, ou seja, aparentavam-se macroscopicamente saudáveis. Caso tais linfonodos não tivessem sido expirpados haveria um provável prejuízo à qualidade de vida desses animais, assim como manifestação precoce de doença metastática. Apesar disso, não é possível afirmar com convicção, pois esses animais não foram acompanhados posteriormente à alta cirúrgica. A literatura afirma, ainda, que o linfonodo inguinal deve ser removido quando

aumentado ou citologicamente positivo para o câncer de mama ou quando a glândula 5 for removida, pois está intimamente associado a essa glândula. Neste estudo, todos os linfonodos inguinais superficiais foram removidos entremeados no tecido adiposo próximo à glândula inguinal e não apresentavam alterações macroscópicas.

Na prática clínica veterinária, faltam diretrizes bem estabelecidas para a avaliação do LS. Os linfonodos são geralmente puncionados para citopatologia ou submetidos a biópsia somente se sensivelmente aumentados, levando a um estadiamento da doença impreciso. A relação entre o tamanho do linfonodo e a metástase linfonodal não é confiável o suficiente para o estadiamento clínico preciso de cães com melanoma (6,7). E no presente estudo, observou-se que para cadelas com tumor de mama essa relação também não é confiável, visto que nenhum linfonodo do estudo encontrava-se sensivelmente aumentado e, mesmo assim, havia ocorrido metástase para 4,55% dos LA e 11,36% dos LIS ipsilaterais às cadeias com neoplasia maligna.

A remoção do linfonodo aumentado pode ser equivocada, pois o gânglio aumentado também é um indício provável de reatividade, além de metástase. Assim, a exérese de um linfonodo reativo pode significar a remoção de uma barreira imune à disseminação tumoral por via linfática.

As metástases são resultado da boa adaptação das células cancerígenas em um novo microambiente, requerendo propriedades adaptativas tanto das células do tumor de origem como do próprio local de instalação do tumor secundário. A grande maioria das células metastáticas é destruída por apoptose ou pela ação lítica de células citotóxicas (8). Desta forma, para estabelecerem um novo crescimento em outro órgão, é preciso que as células metastáticas não sejam destruídas pelo sistema imune. Neste trabalho, a resposta imune foi avaliada pelo nível de reatividade em linfonodo, estando presente na maioria dos LS.

Aparentemente, os linfonodos inguinais ipsilaterais a glândulas acometidas por lesões não neoplásicas epiteliais tendem a apresentar grau um pouco maior de reatividade do que os axilares, conforme se pode constatar na tabela 1, em que, dos 6 linfonodos axilares relacionados a lesões deste tipo, 4 não apresentaram alterações histopatológicas e 2 apresentaram baixa reatividade. Já dos 6 linfonodos inguinais, dos mesmos animais estudados, somente dois não apresentaram alterações, três apresentaram baixa reatividade e um se mostrou moderadamente reativo.

Observando-se a distribuição de glândulas acometidas por lesões não neoplásicas únicas, nas tabelas 2 e 3, constata-se certo equilíbrio da quantidade de linfonodos com baixa reatividade e ausência de alterações, com uma leve tendência dos linfonodos inguinais a apresentarem maior reatividade. Essa tendência independe da glândula acometida. Neste aspecto o estudo ficou limitado, pois a incidência de lesões deste tipo na glândula 5 foi maior, restando um único caso para cada uma das glândulas 3 e 4.

Analisando as tabelas 2 e 4, observa-se que independentemente de terem ocorrido neoplasias benignas únicas ou múltiplas, o número de linfonodos axilares reativos foi elevado. Entre os linfonodos relacionados a neoplasias benignas únicas, somente em 1 de 11 linfonodos não ocorreu reatividade, enquanto no grupo de linfonodos relacionado a lesões múltiplas, não foi constatada reatividade em 2 de 13 linfonodos axilares. Analisando as tabelas 3 e 5, verifica-se que a reatividade dos linfonodos inguinais ipsilaterais a lesões neoplásicas benignas múltiplas tendem a ser mais reativos do que aqueles relacionados a neoplasias benignas únicas. Em um grupo de 13 linfonodos inguinais relacionados a neoplasias benignas únicas, não ocorreu nenhum caso de reatividade intensa e somente 2 de

moderada reatividade, enquanto 3 linfonodos não apresentaram reatividade alguma. Quando analisados 17 linfonodos inguinais ipsilaterais a lesões neoplásicas benignas múltiplas, constatou-se que em somente 1 não foi encontrada reatividade alguma, ou seja a proporção de LIS reativos relacionados a neoplasias benignas múltiplas atingiu 94,12%, enquanto aqueles relacionados a neoplasias benignas únicas representava 76,92% dos casos. Acrescenta-se ainda, que ocorreram 3 casos de elevada reatividade e 4 de moderada reatividade de linfonodos relacionados a neoplasias benignas múltiplas.

Constata-se nas tabelas 2, 3, 4 e 5, que há uma tendência à reatividade semelhante entre os linfonodos inguinais e axilares ipsilaterais a neoplasias malignas. Esta proporção atinge 75,95% para os LIS e 77,05% para os LA. Outro dado importante constatado é que, no grupo analisado, ocorreu metástase para 3,27% dos linfonodos axilares e 10,12% para os linfonodos inguinais, demonstrando uma tendência a um maior número de metástases para linfonodos inguinais, quando comparados a linfonodos axilares, quando ambos estão relacionados a neoplasias malignas.

Observando as tabelas 2 e 4, observa-se que a proporção de linfonodos axilares reativos relacionados a neoplasias malignas únicas era de 42,1% e que esta proporção atingiu 89,3%, quando analisados os casos de neoplasias malignas múltiplas. A análise do número de metástase indicou acometimento de somente 2 linfonodos, ou seja, 4,25%.

A análise das tabelas 3 e 5 indica que a proporção de linfonodos inguinais reativos relacionados a neoplasias malignas únicas era de 80% e que esta proporção atingiu 86,1%, quando analisados os casos de neoplasias malignas múltiplas. A análise das relações entre localização das glândulas, número de neoplasias e número de metástases ficou comprometida pela pouca ocorrência desta última, mas quando comparado aos linfonodos axilares, os linfonodos inguinais demonstram uma maior tendência a sofrer metástase de neoplasias malignas, tendo atingido a proporção de 13,11% (8/61) de acometimento metastático, contra 4,25% (2/47) dos linfonodos axilares.

No estudo de Oliveira Filho et al. (9), os tipos histológicos mais prevalentes nas metástases para linfonodos foram: carcinoma simples (50%), carcinosarcoma (25%), tumor misto maligno (8,3%), carcinoma complexo (8,3%) e carcinoma em tumor misto (8,3%). Já no presente estudo, foram carcinoma simples túbulo-papilar (42,86%; 3/7) e carcinoma em tumor misto (57,14%; 4/7).

Em medicina humana, observa-se que, para tumores malignos com até 1,0 cm de diâmetro, a avaliação histopatológica de rotina demonstra comprometimento linfonodal em 5 a 17% das pacientes. Para tumores entre 1,1 e 2,0 cm, o comprometimento linfonodal axilar é de 30% (10). Em 4,55% (2/44) das pacientes com neoplasia mamária maligna constatou-se comprometimento metastático em LA e o diâmetro de ambos os tumores primários era de cerca de 4,0 cm. Já os LIS apresentaram metástases em 11,36% (5/44) dos casos de neoplasia maligna e os tamanhos dos tumores primários variaram de 3,0 a 5,0 cm de diâmetro. Talvez a incidência de metástases esteja subestimada nesse estudo e o emprego de técnicas de imuno-histoquímica para detecção de metástases ocultas contribua para aumentar esse diagnóstico.

## CONCLUSÕES

Por meio dos resultados obtidos, pode-se concluir que ocorreram metástases com maior frequência para LIS, quando comparados a LA. Essa incidência pode estar subestimada e o emprego de técnicas de imuno-histoquímica pode contribuir para aumentar o diagnóstico de

micrometástases em LS. Além disso, há uma tendência dos LIS a apresentarem mais reatividade do que os axilares nos casos de lesões mamárias não neoplásicas ou neoplásicas, sendo que nas últimas essa tendência é mais evidente.

## REFERÊNCIAS

1. Owen LN. Classification of tumors in domestic animals. Geneva: World Health Organization; 1980.
2. Campos MLC, Repetti CSF, Hataka A, Maiante AA, Scorsato PS. Pesquisa do linfonodo sentinela através da administração de corante azul de metileno em cães portadores de neoplasias. *Nosso Clin.* 2007;10(56):18-34.
3. Cassali GD, Lavallo GE, Nardi AB, Ferreira E, Bertagnolli A, Estrela-Lima A, et al. Consensus for the diagnosis, prognosis and treatment of canine mammary tumors. *Braz J Vet Pathol.* 2011;4(2):153-80.
4. Tuohy JL, Milgram J, Worley DR, Dernell WS. A review of sentinel lymph node evaluation and the need for its incorporation into veterinary oncology. *Vet Comp Oncol.* 2009;1(7):81-91.
5. Barbosa EM, Francisco AARF, Neto JTA, Alves EMFA, Tavares MGM, Góes JCS. Fatores clínico-patológicos de predição do acometimento axilar em pacientes com metástases de câncer de mama no linfonodo sentinela. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2010;32(3):144-9.
6. Lana SE, Rutterman GR, Withrow SJ. Tumors of the mammary gland. In: Withrow SJ, MacEwen EG. *Small animal clinical oncology.* 4th ed. Missouri: Elsevier Inc; 2007. p.864.
7. Gorbello C, Corrata Y. Canine mammary tumors: an endocrine clinical approach. *Compendium.* 2001;23(8):705-10.
8. Piacentini AB, Menezes H. Recentes aspectos sobre a biologia do câncer e das metástases. *Rev Saude Pesqui.* 2012;5(3):593-604.
9. Oliveira Filho JC, Kommers GD, Masuda EK, Marques BMFPP, Figuera RA, Irigoyen LF, et al. Estudo retrospectivo de 1.647 tumores mamários em cães. *Pesqui Vet Bras.* 2010;30(2):177-85.
10. Quadros LGA, Gebrim LH. A pesquisa do linfonodo sentinela para o câncer de mama na prática clínica do ginecologista brasileiro. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2007;29(3):158-64.

**Recebido em: 07/05/2015**

**Aceito em: 11/07/2016**