Carcinoma com metástase em coluna vertebral em dois cães

Carcinoma with Vertebral Column Metastasis in Two Dogs

Thierry Grima de Cristo¹, Laura Formighieri de Noronha¹, Giovana Biezu¹,
Cinthya dos Santos Cerqueira², Natália Coelho Couto de Azevedo Fernandes², Gustavo Ribeiro Bonatto¹,
Iliane Perin Arruda³ & Renata Assis Casagrande¹

ABSTRACT

Background: Carcinomas are aggressive and invasive malignancies that originate from any type of epithelial cell and are responsible for many deaths in dogs. Carcinoma metastases occur primarily via the lymphatic route; however, they can occur by blood flow, thus reaching bone structures. In dogs, metastasis of mammary and squamous cell carcinomas to the skeletal system is poorly described. The aim of this study was to report two cases of dogs that developed metastases of carcinomas to the vertebral column.

Cases: *Case 1.* A 10-year-old, male, mixed-breed dog with paralysis of the left pelvic limb, subcutaneous mass in the lumbar region, apathy, anorexia and progressive weight loss and with a previous history of amputation of the right pelvic limb resulting from squamous cell carcinoma (SCC) in the integument of the cranial face of the femorotibiopatellar joint. Due to the patient's clinical condition and the negative prognosis associated with the neoplasia, euthanasia was performed. At necropsy, infiltrating the lumbar vertebrae from L5 to L7, a whitish and firm mass of approximately 15 x 8 cm was observed. Histologically, it comprised a malignant epithelial neoplastic development consisting of nests and cords interspersed with fibrovascular stroma, containing multiple keratine pearls. There was moderate to severe anisocytosis, severe anisokaryosis, and about 4 mitosis figures for every 10 high power fields (400x). The histological features were consistent with an invasive SCC. Anti-cytokeratin and anti-p63 immunohistochemical (IHC) evaluations were performed, both with immunoreactivity in neoplastic cells. *Case 2.* An 8-year-old, female, Chihuahua with bilateral paralysis of the pelvic limbs, anorexia, and progressive weight loss, with a history of excision of solid mammary carcinoma. The clinical condition evolved to the absence of deep pain in all limbs and fecal and urinary retention, opting for euthanasia. At necropsy, a nodule between T3 and T4 was observed, yellowish-white and firm, measuring about 5 x 3.8 cm, invading the spinal canal, and compressing the spinal cord. Histologically, it comprised malignant epithelial neoplasia infiltrating intervertebral ligaments, musculature, and vertebrae of the thoracic spine, organized in a dense mantle of polygonal to rounded cells, delimited in lobes by abundant fibrovascular tissue. Moderate anisokaryosis and accentuated anisocytosis were observed and about 6 mitosis Figures for every 10 high power fields (400x). The histological characteristics of the tumor were compatible with metastasis due to grade II solid mammary carcinoma. Immunohistochemical evaluations of anti-cytokeratin, anti-c-*erbB2*, and anti-estrogen and progesterone receptors were performed, with immunoreactivity for cytokeratin and c-*erbB2* in neoplastic cells.

Discussion: There are no current data indicating which tumors that metastasize most frequently to the vertebral column. In the reported cases, it was found that the clinical signs presented by the animals are directly associated with the compression of specific areas of the spinal cord, as well as bone pain, resulting from tumor expansion and degeneration of the bone matrix, similar to what has been reported previously. The immunohistochemical diagnosis of anti-p63 in case 1 and anti-oncoprotein C-*erbB2* in case 2, were essential to determine the neoplastic origin in the absence of the primary tumor. Despite being a place of low incidence of metastases, bones have a physiologically favorable environment for the implantation of neoplastic cells, especially when there is bone marrow involvement. Because of this and despite the rare occurrence, metastasis of carcinomas to the vertebral column should always be considered as differential diagnoses in patients presenting with clinical signs compatible with spinal cord compression and a history of previous neoplasia.

Keywords: neoplasia, paresis, medullary compression, immunohistochemistry.

Descritores: neoplasia, paresia, compressão da medula, imuno-histoquímica.

DOI: 10.22456/1679-9216.103039

Received: 25 April 2020

Accepted: 3 October 2020

Published: 8 November 2020

¹Grupo de Patologia Veterinária (GPV), Centro de Ciências Agroveterinárias (CAV), Universidade do Estado de Santa Catarina (UDESC), Lages, SC, Brazil. ²Núcleo de Anatomia Patológica, Instituto Adolfo Lutz (IAL), São Paulo, SP, Brazil. ³Hospital Veterinário Stolf, Lages. CORRESPONDENCE: R.A. Casagrande [renata.casagrande@udesc.br]. Av. Luiz de Camões n. 2090. CEP 88520-000 Lages, SC, Brazil.

INTRODUÇÃO

Os carcinomas são neoplasias malignas que se originam a partir de qualquer tipo de célula epitelial, com comportamento biológico comumente agressivo e invasivo, responsáveis por grande número de óbito dentre os cães portadores de neoplasias [5]. Apesar dos carcinomas disseminarem-se primordialmente por via linfática para os pulmões e linfonodos locais [10], metástases para as estruturas ósseas ocorrem primordialmente pela via sanguínea, após a migração e adaptação da célula ao parênquima da medula óssea, onde aproveitam da capacidade de plasticidade das células residentes para permanecerem latentes [13].

Entretanto, a infiltração também pode ocorrer aquém às vias linfática e sanguínea, quando o tumor em questão tem íntima proximidade às estruturas ósseas, o que ocorre com frequência nos carcinomas de células escamosas (CCE), que costumam ser muito invasivos e infiltrativos [4,7]. Em humanos existem múltiplos relatos de metástases em coluna vertebral, comumente derivadas de carcinomas hepatocelulares, renais e tireoidianos, além dos carcinomas mamários [1,6,15,18].

Em cães, as metástases de carcinomas mamários e dos CCE para o sistema esquelético são pouco descritas e a sua frequência ainda é incerta. Este trabalho objetiva relatar dois casos de carcinoma com metástases em coluna vertebral em cães.

CASOS

Relatam-se dois casos de cães atendidos em clínicas veterinárias no município de Lages, SC, submetidos a eutanásia em decorrência da ausência de resposta ao tratamento clínico e do controle da dor, e encaminhados para necropsia no Laboratório de Patologia Animal (LAPA) da Universidade do Estado de Santa Catarina (UDESC). Em ambos os casos, fragmentos de todos os órgãos e massas existentes foram colhidos e acondicionados em formol 10% tamponado para processamento histológico e preparo de lâminas para coloração de hematoxilina e eosina (HE) e exame de imuno-histoquímica.

Caso 1. Um cão, macho, sem raça definida, porte grande e 10 anos de idade apresentou histórico prévio de amputação de membro pélvico direito decorrente de carcinoma de células escamosas (CCE) altamente infiltrativo em tegumento da face cranial da articulação femorotibiopatelar. No momento do último

atendimento clínico notou-se paralisia do membro pélvico esquerdo, apatia, anorexia e perda de peso progressiva, e um aumento de volume subcutâneo em região lombar, que parecia estar associado às estruturas ósseas. A avaliação radiográfica do paciente demonstrou área focalmente extensa de reabsorção óssea das últimas vértebras lombares, além de áreas com aspecto de “explosão solar”, sugerindo um osteossarcoma. Devido a condição de higidez do paciente e do prognóstico ruim frente à neoplasia, optou-se pela eutanásia.

Realizou-se a necropsia, onde observou-se que, promovendo o aumento de volume da região lombar, existia uma massa de aproximadamente 15 x 8 cm, esbranquiçada e firme, envolvendo e infiltrando às vértebras lombares de L5 a L7 (Figura 1A), promovendo absorção óssea periférica e compressão das ramificações nervosas da cauda equina. Adicionalmente nódulos de mesmo aspecto foram observados em lobo pulmonar cranial esquerdo, com 1cm de diâmetro, e em linfonodo inguinal direito, com 5cm de diâmetro.

A avaliação histopatológica da massa de região lombar demonstrou o desenvolvimento de um processo neoplásico de origem epitelial e comportamento biológico maligno, expandindo a matriz óssea das vértebras lombares (Figura 1B). A neoplasia era constituída por ninhos e cordões entremeados por abundante estroma fibrovascular, constituída por células poligonais arredondadas, com núcleos arredondados a ovais vesiculosos, evidenciando 1 a 3 nucléolos e ocasionais macronúcleolos. O citoplasma era intensamente eosinofílico e disceratótico, evidenciando dissociação de desmossomos acentuada. Algumas vezes as células se organizavam em ilhas com formações espiraladas de queratina lamelar ao centro. Havia anisocitose, moderada a acentuada, e anisocariose acentuada, e cerca de 4 figuras de mitose a cada 10 campos de maior aumento (400x). As características histológicas eram compatíveis com um CCE invasivo grau II (moderadamente diferenciado), de acordo com o sistema de graduação de Broder's indicado por Goldschmidt & Goldschmidt [5]. A mesma neoplasia era observada em pulmão esquerdo e linfonodo inguinal direito.

Um bloco de parafina contendo fragmentos do carcinoma infiltrado em vértebras foi encaminhado ao Instituto Adolfo Lutz (IAL), em São Paulo, para realização de imuno-histoquímica (IHQ) para proteína p63 (clone [7JUL]; 1:500)¹ e citoqueratina (coquetel de clones [AE1+AE3]; 1:1000)². A recuperação antigênica

Figura 1. Metástase de carcinoma de células escamosas em coluna lombar: A- Infiltração neoplásica com deformação das estruturas ósseas de L5 a L7 (tracejado preto) e compressão medular (cabeças de seta). B- Infiltração de células neoplásicas (setas) em vértebra lombar (HE; 400x). [Barra= 20 µm]. C- Imunorreatividade intracitoplasmática acentuada para pancitokeratina (AE1-AE3) nas células neoplásicas (setas) infiltradas na matriz óssea (100x). [Barra= 10 µm]. D- Imunorreatividade nuclear moderada para proteína p63 nas células metastáticas [polímero ligado à peroxidase (MACH 4 HRP); (cromógeno DAB, 400x)]. [Barra= 20 µm].

foi realizada a partir de calor úmido por panela de pressão (120°C) em solução de ácido cítrico (pH 6). O sinal da reação foi amplificado pela utilização de polímero conjugado à enzima peroxidase (Novolink^{TM})³ e visualizado com o substrato cromogênico diaminobenzidina (DAB)⁴. Foram inseridas às reações, controles positivos e negativos previamente testados. Ambas as avaliações de IHQ demonstraram-se positivas em células neoplásicas (Figura 1C-D).

Caso 2. Uma cadela castrada, 8 anos de idade, raça Chihuahua apresentou histórico de mastectomia para exérese de carcinoma sólido mamário, bilateral, em múltiplas mamas. De acordo com o histórico clínico, no momento do primeiro atendimento o paciente apresentava paralisia bilateral de membros pélvicos, anorexia e perda de peso progressiva. Realizou-se radiografia de coluna torácica, a qual foi compatível com osteomielite ou neoplasia óssea em região de T2,

T3 e T4, e citologia aspirativa por agulha fina do local da lesão, sugeriu o desenvolvimento de processo inflamatório subagudo a crônico. Cerca de um mês após, o paciente retornou com ausência de dor profunda em todos os membros, retenção fecal e urinária. Devido à ausência de resposta para o tratamento clínico e prognóstico ruim, o tutor optou pela eutanásia do paciente.

À necropsia observou-se uma massa em região torácica dorsal-lateral, caracterizado pela presença de um nódulo projetando-se entre T3 e T4, branco amarelado e firme, medindo 5 x 3,8 cm, invadindo o canal medular e comprimindo a medula espinhal (Figura 2A).

A avaliação histológica deste nódulo era representada por uma proliferação neoplásica epitelial maligna infiltrando-se em ligamentos intervertebrais (Figura 2B), musculatura e no parênquima das vértebras torácicas, organizada em um denso manto de células poligonais a arredondadas delimitadas por

Figura 2. Metástase de carcinoma mamário sólido em coluna torácica: A- Área de evidente compressão medular (cabecinhas de seta) por expansão tumoral (tracejado preto) e deformação da estrutura vertebral entre T3 e T4. B- Infiltração difusa de células neoplásicas de epitélio mamário (cabecinhas de seta) distendendo os ligamentos intervertebrais (setas) e infiltrando-se na musculatura adjacente (HE; 100x). [Barra= 10 µm]. C- Imunorreatividade intracitoplasmática acentuada para pancitoqueratina (AE1-AE3) nas células neoplásicas (100x). [Barra= 10 µm]. D- Imunorreatividade intracitoplasmática acentuada para a oncoproteína C-erbB2 nas células epiteliais [polímero ligado à peroxidase (MACH 4 HRP); (cromógeno DAB, 400x). [Barra= 20 µm].

abundante tecido fibrovascular. O núcleo das células era arredondado a oval, vesiculoso, com 1 a 4 nucléolos periféricos evidentes. O citoplasma era eosinofílico e discretamente granular, pobremente delimitado. Notava-se anisocariose moderada e anisocitose acentuada e cerca de 6 figuras de mitose a cada 10 campos de maior aumento (400x). As características histológicas do tumor, aliadas ao histórico oncológico prévio, eram compatíveis com metástase por carcinoma sólido de mama, grau II, de acordo com a graduação proposta por Cassali *et al.* [2]. Na medula espinhal adjacente observou-se malácia e hemorragia focalmente extensa e acentuada, com infiltrado inflamatório neutrofílico e histiocitário moderado.

Um bloco de parafina contendo o fragmento do carcinoma sólido também foi encaminhado ao IAL, para realização de IHQ, cuja técnica realizada já foi descrita para o caso 1. Os marcadores investigados

foram citoqueratina (coquetel de clones [AE1+AE3]; 1:1000)² e oncoproteína C-erbB2 (policlonal; 1:200)⁵, ambos com marcação positiva em células neoplásicas (Figura 2C-D), e receptores de estrogênio (clone [SP1]; 1:50)⁶ e progesterona (clone [NCL-PGR]; 1:50)⁷, ambos não reagentes.

DISCUSSÃO

A ocorrência de metástases para a coluna vertebral já foi relatada anteriormente em casos de carcinomas mamários, pancreáticos e prostáticos de cães [12] e no epitélio transicional da uretra de cães e felinos [3,11], na maioria das vezes cursando com infiltração na musculatura e nas vértebras adjacentes. Em ambos os casos deste relato notou-se acentuada deformidade das estruturas ósseas acometidas pela metástase, esse fato não é claro nestes relatos, visto que muitos deles apresentam casos de tumores intradurais,

epidurais e/ou na medula espinhal, sem associação com a estrutura óssea vertebral [11,17].

Apesar de não existirem dados atuais que indiquem quais os tumores vertebrais metastáticos mais frequentes, sabe-se que comumente cursam com quadro clínicos semelhantes independente da sua origem, em sua maioria decorrentes da compressão da medula espinhal, dentre eles ressaltam-se a dificuldade locomotora, paresia e/ou paralisia de um ou mais membros, hipersensibilidade dolorosa ou perda de sensibilidade a dor profunda, e incontinência urinária e fecal [1,10,11]. Nos casos descritos neste trabalho, constatou-se que os sinais clínicos apresentados pelos animais também estão diretamente associados tanto à compressão de segmentos específicos da medula espinhal, quanto a dor óssea, decorrente da expansão tumoral e degeneração a matriz óssea [3,11,12].

No caso 1, a alteração da função neuromuscular observada em membros pélvicos e nos esfíncteres uretral e retal externos, estão relacionados com a compressão da porção final do cone medular e de ramos da cauda equina, e estão de acordo com o observado em um estudo prévio avaliando oito casos de plasmocitomas vertebrais em cães, que identificou quatro casos da neoplasia em região lombar, promovendo compressão medular [14].

Os sinais neurológicos foram mais acentuados no paciente do caso 2, em que houve compressão de segmentos medulares torácicos, levando a lesões importantes de neurônio motor superior. Relatam-se casos de meningiomas no canal medular de cães, promovendo compressão entre T2 e T4, com sinais clínicos similares aos observados, como paralisia bilateral de membros pélvicos, apresentando boa resposta após o tratamento cirúrgico [17]. Aponta-se que esses tumores eram passíveis de remoção cirúrgica, diferenciando em muito da metástase observada no paciente supramencionado.

É importante atentar-se que, para casos de compressão medular torácica, as neoplasias são importantes diagnósticos diferenciais, visto que a alta resistência exercida pelos ligamentos intercapitais, que unem as vértebras às cabeças das costelas, torna pouco provável que doenças discais ocorram nesta região, ademais traumas e enfermidades infecciosas possuem normalmente um histórico prévio ou alterações concomitantes que facilitam o diagnóstico [9].

Nos dois casos a metástase ocorreu após a remoção do tumor primário, corroborando com o

processo fisiopatológico típico dos tumores malignos. Entende-se que quando há a interrupção do estímulo supressor promovido pelo tumor primário, a partir de sua extirpação ou quando se torna tão atípico a ponto de diferenciar-se de suas células clonais, as células metastáticas latentes em tecidos externos ao tumor tornam-se livres para iniciar a sua atividade de divisão irrestrita, gerando um novo foco tumoral [7].

A disseminação do CCE normalmente está associada ao seu comportamento altamente invasivo nos tecidos adjacentes [5], sendo pouco comum a metástase para locais distantes do seu local de origem, como observado no paciente do caso 1. A inexistência de lesões cutâneas adjacentes a neoplasia, refuta a hipótese de que a metástase ocorreu por infiltração direta de um CCE local. Acredita-se que células neoplásicas do tumor extirpado tenham migrado pela circulação linfática típica, permanecendo em lenta expansão na cadeia inguinal e posteriormente alcançando os vasos linfáticos intervertebrais. Essa hipótese se reforça principalmente pela existência de ramificações dos pequenos vasos linfáticos que penetram, a partir de micro canalículos, na matriz óssea [16], o que inclusive torna susceptível a implantação de células no canal medular.

Nos CCE, a depreciação da capacidade adesiva intercelular e da integridade das junções do tipo *gap* e *tight*, em sinergia ao aumento da atividade de proteases e das interações bioquímicas tumor-hospedeiro, são as principais responsáveis pela invasão de tecidos próximos à neoplasia [4]. Devido a perpetuação dessas características nas células da metástase, é comum que ocorram alterações de degeneração e rearranjo da matriz óssea e a inflamação de tecidos adjacentes, o que tornou complexa a instituição de um diagnóstico radiográfico preciso no paciente do caso 1.

O paciente do caso 2 possuía um tumor com origem mamária que estava distante do tumor primário. Além da reconhecida capacidade dos carcinomas de realizarem metástases por via linfática [10], sabe-se que estes tumores também possuem a capacidade de disseminação por via sanguínea, alcançando a medula óssea e infiltrando-se nos ossos [7,13], principalmente por expressarem naturalmente o ativador de receptor do fator nuclear K (RANK), que permite a ligação de um fator de diferenciação de osteoclastos (RANKL), predispondo a sua adaptação ao tecido ósseo e favorecendo assim a sua colonização local [4,7].

Ademais, denota-se as vértebras fornecem um ambiente propício à implantação de células neoplásicas; além de altamente vascularizadas pelo plexo de Batson, uma rede de pequenos vasos de fluxo dificultoso, já que não possuem válvulas para facilitá-lo, tornando-as mais susceptíveis a estase sanguínea, principalmente se houver alterações de pressão das veias cavas [16]. A expressão do RANK e a vascularização complexa das vértebras podem ter atuado em sinergia para propiciar a ocorrência da metástase vertebral de origem mamária observada.

A expressão de p63 no caso 1 e a expressão da oncoproteína C-*erbB2* no caso 2, auxiliaram a confirmar o diagnóstico histopatológico de ambas as proliferações neoplásicas. Apesar de estudos mostrarem que a proteína p63 também é expressa nos osteossarcomas osteoblásticos, a expressão de citoqueratina, raramente é observada em tumores ósseos com intensa diferenciação histológica [8].

A eficiência prognóstica dos receptores de estrógeno (ER) e progesterona (PR) para tumores mamários em cães ainda é discutida, entretanto a quantidade de ER/PR expressa é inversamente proporcional a malignidade do tumor avaliado, ou seja, menor quantidade indica um grau de diferenciação histológica alto,

sugerindo também maior agressividade [13]. No caso 2 não houve marcação positiva para receptores de estrógeno e progesterona nas secções do tumor, levando a crer que os receptores hormonais em questão eram ínfimos, reforçando ainda mais as características de malignidade observadas na avaliação histopatológica.

As metástases de carcinomas para a coluna vertebral devem ser consideradas como possíveis diagnósticos diferenciais nos casos de pacientes que apresentem sinais clínicos compatíveis com compressão medular e histórico de neoplasia prévia.

MANUFACTURERS

¹Monosan. Uden, Noord-Brabant, Netherlands.

²Biocare Medical, LLC. Pacheco, CA, USA.

³Leica Biosystems Inc. Benton, Newcastle, UK.

⁴Merck/Sigma Aldrich Co. Saint Louis, MO, USA.

⁵Agilent/Dako Cytomation. Carpinteria, CA, USA.

⁶Cell Marque/Sigma Aldrich Co. Rocklin, CA, USA.

⁷Novocastra Laboratories. Newcastle, UK.

Acknowledgments. The Foundation for the Support of Research and Innovation of the State of Santa Catarina (FAPESC) and the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) for providing research and graduate scholarships.

Declaration of interest. The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of the paper.

REFERENCES

- 1 Alemayehu T. & Hailu D. 2019. Hepatocellular carcinoma with vertebral metastasis in a child with hepatitis B virus infection: A case report. *Journal of Medical Case Reports*. 13(1): 3-5.
- 2 Cassali G.D., Damasceno K.A., Bertagnolli A.C., Estrela-Lima A., Lavalle G.E., Di Santis G.W., De Nardi A.B., Fernandes C.G., Cogliati B., Sobral R., Costa F.V.A., Ferreira E., Salgado B.S., Campos C.B., D'Assis M.J.M.H., Silva L.P., Machado M.C.A., Firmo B.F., Nunes F.C. & Nakagaki K.Y.R. 2017. Consensus regarding the diagnosis, prognosis and treatment of canine mammary tumors: benign mixed tumors, carcinomas in mixed tumors and carcinosarcomas. *Brazilian Journal of Veterinary Pathology*. 10(3): 87-99.
- 3 Charney V.A., Miller M.A., Heng H.G., Weng H.Y. & Knapp D.W. 2017. Skeletal Metastasis of Canine Urothelial Carcinoma: Pathologic and Computed Tomographic Features. *Veterinary Pathology*. 54(3): 380-386.
- 4 Esposito M., Guise T. & Kang Y. 2018. The biology of bone metastasis. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 8(6): 1-7.
- 5 Goldschmidt M.H. & Goldschmidt K.H. 2017. Epithelial and Melanocytic Tumors of the Skin. In: Meuten D.J. (Ed). *Tumors in Domestic Animals*. 5th edn. Ames: John Wiley & Sons, pp.88-141.
- 6 Gundogdu F., Okur A., Atalay T., Tanik N. & Karacavus S. 2016. Multiple vertebral metastasis with fluid-fluid level from a pleomorphic lobular breast carcinoma. *Spine Journal*. 16(5): e303-304.
- 7 Gupta G.P. & Massagué J. 2006. Cancer Metastasis: Building a Framework. *Cell*. 127(4): 679-695.
- 8 Kallen M.E., Sanders M.E., Gonzalez A.L., Black J.O., Keedy V.L., Hande K.R., Homlar K.C., Halpern J.L., Holt G.E., Schwartz H.S., Coffin C.M. & Cates J.M.M. 2012. Nuclear p63 expression in osteoblastic tumors. *Tumor Biology*. 33(5): 1639-1644.
- 9 Marinho P., Ferrigno C., Bregadioli T., Paes F., Santos J.F., Macedo A.S., Dal-Bó Í.S. & Galeazzi V.S. 2018. Corpectomia lateral parcial para o tratamento de compressão ventral extradural crônica entre T9-T10 em um cão. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*. 70(5): 443-449.

- 10 Mumprecht V. & Detmar M. 2009. Lymphangiogenesis and cancer metastasis. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 13(8): 1405-1416.
- 11 Nakagaki K.Y.R., Lima P.A., Utiumi K.U., Pires M.A.M., Zanatta R., Boabaid F.M., Colodel E.M. & Raymundo D.L. 2015. Transitional cell carcinoma of urinary bladder with metastasis in lumbar vertebrae and spinal cord compression in an ocelot (*Leopardus pardalis*). *Pesquisa Veterinária Brasileira*. 35(1): 75-79.
- 12 Pancotto T.E., Rossmeisl J.H., Zimmerman K., Robertson J.L. & Were S.R. 2013. Intramedullary spinal cord neoplasia in 53 dogs (1990-2010): Distribution, clinicopathologic characteristics, and clinical behavior. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 27(6): 1500-1508.
- 13 Peña L., Gama A., Goldschmidt M.H., Abadie J., Benazzi C., Castagnaro M., Díez L., Gärtner F., Hellmén E., Kiupel M., Millán Y., Miller M.A., Nguyen F., Poli A., Sarli G., Zappuli V. & De Las Mulas J.M. 2014. Canine Mammary Tumors: A Review and Consensus of Standard Guidelines on Epithelial and Myoepithelial Phenotype Markers, HER2, and Hormone Receptor Assessment Using Immunohistochemistry. *Veterinary Pathology*. 51(1): 127-145.
- 14 Rusbridge C., Wheeler S.J., Lamb C.R., Page R.L., Carmichael S., Brearley M.J. & Bjornson A.P. 1999. Vertebral Plasma Cell Tumors in 8 Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 13(2): 126-133.
- 15 Sharma N. & Purkayastha A. 2017. Follicular Thyroid Carcinoma Presenting as Large Solitary Vertebral Metastasis: Report of Two Unusual Cases Treated with Radiotherapy. *Asia-Pacific Journal of Oncology Nursing*. 4(2): 95-97.
- 16 Togawa D. & Lewandrowski K.-U. 2006. The Pathophysiology of Spinal Metastases. In: McLain R.F., Markman M., Macklis R.M. & Benzel R.E.C. (Eds). *Cancer in the Spine*. 5th edn. Totowa: Humana Press Inc., pp.17-23.
- 17 Valentim L.G., Marcasso R.A., Bracarense A.P.F.L. & Arias M.V.B. 2018. Spinal Neoplasm in Dogs. *Acta Scientiae Veterinariae*. 44(1): 1-10.
- 18 Zhao Jie J.L., Gamaliel T.Y.H. & Hung W.P. 2018. Minimally Invasive Lateral Access Corpectomy for a Solitary Renal Cell Carcinoma Spinal Metastasis: A Case Report. *Journal of Minimally Invasive Spine Surgery and Technique*. 3(2): 70-74.