

## 개의 땀샘에서 유래되는 종양의 병리조직학적 연구

손용성 · 채찬희

서울대학교 수의과대학  
(1995년 2월 7일 접수)

### Histopathology of canine sweat gland neoplasms

Yong-sung Son, Chan-hee Chae

College of Veterinary Medicine, Seoul National University  
(Received Feb 7, 1995)

**Abstract :** Gross and light microscopic findings are described for 34 canine sweat gland neoplasms including tumors derived from apocrine gland in anal sac and ceruminous gland in ear. Affected dogs are usually 5.2 years and sex predilection have not been seen. Sweat gland carcinoma(n=19) is predominant type for sweat gland neoplasm, while papillary syringadenoma(n=2) and spiradenoma(n=2) are rare type in this study. Distinct patterns identified in cutaneous sweat gland carcinoma are tubular(n=7), solid(n=5), mixed(n=4), papillary(n=2) and signet-ring(n=1). Mixed tumors which are characterized by myxomatous and chondroid metaplasia are seen in cutaneous sweat and ceruminous gland. The carcinoma derived apocrine gland of the anal sac induces humoral hypercalcemia of malignancy in two dogs in this study. Histologically, apocrine gland carcinoma of the anal sac has distinct rosette formation.

**Key words :** dog, neoplasm, skin, sweat gland tumor

### 서 론

개는 사람에게 비해서 땀샘(sweat gland)이 잘 발달되어 있다. 개의 땀샘에는 크게 부분분비 땀샘(apocrine gland)과 샘분비 땀샘(eccrine 또는 merocrine gland)으로 나뉘어진다<sup>1</sup>. 부분분비 땀샘은 항문을 포함한 대부분의 피부에 분포되어 있으며, 귀의 외이도(external auditory meatus)에 분포하는 부분분비 땀샘의 변이형을 귀지샘(ceruminous gland)이라고 한다. 샘분비 땀샘은 사지말단의 지육(foot pad)에 주로 분포한다<sup>2</sup>. 땀

샘에서 유래되는 종양은 피부에서 유래되는 종양종류중에 드물게 발생하는 종양의 형태로서 대부분 피부의 부분분비 땀샘에서 유래되며, 샘분비 땀샘에서 유래되는 종양은 매우 드물다<sup>11</sup>. 개에서는 땀샘종양이 특정한 혈통에서 자주 발생되지는 않으며, 평균 약 6-8년령 이상의 늙은 개에서 자주 발생하는 것으로 나타나 있다<sup>3</sup>. 땀샘에서 유래되는 종양의 종류는 다양하기 때문에 여러 가지 방법에 의해서 분류되고 있다. 사람에서 발생하는 땀샘종양의 분류는 매우 복잡하며, 다양한 종류의 종양이 동물에서는 관찰되고 있지 않기 때문에 사람의 땀

Address reprint requests to Dr Chan-hee Chae, College of Veterinary Medicine, Seoul National University, Suwon 441-744, Republic of Korea.

종양 분류법을 그대로 사용할 경우에는 일치하지 않는 땀샘종양의 종류가 많다<sup>12</sup>. 본 연구는 개의 땀샘을 피부에 분포되어 있는 부분분비 땀샘, 항문낭에 분포되어 있는 부분분비 땀샘 귀의 외이도에 분포되어 있는 귀지샘 및 지육에 분포되어 있는 땀샘으로 나누어 각각의 땀샘에서 발생하는 종양을 분류하고 발생양상과 병리조직학적 특징을 연구하고자 실시되었다.

## 재료 및 방법

공시재료 : 본 연구에 사용된 공시재료는 1987년부터 1994년까지 서울대학교 수의과대학 병리학교실과 미국 네브라스카 수의진단센터에 의뢰된 34예의 땀샘종양 생검 예를 대상으로 하였다.

병리학적 관찰 : 의뢰된 생검 피부를 10% 중성 완충

포르말린에 고정하였다. 고정된 조직을 일반 조직처리 과정을 거쳐 파라핀에 포매한 후 4μ 두께로 잘라 조직 절편을 만들어 hematoxylin과 eosin염색을 실시한 후 광학현미경으로 관찰하였다.

## 결 과

땀샘종양의 발생빈도 : 총 34예의 땀샘중에서 피부의 부분분비 땀샘에서 유래된 종양이 25예(74%), 항문낭의 부분분비 땀샘에서 유래된 종양이 4예(12%), 외이도의 귀지샘에서 유래된 종양이 3예(9%) 및 지육의 샘분비 땀샘에서 유래된 종양이 2예(6%)로 나타났다. 병리조직학적으로 34예 중 9예(26%)가 양성 종양이고 나머지 25예(74%)가 악성 종양이었다. 성별분포를 조사해 보면 암수 각각 17예로 관찰되었다(Table 1).

Table 1. Case summaries of 34 dogs with sweat gland tumors

Classificaiton	Frequence(case)	Mean age(year)	Sex
Apocrine gland in skin			
paillary gland syringadenoma	2	7.5	M2
Sweat gland adenoma			
cystic	2	6.5	M1, F1
papillary	1	5	M
mixed	1	3	F
Sweat gland carcinoma			
papillary	2	6.5	F2
tubular	7	6.0	M2, F5
solid	5	5	M4, F1
signet-ring	1	4	F1
mixid	4	6	M1, F3
Apocrine gland in anal sac			
adenoma	1	4	M
carcinoma	3	5.5	M1, F2
Ceruminous glandinear			
adenoma	1	4	M
Carcinoma	1	5	F
mixed carcinoma	1	3	M
Eccrine gland in foot-pad			
spiradenoma	2	4.5	M2

피부의 부분분비 땀샘종양 : 총 34예의 땀샘종양 중에 25예가 피부의 부분분비 땀샘에서 유래된 종양이었다. 피부의 sweat gland syringadenoma에서는 전형적인 두 층으로 구성된 양상이 관찰되었다. 두 층의 종양세포층에서 윗층에 분포하는 종양세포는 크기가 더 작고 진한 호염성으로 염색되어 있다. 종양세포의 핵은 타원형이며 명확한 핵소체는 관찰되지 않았다. 아래층에 분포되어 있는 종양세포는 구형의 핵을 가지고 있으며 윗층에 분포되어 있는 종양세포와 같이 명확한 핵소체는 관찰되지 않았다. 윗층에 분포하는 종양세포는 일렬로 염주알 모양을 형성하고 있지만, 아래층에 분포하는 종양세포는 다층으로 구성되어 있다. 세포분열상은 관찰되지 않았다(Fig 1).

Sweat gland cystadenoma는 크기가 다양한 낭을 형성한다. 낭의 내강은 분비물로 채워져 있다. 낭을 구성하는 세포는 한 층 또는 다층으로 구성되어 있으며 papillary syringadenoma에서 관찰되었던 전형적인 두 층으로 구성된 염주형태의 종양세포는 관찰되지 않았다. 종양세포는 낭을 구성하는 소관(tubule)의 기저층에 위치해 있으며 많은 양의 세포질을 가지고 있다. 종양세포의 핵은 난원형으로 뚜렷한 한 개의 핵소체를 가지고 있으며 종양세포사이의 경계는 불명확하다. 세포질은 호산성으로 과립모양의 분비물을 가지고 있다. Sweat gland mixed adenoma는 몇 개의 낭으로 구성되어 있으며 종양세포가 낭의 내강으로 증식되어 있다. 증식되어 있는 종양세포의 일부분에 방추형 모양의 세포가 관찰된다. 이러한 방추형 모양의 세포는 많은 양의 회백질색의 세포질을 가지고 있으며, 세포분열은 관찰되지 않았다.

조사한 34예 중 19예가 sweat gland carcinoma로 진단되어져서 가장 자주 관찰되는 땀샘종양으로 나타났다. 19예의 sweat gland carcinoma중에 7예가 tubular, 5예가 solid, 4예가 mixed, 2예가 papillary 및 1예가 signet-ring 형태로 각각 진단되어 졌다. Sweat gland papillary carcinoma는 종양세포가 내강으로 증식해서 유두모양을 형성하는 종양이다. 이들 종양세포는 단층 또는 여러층으로 구성되어 있으며 염주모양으로 서로 치밀하게 나란히 배열되어 있다. 종양세포의 핵은 원형이며 한 개의 뚜렷한 호염성의 핵소체를 가지고 있다. 세포질은 호산성을 나타내며 세포와 세포의 구분은 명확하지가 않다. 세포분열은 관찰되지 않았다(Fig 2). Sweat gland tubular carcinoma는 가장 흔한 땀샘암종으로써 종양세포들이 다양한 크기의 소관(tubule)을 형성하며, 소관의 내강에는 호산성의 균질한 분비물이 차

있다(Fig 3). 이러한 분비물은 sweat gland papillary carcinoma에서는 관찰되지 않았다. 소관을 형성하는 종양세포는 크기가 다양한 난원형의 핵을 가지고 있으며, 핵내에는 중앙 또는 변연부에 하나의 뚜렷한 호염성의 핵소체가 관찰된다. 미량의 호산성 세포질이 관찰되며, 세포분열은 관찰되지 않았다. Sweat gland solid carcinoma는 종양세포들이 치밀하게 sheet를 형성해서 선(gland)모양은 거의 관찰할 수 없었다. 종양세포들은 크기가 일정한 난원형의 핵을 가지고 있으며, 한 개의 뚜렷한 호염성의 핵소체와 세망형태의 염색질(chromatin)을 가지고 있다. 종양세포들은 소량의 호산성의 세포질을 가지고 있고, 세포들 사이의 경계는 뚜렷히 관찰되지 않으며, 세포분열은 거의 관찰되지 않았다(Fig 4). Sweat gland signet-ring carcinoma는 1예가 관찰되었으며 땀샘종양중에서는 가장 드문 종양으로 밝혀졌다. 이 종양에서는 종양세포가 특징적인 형태를 취하고 있다. 종양세포의 핵이 한 쪽으로 치우쳐 있으며 세포질은 점액을 분비하는 양상을 보이고 있다. Sweat gland mixed carcinoma는 4예가 관찰되었으며, 종양세포들은 소관(tubule)과 sheet를 형성하고 있다. Sheet의 중앙에는 연골조직들이 관찰된다. 이런 연골조직 세포들은 방추형 모양으로 많은 양의 회백질색의 세포질을 가지고 있다. 종양세포들의 세포질에는 많은 수의 갈색조의 과립들이 관찰되고 있다. 종양세포로 구성된 소관의 내강에 회백질색의 연골화되어 있는 물질이 관찰된다(Fig 5).

항문낭의 부분분비 땀샘종양 : 항문낭(anal sac)에 위치해 있는 부분분비 땀샘에서는 1예의 양성선종과 3예의 악성암종이 각각 관찰되었다. 양성선종인 papillary cystadenoma에서는 종양세포들이 증식해서 낭의 내강으로 침투하고 있다. 종양세포들은 보통 단층으로 염주모양을 형성해서 내강으로 침투하고 있다. 종양세포들은 다양한 크기의 핵을 가지고 있으며 핵내에서는 뚜렷한 핵소체를 가지고 있다. 종양세포들 사이의 경계는 명확히 구별되지 않으며, 세포분열은 관찰되지 않았다. 3예의 apocrine gland carcinoma에서 종양세포들은 치밀하게 모여 있으면서 sheet를 형성한다. 이러한 sheet는 결재조직에 의해서 감싸져 있다. 종양세포들은 10-20개씩 모여서 rosette를 형성한다. Rossette에서 종양세포의 핵은 변연부에 위치해 있으며 세포질은 방사형 모양으로 중심에 모여져 있다. 또한 rosette 중심에는 호산성의 분비물질이 관찰되었다. 세포분열은 거의 관찰되지 않았다(Fig 6).

귀의 귀지샘 종양 : 귀의 귀지샘 종양은 선종, 암종

및 혼합종이 각각 1예씩 총 3예가 관찰되었다. 귀지샘 선종에서는 종양세포들이 크기가 다른 샘포(acini) 또는 도관(duct)을 형성하고 있다. 샘포를 구성하고 있는 종양세포는 입방형(cuboidal) 형태로서 세포사이의 경계는 명확하다. 난원형의 핵은 크기가 다양하며, 핵내의 중앙부위에 뚜렷한 호염성의 핵소체가 관찰된다. 세포질에서 많은 수의 갈색 과립들이 관찰된다. 세포분열은 관찰되지 않았다. 귀지샘 암종에서는 종양세포들이 크기가 다양한 샘포를 형성하고 있으며, 샘포 사이에서는 많은 수의 방추형 간질세포가 관찰되었다. 종양세포들이 아직 샘포를 형성하지 않고 4-5개가 모여 있는 군집들이 간질사이에서 자주 관찰된다. 샘포 내강에는 균질화된 호산성의 분비물질이 차 있는데 때때로 호중구가 침윤되어 있기도 하다. 샘포를 형성하는 종양세포는 크기가 다양하며 입방형 형태를 나타내고, 세포사이의 경계는 명확하지 않다. 난원형의 핵은 크기가 다양하며, 핵내의 중앙부위에 뚜렷한 호염성의 핵소체가 관찰된다. 종양세포는 소량의 호산성 세포질을 가지고 있으며 갈색 과립은 관찰되지 않았다(Fig 7). 귀지샘 혼합암종(ceruminous mixed carcinoma)에서는 종양세포들이 크기가 다양한 샘포를 형성하며, 샘포사이의 간질에서는 연골조직이 관찰된다. 연골조직에 분포되어 있는 세포는 방추형 또는 위성형(satellite)으로 풍부한 세포질을 가지고 있다. 연골조직의 중앙에서는 유리 연골세포(hyaline chondrocyte)로 변환된 세포들도 관찰된다. 샘포를 형성하는 종양세포는 입방형으로써 세포사이의 경계는 명확하지 않다. 핵은 난원형으로써 크기가 다양하며 핵내 중앙에 뚜렷한 호염성의 핵소체를 관찰할 수 있다. 종양세포의 세포분열은 관찰되지 않았다.

지육의 샘분비 땀샘종양 : 샘분비 땀샘에서 유래된 종양은 2예가 관찰되었다. 샘분비 땀샘에서 유래되는 종양을 spiradenoma라고 한다. Spiradenoma에서는 종양세포들이 치밀하게 밀집되어서 sheet를 형성한다. Sheet내에서 종양세포는 조그만한 선(gland)을 형성한다. 종양세포의 핵은 크기가 일정하며 진한 호염성을 나타내고 있으나 뚜렷한 핵소체는 관찰되지 않고 있다. 호산성의 세포질은 양이 매우 적으며, 종양세포사이의 경계는 명확하지 않다. 세포분열은 가끔 관찰되고 있다(Fig 8).

## 고 찰

본 연구에서는 34예의 땀샘에서 유래된 종양에 대해

서 병리조직학적 연구를 해 본 결과 피부의 부분분비 땀샘에서 유래되는 종양이 25예(74%)로 가장 많이 관찰되었으며, 지육의 샘분비 땀샘에서 유래된 종양이 2예(6%)로 가장 드문 종양으로 밝혀졌다. 34예의 땀샘 종양을 기원세포에 따라 분류해 보면 땀샘 분비도관(duct)의 상피세포에서부터 유래한 종양인 syringadenoma는 2예이고, 32예는 땀샘선의 상피세포에서 유래되었다. 이러한 결과는 개에 있어서 땀샘종양은 대부분 땀샘선의 상피세포에서 유래되는 것을 의미한다. 또한 이러한 34예의 땀샘종양중에서 25(74%)예가 악성종양이었으며, 9예(26%)가 양성종양이었다. 그러므로 땀샘에서 유래된 종양은 주로 악성종양인 것으로 관찰되었다. 개에서 일반적인 땀샘종양의 평균 발생연령은 8년으로 나타나 있는데, 본 실험에서는 평균연령이 5.2년으로 밝혀져 좀 더 어린 연령층에서 발생하는 것으로 나타났다.

개와 고양이에서 땀샘종양의 발생빈도 양상이 다르다. 개에서는 피부의 부분분비 땀샘에서 종양이 빈번하게 발생하는 반면에 고양이에서는 귀 외이도의 귀지샘에서 종양이 빈번하게 발생한다<sup>6</sup>. 개의 악성 부분분비 땀샘 종양은 주위의 림프절과 간, 심장, 신장과 같은 내부장기로 쉽게 전이된다<sup>6</sup>.

귀의 외이도에 위치해 있는 귀지샘과 피부의 부분분비 땀샘에서는 혼합종(mixed tumor)이 관찰되었다. 혼합종은 내배엽(endoderm), 중배엽(mesoderm) 및 외배엽(ectoderm)중 2개 배엽에서 유래된 세포로 구성된 종양을 말한다<sup>9</sup>. 혼합종은 개의 유선에서 가장 자주 관찰되는 종양으로서<sup>9</sup>, 유선이외의 갑상선<sup>4</sup>과 침샘(salivary gland)<sup>5</sup>에서도 발생하는 것으로 보고되어 있다. 귀지샘, 피부의 땀샘과 유선은 모두 부분분비 땀샘의 종류이기 때문에 부분분비 땀샘에서 혼합종이 자주 발생하는 것으로 생각된다. 아직까지 혼합종의 기원에 대해서는 정확히 밝혀져 있지 않지만, 개의 유선 혼합종에서 관찰되는 점액조직(myxomatous tissue)과 연골조직 또는 골조직은 유선의 분비도관 주위를 둘러싸고 있는 근상피세포에서 유래된 것으로 관찰되어 왔다<sup>15,16</sup>. 하지만 개의 부분분비 땀샘과 귀지샘에서 관찰되는 혼합종은 어디에서 유래되었는지는 아직까지 밝혀져 있지 않다. 유선이나 땀샘이 모두 부분분비선이기 때문에 부분분비 땀샘에서 발생하는 혼합종의 연골조직도 땀샘의 근상피세포에서 유래되는 것으로 추측할 수 있다. 비록 땀샘과 유선이 모두 부분분비선으로써 발생하는 종양의 형태는 유사하지만, 유선에서 관찰되는 근상피세포로만 구성된 근상피세포종(myoepithelioma)은 땀

샘에서는 관찰되지 않았다.

항문의 부분분비 땀샘에서 유래하는 암종들은 humoral hypercalcemia of malignancy라는 증후군을 일으킨다<sup>7,13</sup>. 하지만 모든 항문의 부분분비 땀샘종양이 이러한 특징적인 증후군을 일으키는 것은 아니다. 뿐만 아니라 항문의 부분분비 땀샘종양 이외에도 개에서는 T 림프구에서 유래되는 림프육종(lymphosarcoma)에서도 humoral hypercalcemia of malignancy라는 증후군을 유발한다<sup>2</sup>. Humoral hypercalcemia of malignancy는 혈중의 높은 칼슘농도와 낮은 인농도를 나타내는 것이 임상병리학적 특징이다. 본 연구에서는 3예의 항문 부분분비 땀샘의 암종중 2예에서 이러한 증후군을 발견할 수 있다. Humoral hypercalcemia of malignancy를 일으킨 개에서는 혈중 칼슘농도가 20.8mg/dl와 18.5mg/dl로 높았으며 혈중 인농도는 2.0mg/dl와 2.5mg/dl로 낮게 관찰되어 hypercalcemia와 hypophosphatemia를 일으킨 것으로 나타났다. 항문의 부분분비 땀샘종양에서 혈중의 칼슘농도를 증가시키는 기전은 종양세포에서 parathyroid hormone과 유사한 parathyroid hormone-related protein을 분비하기 때문이다<sup>13</sup>. 본 연구에서 관찰된 항문의 부분분비 땀샘종양의 경우 humoral hypercalcemia of malignancy가 parathyroid hormone-related protein에 의한 것인지는 정확히 밝혀지지 않았지만, parathyroid hormone-related protein에 의해서 혈중의 칼슘농도가 증가한 것으로 추측되어 진다.

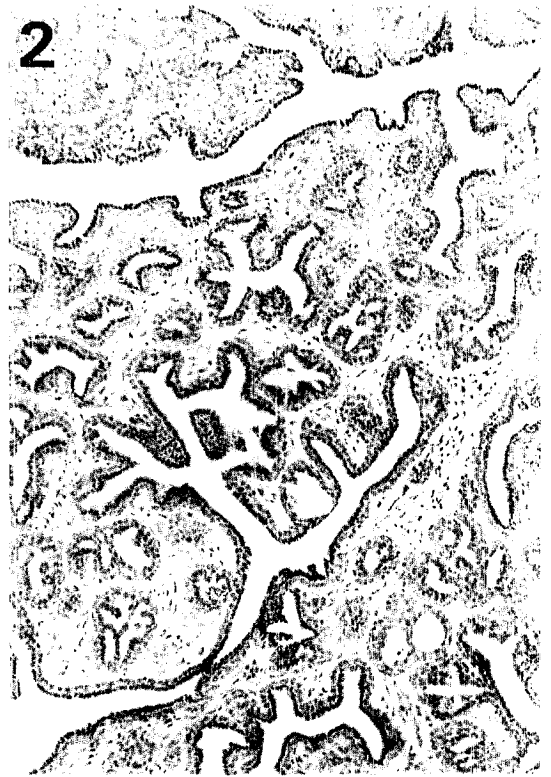
지육에 분포하는 샘분비 땀샘에서 유래된 spiradenoma는 본 연구에서 땀샘종양 중 제일 발생이 드문 종양으로 밝혀졌다. Spiradenoma는 hidradenoma라고도 불리워지는 종양이다<sup>17</sup>. Spiradenoma에서 관찰되는 종양 세포의 성질은 일반적으로 악성으로써 주위의 림프절이나 폐와 같은 장기로 쉽게 전이되는 성질이 있다<sup>35</sup>.

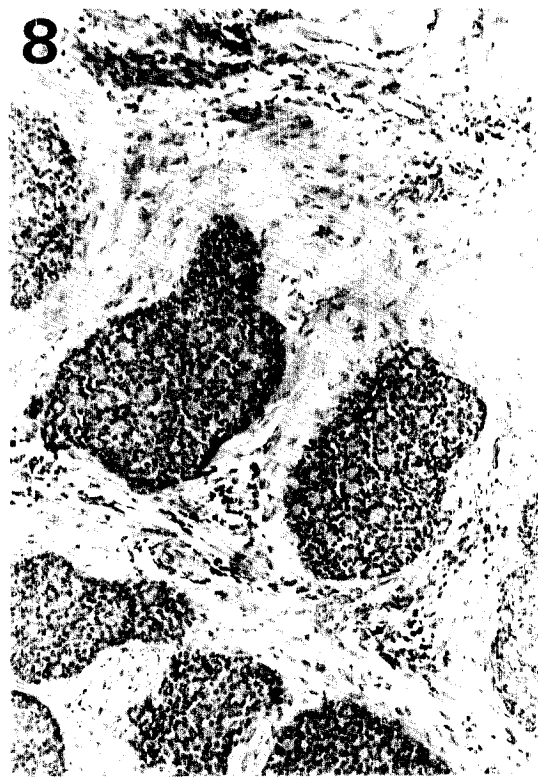
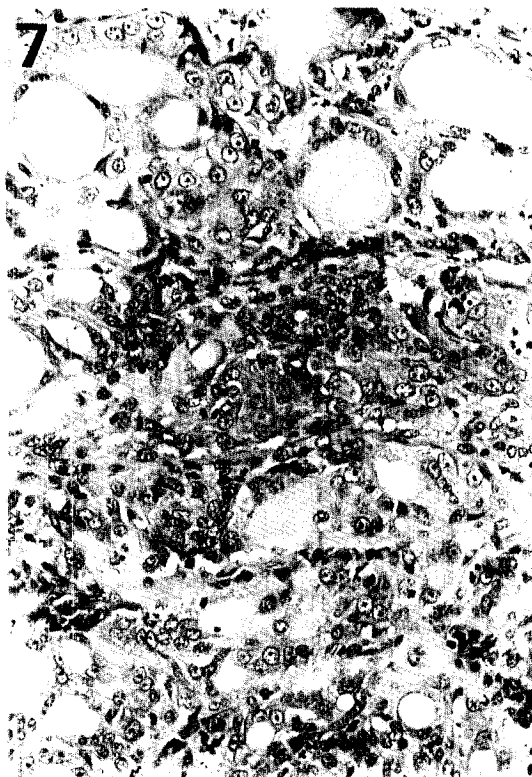
## 결론

개의 땀샘종양을 일으키는 평균연령은 5.2년이며 특정한 성에서 많이 발생하지는 않는다. 땀샘종양은 대부분이 땀샘선의 상피세포에서 유래되었으며, 주로 악성 종양이다. 피부의 부분분비 땀샘에서 유래되는 종양이 가장 일반적인 땀샘종양인 반면에 지육의 샘분비 땀샘에서 유래되는 종양이 가장 드문 땀샘종양으로 밝혀졌다. 피부에 분포되어 있는 땀샘에서 유래되는 종양은 주로 악성선종(malignant carcinoma)이다. 발생빈도를 조사해 보면 악성선종중에서 소관상(tubular) 형태가 가장 일반적인 종양형태인 반면에, signet-ring 형태가 가장 드문 종양형태이다. 항문낭의 부분분비 땀샘종양은 특이적으로 혈중의 칼슘농도가 증가하는 humoral hypercalcemia of malignancy라는 증후군을 유발하였다. 항문낭의 부분분비 땀샘종양은 형태학적으로 특징적인 rosette 형태를 나타낸다. 혼합종은 피부의 부분분비 땀샘과 외이도의 귀지샘에서만 관찰되었다.

## Legends for figures

- Fig 1. Cutaneous sweat gland syringadenoma in a 8-year-old male dog: Double layers of flat epithelial cells line winding tubular structures. H & E stain,  $\times 130$ .
- Fig 2. Cutaneous sweat gland papillary carcinoma in a 6-year-old female dog: Papillary structures lined by cuboidal epithelial cells. H&E stain,  $\times 130$ .
- Fig 3. Cutaneous sweat gland tubular carcinoma in a 5-year-old female dog: Irregular acinar structures containing secretory material. H&E stain,  $\times 130$ .
- Fig 4. Cutaneous sweat gland solid carcinoma in a 5-year-old female dog: Cuboidal epithelial cells closely packed ducts. H&E stain,  $\times 130$ .
- Fig 5. Cutaneous sweat gland mixed carcinoma in a 7-year-old female dog: Small glandular structures are distributed through an abundant, well-differentiated chondroid stroma. H&E stain,  $\times 130$ .
- Fig 6. Apocrine gland of anal sac carcinoma in a 5-year-old male dog: Cuboidal cells form rosette. H&E stain,  $\times 130$ .
- Fig 7. Ceruminous gland carcinoma in a 5-year-old female dog: Cuboidal epithelial cell form irregular acinar structures. H&E stain,  $\times 260$ .
- Fig 8. Eccrine gland spiradenoma in a 4-year-old male dog: Small acinar structures are seen. H&E stain,  $\times 130$ .





## 참 고 문 헌

1. Christie GS, Jabara AG. Canine sweat gland growths. *Res Vet Sci* 1964; 5: 237-244.
2. Greenlee PG, Filippa DA, Quimby FW, et al. Lymphomas in dogs a morphologic, immunologic and clinical study. *Cancer* 1990; 66: 480-490.
3. Gross TL, Ihrke PJ, Walder EJ. Sweat gland tumors. In: *Veterinary dermatopathology*. St Louis: Mosby Year Book, 1992; 386-397.
4. Johnson JA, Patterson JM. Multifocal myxedema and mixed thyroid neoplasm in a dog. *Vet Pathol* 1981; 18: 13-20.
5. Koestner A, Buerger L. Primary neoplasm of the salivary glands in animals compared to similar tumors in man. *Vet Pathol* 1965; 2: 201-226.
6. Madwell BR, Theilen Gh. Tumors and tumor-like conditions of epithelial origin. In: Theilen GH and Madwell BR, ed. *Veterinary cancer medicine*. 2nd ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1987; 223-310.
7. Meuten DJ, Cooper BJ, Capen CC, et al. Hypercalcemia associated with an adenocarcinoma derived from the apocrine glands of the anal sac. *Vet Pathol* 1981; 18: 454-471.
8. Monteriro-Riviere NA, Stinson AW. Integument. In: Dellmann H-D, ed. *Textbook of veterinary histology*. 4th ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1993; 285-312.
9. Moulton JE. Tumors of the mammary gland. In: *Tumors in domestic animals*. 3rd ed. Berkeley and Los Angeles: University of California Press, 1990; 518-549.
10. Moulton JE, Rosenblatt LS, Goldman M. Mammary tumors in a colony of beagle dogs. *Vet Pathol* 1986; 23: 741-749.
11. Muller GH, Kirk RW, Scott DW. Neoplastic diseases. In: *Small animal dermatology*. 4th ed. Philadelphia: Saunders, 1989; 844-958.
12. Pulley LT, Stannard AA. Tumors of the skin and soft tissues. In: Moulton JE, ed. *Tumors in domestic animals*. 3rd ed. Berkeley and Los Angeles: University of California Press, 1990; 66-70.
13. Rosol TJ, Capen CC. Mechanisms of cancer-induced hypercalcemia. *Lab Invest* 1992; 67: 680-702.
14. Rosol TJ, Capen CC, Danks JA, et al. Identification of parathyroid hormone-related protein in canine apocrine adenocarcinoma of the anal sac. *Vet Pathol* 1990; 27: 89-95.
15. Tateyama S, Cotchin E. Electron microscopic observation on canine mixed mammary tumors, with special reference to cytoplasmic filamentous components. *Am J Vet Res* 1978; 39: 1494-1501.
16. Vos JH, Misdorp W, Molenbeek RF, et al. Immunohistochemistry with keratin, vimentin, desmin, and alpha-smooth muscle actin monoclonal antibodies in canine mammary gland: benign mammary tumours and duct ectasias. *Vet Quart* 1993; 15: 89-95.
17. Weiss K, Frese K. Tumors of the skin. International histologic classification of tumors of domestic animals. *Bull WHO* 1974; 50: 79-100.