

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)
autor(a), o texto completo desta tese
será disponibilizado somente a partir
de 15/04/2021.

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA - UNESP
FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIAS
CÂMPUS DE JABOTICABAL

**MAPEAMENTO DO LINFONODO SENTINELA EM TEMPO
REAL POR MEIO DO SISTEMA DE IMAGEM NO
INFRAVERMELHO PRÓXIMO (NIR) EM CÃES COM
NEOPLASMAS SÓLIDOS**

Jorge Luis Alvarez Gómez

Médico Veterinário

2020

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA - UNESP
FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIAS
CÂMPUS DE JABOTICABAL**

**MAPEAMENTO DO LINFONODO SENTINELA EM TEMPO
REAL POR MEIO DO SISTEMA DE IMAGEM NO
INFRAVERMELHO PRÓXIMO (NIR) EM CÃES COM
NEOPLASMAS SÓLIDOS**

Discente: Jorge Luis Alvarez Gómez

Orientador: Prof. Dr. Andrigo Barboza De Nardi

**Tese apresentada à Faculdade de Ciências
Agrárias e Veterinárias – Unesp, Câmpus de
Jaboticabal, como parte das exigências para
obtenção do título de Doutor em Cirurgia
Veterinária.**

2020

A473m

Alvarez, Jorge Luis Gómez

Mapeamento do linfonodo sentinela em tempo real por meio do sistema de imagem no infravermelho próximo (NIR) em cães com neoplasmas sólidos / Jorge Luis Gómez Alvarez. -- Jaboticabal, 2020
63 p. : tabs., fotos + 1 CD-ROM

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (Unesp),
Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Jaboticabal
Orientador: Andrigo Barboza De Nardi

1. Drenagem linfática. 2. Metástase. 3. Estadiamento do câncer. 4.
Oncologia. I. Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Jaboticabal. Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Jaboticabal



CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA TESE: MAPEAMENTO DO LINFONODO SENTINELA EM TEMPO REAL POR MEIO DO SISTEMA DE IMAGEM NO INFRAVERMELHO PRÓXIMO (NIR) EM CÃES COM NEOPLASMAS SÓLIDOS

AUTOR: JORGE LUIS ALVAREZ GÓMEZ

ORIENTADOR: ANDRIGO BARBOZA DE NARDI

Aprovado como parte das exigências para obtenção do Título de Doutor em CIRURGIA VETERINÁRIA, pela Comissão Examinadora:

Prof. Dr. ANDRIGO BARBOZA DE NARDI
Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária / FCAV / UNESP - Jaboticabal

Andrigo Barboza de Nardi

P/ Dra. SABRINA MARIN RODIGHIERI
Instituto Positivo / Curitiba/PR
(VIDEOCONFERÊNCIA)

Andrigo Barboza de Nardi

P/ Profa. Dra. PAOLA CASTRO MORAES
Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária / UNESP / FCAV - Jaboticabal
(VIDEOCONFERÊNCIA)

Andrigo Barboza de Nardi

P/ Prof. Dr. JORGE LUIZ COSTA CASTRO
Pontifícia Universidade Católica do Paraná / Curitiba/PR
(VIDEOCONFERÊNCIA)

Andrigo Barboza de Nardi

P/ Prof. Dr. FABRICIO SINGARETTI DE OLIVEIRA
Depto. de Morfologia e Fisiologia Animal / FCAV - UNESP
(VIDEOCONFERÊNCIA)

Andrigo Barboza de Nardi

Jaboticabal, 15 de abril de 2020

DADOS CURRICULARES DO AUTOR

Jorge Luis Alvarez Gómez – nascido no dia 01 de janeiro de 1982, natural de Pillaro, Tungurahua – Equador. Graduado no curso de Medicina Veterinária na Universidade Técnica de Cotopaxi, no ano 2006. No período de 2007 a 2009 fez internato e residência em clínica cirúrgica no Hospital Veterinário para Pequenos Animais (HVPE-UAEM) na Universidade Estadual de México - UAEM – México. No período 2010 a 2012 foi diretor do Hospital Veterinário “All Pets” em Quito – Equador. Nesse mesmo período também foi professor das disciplinas de Cirurgia Geral, Diagnóstico Clínico e Tópicos Especiais na Escola de Medicina Veterinária, Universidade De Las Américas - Udla, Quito - Equador. No período 2013 a 2015 foi Diretor da Clínica Veterinária Docente Udla e professor de Cirurgia Geral na mesma universidade. No período de março de 2015 a julho de 2016 fez mestrado em Cirurgia Veterinária na FCAV/UNESP, Câmpus de Jaboticabal, sob orientação do Prof. Dr. Andrigo Barboza De Nardi. Posteriormente, foi aprovado no Programa de Pós-graduação em Cirurgia Veterinária, curso de doutorado, na mesma instituição tendo iniciado as atividades em julho de 2016. No período junho de 2015 a março de 2020 participou do atendimento especializado no Serviço de Oncologia Veterinária e de Cirurgia Reconstructiva no Hospital Veterinário “Governador Laudo Natel” da FCAV/UNESP de Jaboticabal.

“Impressiona-me a urgência por fazer. Saber não é suficiente; deve-se praticar.
Querer não é suficiente; deve-se agir.” Leonardo da Vinci

DEDICATÓRIA

Para meus avós Georgina e Balerio, para meus pais Blanca Gómez e Blasco Alvarez, eles me ensinaram a importância dos valores: respeito, humildade, honestidade, tolerância, responsabilidade, solidariedade e trabalho, para assim manter um equilíbrio nos pilares fundamentais da minha vida. Para minha noiva, Nathalia Segovia, pelo amor e confiança durante toda esta trajetória no Brasil. Para meus irmãos Pedro, Daniel, María Fernanda e Lorena (cunhada) pelo apoio e amizade incondicional. Para meus sobrinhos Camila e Mateo, por serem uma fonte de constante aprendizado. A todos os cães e gatos que precisam de um médico veterinário para tratar as doenças que padecem.

AGRADECIMENTOS

Sem dúvida, conquistar esta meta pessoal na FCAV, Unesp, Câmpus de Jaboticabal não teria sido possível sem a ajuda e orientação do professor Andriago Barboza de Nardi. Serei sempre grato pela oportunidade oferecida.

A todas as pessoas que estiveram envolvidas nesta pesquisa, especialmente Ângelo Govone, Thiago Dreyer e Andriago Barboza de Nardi porque colaboraram para que uma ideia seja transformada em algo tangível e aplicado à rotina da cirurgia oncológica veterinária. Aos tutores dos cães que colaboraram nesta pesquisa. As residentes de obstetrícia e reprodução animal, aos residentes de clínica e cirurgia veterinária e aos pós-graduandos do setor de oncologia que me ajudaram com os pacientes. A contribuição de cada um de vocês foi essencial para a realização e conclusão deste trabalho. À CAPES pelo auxílio financeiro para a realização do doutorado.

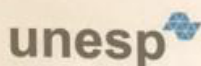
Finalmente, quero agradecer aos professores do Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária, ao pessoal auxiliar e administrativo do Hospital Veterinário de Pequenos Animais “Governador Laudo Natel” que direta ou indiretamente contribuíram para minha aprendizagem.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001. À Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Unesp Câmpus de Jaboticabal, pela estrutura e suporte laboratorial.

SUMÁRIO

CERTIFICADO DA COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS.....	ii
RESUMO.....	iii
ABSTRACT.....	iv
 CAPÍTULO 1 – Considerações gerais.....	 1
1. Introdução.....	1
2. Revisão de Literatura.....	2
2.1 Linfonodos.....	2
2.1.1 Vasos linfáticos.....	3
2.1. 2 Linfangiogênese.....	5
2.1.3 Linfonodo sentinela.....	6
2.2 Imagem no infravermelho próximo.....	11
2.2.1 Indocianina verde.....	13
 3. REFERÊNCIAS.....	 15
 CAPITULO 2 – Mapeamento do linfonodo sentinela em tempo real por meio do sistema de imagem no infravermelho próximo (NIR) em cães com neoplasmas sólidos.....	 25
RESUMO.....	25
2.1 Introdução.....	26
2.2 Material e métodos.....	28
2.3 Resultados.....	31
2.4 Discussão.....	39
2.5 Conclusão.....	42
2.6 Referências.....	43
 APÊNDICE.....	 49
Tabela 1A Localização anatômica dos linfonodos sentinelas em 30 cães com neoplasmas malignos cutâneos ou mamários.....	50

CERTIFICADO DA COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Câmpus de Jaboticabal



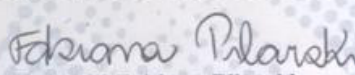
CEUA – COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS

C E R T I F I C A D O

Certificamos que o projeto de pesquisa intitulado "**Avaliação da margem cirúrgica e do linfonodo sentinela em tempo real através do sistema de imagem de infravermelho próximo (NIR) em cães com tumores sólidos**", protocolo nº 011029/18, sob a responsabilidade do Prof. Dr. Andriago Barboza De Nardi, que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao Filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica (ou ensino) - encontra-se de acordo com os preceitos da lei nº 11.794, de 08 de outubro de 2008, no decreto 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), e foi aprovado pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA), da FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIAS, UNESP - CÂMPUS DE JABOTICABAL-SP, em reunião ordinária de 06 de agosto de 2018.

Vigência do Projeto	01/09/2018 a 23/12/2019
Espécie / Linhagem	<i>Canis lupus familiaris</i>
Nº de animais	30
Peso / Idade	Qualquer peso e idade
Sexo	Ambos os sexos
Origem	Hospital Veterinário "Governador Laudo Natel"

Jaboticabal, 06 de agosto de 2018.


Profª Drª Fabiana Pilarski
 Coordenadora – CEUA

Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias
 Via de Acesso Prof. Paulo Donato Castellane, s/n CEP 14884-900 - Jaboticabal/ SP - Brasil
 tel 16 3209 7100 - www.fcav.unesp.br



Escaneado com CamScanner

MAPEAMENTO DO LINFONODO SENTINELA EM TEMPO REAL POR MEIO DO SISTEMA DE IMAGEM NO INFRAVERMELHO PRÓXIMO (NIR) EM CÃES COM NEOPLASMAS SÓLIDOS

RESUMO - A detecção e biopsia excisional seletiva do linfonodo sentinela em cães com neoplasmas malignos, que fazem metástase pela via linfática, tem importância para estabelecer o estadiamento da doença, determinar o prognóstico e definir o tratamento. Para a marcação e consequente detecção do linfonodo sentinela, em tempo real, foi utilizado indocianina verde (ICV) e foi desenvolvido um protótipo de imagem no infravermelho próximo. Participaram do estudo 30 cães com neoplasmas malignos cutâneos ou mamários. No pré-operatório, em 25 cães (83%) houve demarcação fluorescente transcutânea do trajeto linfático subcutâneo desde o local da injeção (peritumoral) da ICV em direção de um linfocentro regional. Em dezesseis cães (53,3%), os linfonodos marcados com indocianina verde foram reconhecidos antes da incisão cutânea. No período intraoperatório, 29 cães tinham marcação fluorescente dos linfonodos sentinela. Em nove cães (30%), o linfonodo sentinela não estava localizado no linfocentro regional mais próximo do tumor. Em cinco cães, os neoplasmas drenaram simultaneamente para dois linfocentros diferentes. Dois linfonodos axilares com macrometástase de carcinoma mamário não apresentaram fluorescência. Em nenhum paciente foram observadas reações adversas decorrentes da injeção local de ICV. Frente aos resultados obtidos durante a realização deste trabalho, pode-se concluir que a curva de aprendizagem para realizar o mapeamento e detecção do linfonodo sentinela durante o pré-cirúrgico e no intraoperatório por meio do protótipo de imagem NIR é simples, rápida e segura. Uma desvantagem do protótipo NIR é a sua capacidade reduzida para detectar os linfonodos sentinelas em regiões anatómicas relativamente profundas, porém é aplicável na rotina de cirurgia oncológica veterinária.

Palavras chave: linfocentro – linfadenectomia – indocianina verde – neoplasma mamário – neoplasmas cutâneos

MAPPING OF THE SENTINEL LYMPH NODE IN REAL TIME THROUGH NEAR – INFRARED (NIR) FLUORESCENCE IMAGING IN DOG’S SOLID NEOPLASMS

ABSTRACT - The detection and selective excisional biopsy of sentinel lymph node in dogs with malignant neoplasms, which produces metastasis via the lymphatic route, are important to define the disease status, determine the prognosis and choose the treatment. For marking and consequent detection of the sentinel lymph node, in real time, it was used green indocyanine (ICG) and developed an image prototype near infrared (NIR). Thirty dogs with cutaneous or breast malignant neoplasms participated in the study. In the preoperative period, 25 dogs (83%) presented transcutaneous fluorescent demarcation of the subcutaneous lymphatic path from the ICG injection site (peritumoral) towards a regional lymphocentrum. In sixteen dogs (53.3%), lymph nodes marked with green indocyanine were recognized before the skin incision. In the intraoperative period, 29 dogs had fluorescent marking of sentinel lymph nodes. In nine dogs (30%), the sentinel lymph node was not located in the regional lymphocentrum closest to the tumor. In five dogs, neoplasms drained simultaneously to two different lymphocentrum. Two axillary lymph nodes with macrometastasis of breast carcinoma did not show fluorescence. No patient experienced adverse reactions resulting from local injection of ICG. Considering the results obtained during this study, it can be concluded that the learning curve for mapping and detecting sentinel lymph nodes during the pre-surgical and intraoperative periods through the NIR image prototype is simple, fast and safe. A disadvantage of the NIR prototype is its reduced ability to detect sentinel lymph nodes in relatively deep anatomical regions, but it is applicable in the routine of veterinary cancer surgery.

Key words: lymphocentrum – lymphadenectomy – indocyanine green – mammary cancer – cutaneous cancer

CAPÍTULO 1 – Considerações gerais

1. Introdução

O status atual dos estudos relacionados com linfonodo sentinela em cães demonstram a importância do tema em alguns tipos de neoplasmas altamente metastáticos pela via linfática. Portanto, a linfadenectomia seletiva do linfonodo sentinela e correspondente estudo histopatológico desempenham um papel importante no estadiamento, prognóstico e seleção do tratamento. (Tuohy et al., 20009; Beer et al., 2017; Liptak, 2019)

Várias são os métodos relatados para a marcação e mapeamento do linfonodo sentinela em cães. Estudos experimentais demonstraram que a linfocintilografia regional ou intraoperatória com radioisótopo tecnécio (Tc99m) é a técnica padrão pela alta sensibilidade para a detecção do linfonodo sentinela em cães (Balogh et al., 2002; Pereira et al., 2008; Aquino et al., 2012). Porém, essa técnica não é aplicável para a rotina oncológica veterinária já que demanda de instalações e equipamentos onerosos (Worley, 2014). Nesse sentido, os corantes vitais como azul patente V a 2,5% e azul de metileno 1% são habitualmente utilizados no período intraoperatório, resultando numa técnica barata, facilmente acessível e aparentemente segura (Beserra et al., 2016), apesar de que a sensibilidade é menor em relação à linfocintilografia (Balogh et al., 2002; Pereira et al., 2008; Worley, 2014) e linfografia indireta (Brissot e Edery, 2017). Outra alternativa prática para o mapeamento pré-operatório do linfonodo sentinela é a linfografia radiográfica indireta com lipiodol® (Brissot e Edery, 2017), que associada ao azul de metileno diminuem os erros na detecção intraoperatória do linfonodo sentinela.

Atualmente, outro método para a detecção do linfonodo sentinela em oncologia médica é a associação de um corante orgânico chamado indocianina verde e uma fonte de luz emitida por um equipamento de imagem de fluorescência no infravermelho próximo (NIR near infrared imaging ou NIRF near infrared fluorescence imaging) (Stoffels et al., 2015; Keating et al., 2017). Possivelmente, a vantagem desta técnica em comparação a linfocintilografia com radioisótopo, aos

corantes vitais e a linfografia indireta com lipiodol é a fácil localização transcutânea do trajeto linfático subcutâneo e do linfonodo sentinela superficial, em tempo real, tanto no pré-operatório, como também no intraoperatório, virando uma alternativa prática e aplicável na oncologia veterinária. Porém, poucos são os sistemas de imagem NIR disponíveis comercialmente para uso em cirurgia oncológica (DSouza et al., 2016) o que pode resultar em investimentos financeiros elevados.

Diante disso, a proposta deste estudo foi criar um protótipo de imagem de fluorescência no infravermelho próximo aplicado à rotina da cirurgia oncológica veterinária. Posteriormente, determinar a aplicabilidade do protótipo para o mapeamento do linfonodo sentinela em cães com neoplasmas malignos sólidos cutâneos e mamários. A hipótese foi que após a injeção intradérmica e peritumoral de indocianina verde o protótipo de imagem no infravermelho próximo facilita o reconhecimento fluorescente transcutâneo dos vasos linfáticos e do linfonodo sentinela correspondente, em tempo real, tanto no período pré-operatório e intraoperatório, em cães com neoplasmas sólidos cutâneos ou mamários.

Conclusão

Em conclusão, com base na metodologia usada no presente trabalho, pode-se sugerir que a curva de aprendizagem para realizar o mapeamento e detecção do linfonodo sentinela durante o pré-cirúrgico e no intraoperatório por meio da imagem NIR é simples, rápida e segura. Uma desvantagem do protótipo NIR é a sua capacidade reduzida para detectar os linfonodos sentinelas em regiões anatómicas relativamente profundas ou em presença de uma camada espessa de tecido adiposo subcutâneo (≥ 10 mm).

DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

REFERÊNCIAS

1. Blackwood L, Murphy S, Buracco P, et al. European consensus document on mast cell tumor in dogs and cats. *Vet Comp Oncol*. 2012;10:e1-e29.
2. Warland J, Amores-Fuster I, Newbury W, Brearley M, Dobson J. The utility of staging in canine mast cell tumours. *Vet Comp Oncol*. 2014;12(4):287-298.
3. Pizzoni S, Sabattini S, Stefanello D, et al. Features and prognostic impact of distant metastases in 45 dogs with de novo stage IV cutaneous mast cell tumours: a prospective study. *Vet Comp Oncol*. 2017;16(1):28-36.
4. Sorenmo KU, Rasotto R, Zappulli V, Goldschmidt MH. Development, anatomy, histology, lymphatic drainage, clinical features, cell differentiation markers of canine mammary gland neoplasms. *Vet Pathol*. 2011;48(1):85-97.
5. Szczubial M, Lopuszynski W. Prognostic value of regional lymph node status in canine mammary carcinomas. *Vet Comp Oncol*. 2011;9(4):296-303.
6. de Araújo MR, Campos LC, Ferreira E, Cassali GD. Quantification of the regional lymph node metastatic burden and prognosis in malignant mammary tumors of dogs. *J Vet Intern Med*. 2015;29(5):1360-1367.
7. Bergman PJ, Selmic LE, Kent MS. Melanoma. In: Vail DM, Thamm DH, Liptak JM, eds. *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*. 6th ed. St. Louis: Elsevier Saunders; 2020:367-381.
8. Williams LE, Packer RA. Association between lymph node size and metastasis in dogs with oral malignant melanoma: 100 cases (1987-2001). *J Am Vet Med Assoc*. 2003;222(9):1234-1236.
9. Skinner OT, Boston SE, Souza CHM. Patterns of lymph node metastasis identified following bilateral mandibular and medial retropharyngeal lymphadenectomy in 31 dogs with malignancies of the head. *Vet Comp Oncol*. 2017;15(3):881-889.
10. Ferrari R, Marconato L, Buracco P, Boracchi P, Giudice C, Iussich S, Grieco V, Chiti LE, Favretto E, Stefanello D. The impact of extirpation of non-palpable/normal-sized regional lymph nodes on staging of canine cutaneous mast cell tumours: A multicentric retrospective study. *Vet Comp Oncol*. 2018;16(4):505-510.
11. Worley DR. Incorporation of sentinel lymph node mapping in dogs with mast cell tumours: 20 consecutive procedures. *Vet Comp Oncol*. 2014;12(3):215-226.
12. Brissot HN, Edery EG. Use of indirect lymphography to identify sentinela lymph node in dogs: a pilot study in 30 tumours. *Vet Comp Oncol*. 2017; 15(3):740-753.
13. Miura H, Ono, S, Shibutani K, Seino H, et al. Contribution of dynamic sentinel lymphoscintigraphy images to the diagnosis of patients with malignant skin neoplasms in the upper and lower extremities. *SpringerPlus*. 2014; 3 (625):1-12.
14. Patsikas MN, Karayannopoulou M, Kaldrymidov E, Papazoglou LG, Papadopoulou PL, Tzegas SI, et al. The lymph drainage of the neoplastic mammary glands in the bitch: a lymphographic study. *Anat Histol Embryol*. 2006; 35(4):228-234.
15. Belz GT, Heath TJ. Lymph pathways of the medial retropharyngeal lymph node in dogs. *Journal of Anatomy*. 1995;186(Pt 3):517-526.

16. Bezuidenhout AB. The lymphatic system. In: Evans HE, de Lahunta A, eds. Miller's Anatomy of the Dog. 4th ed. St. Louis: Elsevier Saunders; 2013:535-562.
17. Qian CN, Berghuis B, Tsarfaty G, Brunch M, Kort EJ, Ditlev J, Tsarfaty I, Hudson E, Jackson DG, Ptillo D, Chen J, Resau JH, Teh BT. Preparing the "soil": the primary tumor induces vasculature reorganization in the sentinela lymph node before the arrival of metastatic cancer cells. *Cancer Res.* 2006;66(21):10365-10376.
18. Dieterich LC, Detmar M. Tumor lymphangiogenesis and new drug development. *Advanced Drug Delivery Reviews.* 2016;99(PtB):148-160.
19. Morton DL, Wen JH, Wong JS, Economou LA, Cagle FK, Storm et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg.* 1992;127(4):392-399.
20. Krag D, Weaver D, Ashikaga T, et al. The sentinel node in breast cancer –a multicenter validation study. *N Engl J Med.* 1998;339(14):941-946.
21. Bagaria SP, Faries MB, Morton DL. Sentinel node biopsy in melanoma: technical considerations of procedure as performed at the John Wayne Cancer Institute. *J Surg Oncol.* 2010;101(8): 669-676.
22. Niebling MG, Pleijhuis RG, Bastiaannet E, Brouwers AH, van Dam GM, Hoekstra HJ. A systematic review and meta-analyses of sentinel lymph node identification in breast cancer and melanoma, a plea for tracer mapping. *Eur J Surg Oncol* 2016;42(4):466-473.
23. 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; 7(2):81-91.
24. Beer P, Pozzi A, Rohrer Bley C, Bacon N, Pfammatter NS, Venzin C. The role of sentinel lymph node mapping in small animal veterinary medicine: A comparison with current approaches in human medicine. *Vet Comp Oncol.* 2017;16(2):178-187.
25. Balogh L, Thuróczy J, Andócs G, et al. Sentinel lymph node detection in canine oncological patients. *Nucl Med Rev.* 2002;5(2):139-144.
26. Pinheiro LGP, Moraes MO, Soares AH, Lopes AJT, Nagueire MASP, Gondim FAL, Brandão CB, Nascimento DCH, Soares JPH, Silva JMM. Estudo experimental de linfonodo sentinela na mama da cadela com azul patente e Tecnécio TC99m. *Acta cirúrgica Brasileira* 2003;18:514-517.
27. Pereira C.T.; Marques, F.L.; WILLIAMS, J.; De Martin B.; Bombonato, P.D. ^{99m}Tc-Labeled dextran for mammary lymphoscintigraphy in dogs. *Vet Radiol Ultrasound* 2008; 49(5):487-491.
28. Beserra HEO, Grandi F, Dufloth RM, et al. Metastasis of mammary carcinoma in bitches: evaluation of the sentinel lymph node technique. *Adv Breast Cancer Res.* 2016;5(02):58-65.
29. Choy G, Choyke P, Libutti SK. Current advances in molecular imaging: noninvasive in vivo bioluminescent and fluorescent optical imaging in cancer research. *Mol Imagin.* 2003; 2(4):303-312.
30. Troyan SL, Kianzad V, Gibbs-Strauss SL, et al. The FLARE™ intraoperative near-infrared fluorescence imaging system: a first-in-human clinical trial in breast cancer sentinela lymph node mapping. *Ann Surg Oncol.* 2009;16(10):2943-2952.

31. Hirche C, Engel H, Kolios L, Cognie JVS, Hünnerbein M, Lehnhardt M, Kremer T. An experimental study to evaluate the Fluobeam 800 imaging system for fluorescence-guided lymphatic imaging and sentinel node biopsy. *Surg Innov.* 2012;20(5):516-523.
32. Hilderbrand SA, Weissler R. Near-infrared fluorescence: application to in vivo molecular imaging. *Curr Opin Chem Biol.* 2010;14(1):71-79.
33. Polom K, Murawa D, Rho YS, Nowaczyk P, et al. Current trends and emerging future of indocyanine green usage in surgery and oncology: a literature review. *Cancer.* 2011;117(21):4812-4822.
34. Schaafsma BE, Mieog JSD, Hutteman M, van der Vorst JR, et al. The clinical use of indocyanine green as a near-infrared fluorescent contrast agent for image-guided oncologic surgery. *J Surg Oncol.* 2011 104(3):323-332.
35. Madajewski B, Judy BF, Mouchli A, Kapoor V, et al. Intraoperative Near-Infrared Imaging of Surgical Wounds after Tumor Resections Can Detect Residual Disease. *Clin Cancer Res.* 2012;18(20):5741-5751.
36. Gioux S, Choi HS, Frangioni JV. Image-guided surgery using invisible near-infrared light: fundamentals of clinical translation. *Mol Imaging.* 2010;9(5):237-255.
37. DSouza AV, Lin H, Henderson ER, Samkoe KS, Pogue BW. Review of fluorescence guided surgery systems: identification of key performance capabilities beyond indocyanine green imaging. *J Biomed Opt.* 2016; 21(8):080901.
38. Munabi NCO, Olorunnipa OB, Goltsman D, Rohde CH, Ascherman JA. The ability of intra-operative perfusion mapping with laser-assisted indocyanine green angiography to predict mastectomy flap necrosis in breast reconstruction: a prospective trial. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2014, 67(4):449-455.
39. Kitai T, Inomoto T, Miwa M, Shikayama T. Fluorescence navigation with indocyanine green for detecting sentinel lymph nodes in breast cancer. *Breast Cancer.* 2005;12(3):211-215.
40. Fujiwara M, Mizukami T, Suzuki A, Fukamizu H. Sentinel lymph node detection in skin cancer patients using real-time fluorescence navigation with indocyanine green: preliminar experience. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2009;62(10):e373-378.
41. Hackethal A, Hirschburger M, Eicker SO, Mücke T, Lindner C, Buchweitz O. Role of indocyanine green in fluorescence imaging with Near –Infrared Light to identify sentinela lymph nodes, Imphatic vessels and pathways prior to surgery – A critical evaluation of options. *Geburtshilfe Frauenheilk.* 2018;78(1):54-62.
42. van Manen L, Handgraaf HJM, Diana M, Dijkstra J, Ishizawa T, Vahrmeijer AL, Mieog JSD. A practical guide for the use of indocyanine green and methylene blue in fluorescence-guided abdominal surgery. *J Surg Oncol.* 2018;118(2):283-300.
43. Wolf S, Arend O, Schulte K, Reim M. Severe anaphylactic reaction after indocyanine green fluorescence angiography. *Am J Ophthalmol.* 1992;114(5):638-639.
44. Iida G, Asano K, Seki M, Ishigaki K, et al. Intraoperative identification of canine hepatocellular carcinoma with indocyanine green fluorescence imaging. *J Small Anim Pract.* 2013,54(11):594-600.

45. Reynolds JS, Troy TL, Mayer RH, Thompson AB, et al. Imaging of spontaneous canine mammary tumors using fluorescent contrast agents. *Photochemistry and Photobiology* 1999, 70(1):87-94.
46. Gurfinkel M, Thompson AB, Ralston W, Troy TL, et al. Pharmacokinetics of ICG and HPPH-car for the detection of normal and tumor tissue using fluorescence, near-infrared reflectance imaging: a case study. *Photochem Photobiol.* 2000, 72(1):94-102.
47. Townsend KL, Milovancev M, Bracha S. Feasibility of near-infrared fluorescence imaging for sentinel lymph node evaluation of the oral cavity in healthy dogs. *Am J Vet Res.* 2018, 79(9):995-1000.
48. Favril S, Stock E, Hernot S, Hesta M, et al. Sentinel lymph node mapping by near-infrared fluorescence imaging and contrast – enhanced ultrasound in healthy dogs. *Vet Comp Oncol.* 2019;17(1):88-98.
49. Stromberg PC, Meuten DJ. Trimming tumors for diagnosis and prognosis. In: Meuten DJ, ed. *Tumors in Domestic Animals*. 5th ed. Ames, Iowa: John Wiley & Sons Inc., 2017:27-43.
50. Cassali GD, Lavallo GE, Ferreira E, et al. Consensus for the diagnosis, prognosis and treatment for canine mammary tumors-2013. *BJVP.* 2014;7(2):38-69.
51. Mattie J. Hendrick. Mesenchymal tumors of the skin and soft tissues. In: Meuten DJ, ed. *Tumors in Domestic Animals*. 5th ed. Ames, Iowa: John Wiley & Sons Inc., 2017:142-175.
52. Goldschmidt M, Goldschmidt KH. Epithelial and Melanocytic Tumors of the Skin. In: Meuten DJ, ed. *Tumors in Domestic Animals*. 5th ed. Ames, Iowa: John Wiley & Sons Inc. 2017:88-141.
53. Kiupel M, Webster JD, Bailey KL, et al. Proposal of a 2-tier histologic grading system for canine cutaneous mast cell tumors to more accurately predict biological behavior. *Vet Pathol.* 2010;48(1):147-155.
54. Patnaik AK, Ehler WJ, MacEwen EG. Canine cutaneous mast cell tumor: morphologic grading and survival time in 83 dogs. *Vet Pathol.* 1984;21(5):469-474.
55. Weishaar KM, Thamm DH, Worley DR, et al. Correlation of nodal mast cell with clinical outcome in dogs with mast cell tumour and a proposed classification system for the evaluation metastasis. *J Comp Pathol.* 2014;151(4):329-338.
56. Beer P, Venzin C, Rohrer BC, Giovanoli P, Smolders LA, Pozzi A. A comparison of near-infrared fluorescence imaging, lymphoscintigraphy and methylene blue dye method for intraoperative sentinel lymph node mapping in canine cell tumors: A prospective case series. Scientific presentation abstracts: 2019 European College Veterinary Surgeons 28th Annual Scientific Meeting, July 2-4, 2019-Budapest, Hungary. *Veterinary Surgery.* 2019;48(5):631-684.
57. Rossi F, Körner M, Suárez J, Carozzi G, et al. Computed tomographic-lymphography as a complementary technique for lymph node staging in dogs with malignant tumors of various sites. *Vet Radiol Ultrasound.* 2018; 59(2):155-162.

58. Kim JH, Kim DY, Suh DS, Kim JH, et al. The efficacy of sentinel lymph node mapping with indocyanine green in cervical cancer. *World J Surg Oncol*. 2018;16(1):52.
59. Karaman S, Detmar M. Mechanisms of lymphatic metastasis. *J Clin Invest*. 2014;v.124(3):922-928.
60. Kataria K, Srivastava A, Qaiser D. What is a false negative sentinel node biopsy: definition, reasons and ways to minimize it?. *Indian J Surg*. 2016;78(5):396-401.
61. Mihara M, Hara H, Araki J, Kikuchi K, Narushima M, et al. Indocyanine green (ICG) lymphography is superior to lymphoscintigraphy for diagnostic imaging of early lymphedema of the upper limbs. *PLoS ONE*. 2012; 7(6):e38182.
62. Gray RJ, Voegeli D, Bader DL. Features of lymphatic dysfunction in compressed skin tissues - Implications in pressure ulcer aetiology. *J Tissue Viability*. 2016; 25(1):26-31.
63. Tanaka E, Choi HS, Fujii H, Bawendi MG, Frangioni JV. Image-guided oncologic surgery using invisible light: completed preclinical development for sentinel lymph node mapping. *Ann Surg Oncol*. 2006; 13(12):1671-1681.
64. Hutteman M, Mieog JSD, van der Vorst JR, et al. Randomized, double-blind comparison of indocyanine green with or without albumin premixing for near-infrared fluorescence imaging of sentinel lymph nodes in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;127(1):163-170.
65. Suami H, Yamashita S, Soto-Miranda MA, Chang DW. Lymphatic territories (lymphosomes) in a canine: an animal model for investigation of postoperative lymphatic alterations. *PLoS One* 2013;8(7):e69222.
66. Green K, Boston SE. Bilateral removal of the mandibular and medial retropharyngeal lymph nodes through a single ventral midline incision for staging of head and neck caers in dogs: a description of surgical technique. *Vet Comp Oncol*, 2017;15(1):208-214.
67. Wainberg SH, Oblak ML, Giuffrida MA. Ventral cervical versus bilateral lateral approach for extirpation of mandibular and medial retropharyngeal lymph nodes in dogs. *Vet Surg*. 2018;47(5), 629-633.
68. Soultani C, Paisikas M. Assessment of sentinel lymph node metastasis in canine mammary gland tumors using computed tomographic indirect lymphography. *Vet Radiol Ultrasound*. 2017;58(2):186-196.
69. Patsikas MN and Dessiris A. The lymph drainage of mammary glands. In the bitch: a lymphographic study. Part I: the 1st, 2nd, 4th and 5th mammary glands. *Anat Histol Embryol*. 1996;25(2):131-138.
70. Patsikas M N, Dessiris A. The lymph drainage of the mammary glands in the bitch: a lymphographic study. Part II: the 3rd mammary gland. *Anat Histol Embryol*, 1996; 25(2):139 – 143.
71. Pereira CT, Rahal SC, de Carvalho Balieiro JC, Ribeiro AA. Lymphatic drainage on healthy and neoplastic mammary glands in female dogs: can it really be altered? *Anat Histol Embryol*. 2003;32(5):282-290.
72. Suami H, Shin D and Chang DW. Mapping of lymphosomes in the canine forelimb: comparative anatomy between canines and humans. *Plast Reconstr Surg*. 2012; 129(3): 612-620.

73. Mayer NM, Sweet KA, Patsikas MN, Sukut SL, Waldner CL. Frequency of an accessory popliteal efferent lymphatic pathway in dogs. *Vet Radiol Ultrasound*. 2018;59(3):365

APÊNDICE

Apêndice 1 Localização anatômica dos linfonodos sentinelas em 30 cães com neoplasmas malignos cutâneos ou mamários

#Cão Raça	Localização Neoplasmas	Neoplasma Diagnóstico	Linfocentro	Tamanho			Trajeto Linfático	Fluorescência LS		LS localização	LS metástase
				NP	N	A		TRANS	PERCU		
1 SRD	Rádio distal, medial direito	STS grau I	cervical	--	1	--	3min	sim	sim	cervical	Negativo
			axilar	1	--	--	--	--	--	--	--
2 SRD	Radio proximal, lateral esquerdo	Mastocitoma baixo/grau II	cervical	--	--	1	7min	sim	sim	cervical	Positivo
			axilar	1	--	--	--	--	--	--	--
3 GoldR	Cotovelo, lateral direito	Mastocitoma baixo/grau I	cervical	--	1	--	11 min	não	sim	cervical	Negativo
			axilar	1	--	--	--	--	--	--	--
4 SRD	Carpo, palmar direito	CEC	cervical	--	--	1	8 min	sim	sim	cervical	Negativo
			axilar	--	--	1	8 min	--	sim	axilar	Negativo
5 Beagle	Ombro , lateral esquerdo	STS grau II	cervical	--	1	--	6min	sim	Y	cervical	Negativo
			axilar	1	--	--	--	--	--	--	--
6 Yorki	Metacarpo, dorsal direito	STS grau II	cervical	--	--	1	11min	sim	sim	cervical	Negativo
			axilar	1	--	--	--	--	--	--	--
7 SRD	Tíbia distal, medial direito	HSA cutâneo	inguinal	--	1	--	7min	não	sim	inguinal	Positivo
			poplíteo	--	1	--	--	--	--	--	--
8 GoldR	Tarso, plantar direito	Mastocitoma baixo/grau II	inguinal	--	1	--	--	--	--	--	--
			poplíteo	--	--	1	9min	sim	sim	poplíteo	Positivo
9 PitBull	Fémur proximal, medial direito	Mastocitoma alto/grau II	inguinal	--	--	1	--	não	sim	inguinal	Positivo
			poplíteo	--	1	--	--	--	--	--	--
10 Poodle	Fémur proximal, lateral direito	STS grau I	inguinal	--	1	--	13min	sim	sim	inguinal	Negativo
			poplíteo	--	1	--	--	--	--	--	--

Legendas: SRD: sem raça definida; Yorki: York Shire; GoldR: Golden Retriever; STS: sarcoma de partes moles; HSA: hemangiossarcoma cutâneo; CEC: carcinoma de células escamosas; N: normal; NP: não palpável; A: anormal; LS: linfonodo sentinela; TRANS: transcutâneo.

Apêndice 1 Localização anatômica dos linfonodos sentinelas em 30 cães com neoplasmas malignos cutâneos ou mamários (continuação)

#Cão Raça	Localização Neoplasmas	Neoplasma Diagnóstico	Linfocentro	Tamanho			Trajeto Linfático	Fluorescência LS		LS localização	LS metástase
				NP	N	A		TRANS	PERCU		
11 Boxer	Ísqio direito	Mastocitoma alto/grau II	inguinal	--	1	--	--	não	não	--	--
12 PitBull	Abdômen caudal	HSA cutâneo	poplíteo	--	1	--	--	não	não	--	--
13 SRD	Abdômen caudal	CEC e HSA cutâneo	inguinal axilar	--	--	1	9 min	não	sim	inguinal	Negativo
14 Pug	Base orelha direita (recidiva)	Mastocitoma alto/grau II	axilar	1	--	--	--	--	--	--	--
15 Boxer	Base orelha direita (recidiva)	Mastocitoma alto/grau II	inguinal axilar	--	--	1	13 min 9 min	não	sim	inguinal axilar	Negativo Negativo
16 Yorki	M3 direita	Carcinoma em tumor misto grau II	parotídeo	--	1	--	--	não	--	--	--
17 SRD	M5 esquerda	Carcinoma em tumor misto grau I	retrofaringeo	1	--	--	--	não	sim	retrofaringe	Positivo
18 Teckel	M4 esquerda	Carcinoma papilar grau I	parotídeo	--	--	--	--	não	não	--	--
19 SRD	M5 direita	Carcinossarcoma grau III	cervical	1	--	--	2 min	não	sim	cervical	Positivo
20 SRD	M5 esquerda	Carcinoma misto grau I	Axilar	1	--	--	--	--	--	--	--
			Inguinal	1	1	--	18 min	não	sim	inguinal	negativo
			Axilar	1	--	--	--	--	--	--	--
			Inguinal	--	1	--	--	--	sim	inguinal	negativo
			Axilar	1	--	--	17 min	não	sim	axilar	positivo
			Inguinal	--	--	1	--	não	sim	inguinal	positivo
			Axilar	1	--	--	--	--	--	--	--
			Inguinal	1	--	1	4 min	sim	sim	inguinal	negativo
			Axilar	1	--	--	--	--	--	--	--
			inguinal	1	1	--	2 min	sim	sim	inguinal	negativo

Legendas: SRD: sem raça definida; Yorki: York Shire; GoldR: Golden Retriever; STS: sarcoma de partes moles; HSA: hemangiossarcoma cutâneo; CEC: carcinoma de células escamosas; N: normal; NP: não palpável; A: anormal; LS: linfonodo sentinela; TRANS: transcutâneo.

Apêndice 1 Localização anatômica dos linfonodos sentinelas em 30 cães com neoplasmas malignos cutâneos ou mamários (continuação)

#Cão Raça	Localização Neoplasmas	Neoplasma Diagnóstico	Linfocentro	Tamanho			Trajeto Linfático	Fluorescência LS		LS localização	LS metástase
				NP	N	A		TRANS	PERCU		
21 SRD	M4 direita	Carcinoma misto grau I	Axilar	1	--	--	--	--	--	--	--
			Inguinal	1	1	--	4 min	sim	sim	inguinal	negativo
22 SRD	M4 esquerda	Carcinoma papilífero grau III	Axilar	1	--	--	8min	não	não	axilar	positivo
			Inguinal	--	--	1	--	não	sim	inguinal	positivo
23 SRD	M5 direita	Carcinoma misto grau II	Axilar	1	--	--	--	--	--	--	--
			Inguinal	2	1	--	3 min	sim	sim	inguinal	negativo
24 PitBull	M4 direita	Carcinoma tubular grau I e CEC	Axilar	1	--	--	--	--	--	--	--
			Inguinal	--	--	1	13 min	sim	sim	inguinal	negativo
25 PitBull	M4 esquerda	Carcinoma cribiforme	Axilar	1	--	--	--	--	--	--	--
			Inguinal	--	--	1	9 min	sim	sim	inguinal	positivo
26 SRD	M2 direita	Carcinoma tubular grau I	Axilar	1	--	--	3 min	não	sim	axilar	negativo
			Inguinal	1	1	--	--	--	--	--	--
27 SRD	M4 direita	Carcinoma cribiforme	Axilar	1	--	--	--	--	--	--	--
			Inguinal	--	--	1	5 min	sim	sim	inguinal	positivo
28 SRD	M4 direita	Carcinoma misto grau II	Axilar	1	--	--	--	--	--	--	--
			Inguinal	--	--	1	2 min	sim	sim	inguinal	negativo
29 SRD	M2 direita	Carcinoma misto grau I	Axilar	1	--	--	2 min	não	sim	axilar	negativo
			Inguinal	1	1	--	--	--	--	--	--
30 SRD	M3 direita	Carcinoma papilar grau III	Axilar	2	--	--	2 min	não/sim	não/sim	axilar	positivos
			Inguinal	--	--	1	--	sim	sim	inguinal	positivo

Legendas: SRD: sem raça definida; Yorki: York Shire; GoldR: Golden Retriever; STS: sarcoma de partes moles; HSA: hemangiossarcoma cutâneo; CEC: carcinoma de células escamosas; N: normal; NP: não palpável; A: anormal; LS: linfonodo sentinela; TRANS: transcutâneo.