

A case of collision mixed skin tumour with hepatoid-gland adenoma and malignant melanoma components in a dog

Tilinger István¹
Jakab Csaba^{2*}

I. Tilinger¹
Cs. Jakab^{2*}

1. Magánállatorvos, szakdolgozatos

2. SZIE ÁOTK Patológiai Tanszék
1078 Budapest, István u. 2.

* e-mail: jakab.csaba@aotk.szie.hu

Hepatoid-sejtes adenoma és malignus melanoma komponensű kollíziós vegyes bőrdaganat kutyában

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők a közleményben egy 11 éves jack russel terrier szuka kutya perianalis bőrterületéről műtétilag eltávolított, 0,7 × 0,6 mm átmérőjű, rosszindulatú, kollíziós vegyes bőrtumorának kórszövettani és immunhisztokémiai vizsgálatát írták le. Az ép szövetben kimetszett, összeolvadásos vegyes bőrdaganat komponensei: (1) melaninpigment-gazdag malignus melanoma, intra- és peritumoralis érbetörés jelei nélkül és (2) jóindulatú, a perianalis mirigyből kiinduló adenoma volt. A kollíziós tumor proximalis, kb. 60%-nyi melanoma része Melan-A-pozitivitást, vimentin-, α -SMA- (Simaizom-actin), pancytokeratin-, claudin-5- és claudin-7-negativitást mutatott. A Ki-67-proliferációs indexe 38–39%-nak bizonyult. A kollíziós tumor distalis, kb. 40%-nyi perianalis mirigy adenoma részének parenchymasejtjei claudin-5- és claudin-7 -pozitivitást, vimentin-, α -SMA-, Melan-A- és pancytokeratin-negativitást mutattak. A tumor Ki-67-proliferációs indexe 0,38%-nak bizonyult. A szerzők az esetismertetéssel a háziállatokban ritkán előforduló kollíziós vegyes bőrdaganatokra szeretnék felhívni a figyelmet.

SUMMARY

The authors described the histopathological, and immunohistochemical investigations of the malignant collision mixed skin tumour, that has been removed surgically from the perianal region of a 11-year-old female Jack Russel Terrier. The tumour was 0.7 × 0.6 mm in diameters, and consisted: (1) melanin-rich malignant melanoma without any signs of lymphovascular invasion, and (2) benign perianal gland adenoma. In the anatomically uniform tumour proximal, 60% (4 mm in diameter) of the total parenchyma was formed by a melanoma, and distal, about 40% of it (3 mm in diameter) was a hepatoid-gland adenoma. During the immunohistochemical investigations the melanoma showed Melan-A-immunoreactivity, and vimentin-, α -SMA-, pancytokeratin-, claudin-5- and claudin-7-negativities with 38–39% Ki-67 labelling index. The hepatoid-gland adenoma was positive for claudin-5- and claudin-7, and showed vimentin-, α -SMA-, Melan-A-, pancytokeratin-negativities with 0.38% Ki-67 labelling index. In conclusion, this is the first report of a primary cutaneous malignant biphasic collision mixed tumour formed by malignant melanoma, and perianal gland adenoma.

KISÁLLAT

A vegyes daganatok a tumoros elváltozások ritkán észlelhető formái, amelyek parenchymája két- vagy többféle szövettani típusú összetevőből épül fel. Ezeket az elváltozásokat nevezik összetett, kevert, több fázisú, ill. hibrid tumoroknak is (15, 16, 19, 25, 26).

A vegyes daganatok három típusa: a kollíziós, a kombinációs és a kompozíciós

Három típusát különítik el: a kollíziós-, a kombinációs- és a kompozíciós vegyes tumorokat. A daganatok pontos azonosításához nélkülözhetetlen a haematoxylin- és eosin-festett, ill. szükség esetén az immunhisztokémiával kiegészített fénymikroszkópos vizsgálat (1, 14, 16, 22, 27, 28). Ez idáig, az állatorvosi szakirodalomban kisszámú esetet közöltek a kutyákban észlelt kollíziós vegyes tumorokról (13, 17, 18).

Jelen közleményünkben egy kutyából származó, kórszövettanilag diagnosztizált, melanoma és perianalis mirigy adenoma komponensű, kollíziós vegyes tumor esetét mutatjuk be.

ANYAG ÉS MÓDSZER

A mikroszkópos vizsgálatokhoz melaninkivonást alkalmaztak

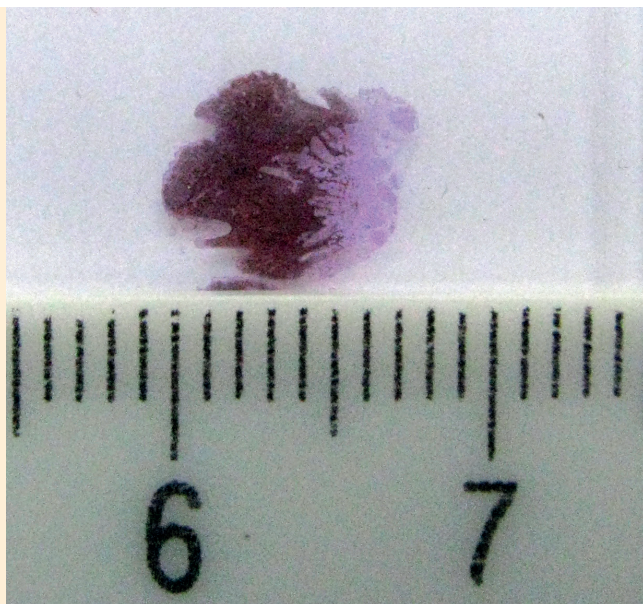
Egy 11 éves jack russel terrier szuka kutya perianalis bőrterületéről műtétilag eltávolított bőrbioptátum érkezett 2015-ben a SZIE ÁOTK Patológiai Tanszékére, kórszövettani vizsgálat céljából. A 8%-os pufferolt formaldehidoldatban konzervált légyszöveti mintából annak előkészítése és paraffinos beágyazása után 3–4 µm vastagságú metszeteket készítettünk, amelyeket hematoxilinnel és eozinnal festettünk meg. A metszeteket Nikon Optiphot-2 típusú fénymikroszkóppal vizsgáltuk. A daganat melaningazdag szöveti területén a sejt, a citoplazma és a sejtmagok korrekt értékeléséhez, valamint az immunhisztokémiai reakciók kivitelezéséhez, eltávolítottuk a melaminpigmentet. Ennek során a natív metszetet 0,25 g/100 ml koncentrációjú kálium-permanganát-oldattal kezeltük 40 percen keresztül, majd desztillált vizes öblítés után 1%-os oxálsavval 5 percen keresztül. A folyamatot 10 perces csapvizes öblítés követte folyó vízben.

A *mitotikus index* meghatározásánál 10 véletlenszerűen kiválasztott, nagy nagyítású (400x-os) látómezőben észlelt, pro-, meta-, ana- és/vagy telofázisban lévő, osztódó sejtet számoltuk meg (6).

Különböző immunhisztokémiai markereket alkalmaztak a daganat összetevőinek pontos azonosításához

Az *indirekt immunhisztokémiai* vizsgálatot Ventana Discovery XT típusú immunfestő automata segítségével végeztük. Munkánk során anti-**vimentin** (monoklonális egérellenanyag, 1 : 200 hígítás, DAKO), anti-**α-smooth muscle actin** (α-SMA) (monoklonális egér, 1 : 8000 hígítás, Sigma), anti-**Melan-A** (monoklonális egér, 1 : 50 hígítás, DAKO), anti-**cytokeratin AE1-AE3** (monoklonális egér, 1 : 100 hígítás, DAKO), anti-**Ki-67** (monoklonális egér, 1 : 100 hígítás, DAKO), anti-**claudin-5** (monoklonális egér, 1 : 100 hígítás, Zymed Inc.) és anti-**claudin-7** (poliklonális nyúl, 1 : 80 hígítás, Zymed Inc.) ellenanyagokat használtunk fel. Az immunhisztokémiai reakciókat avidin-biotin-immunperoxidáz rendszerrel (DAKO LSAB2 Kit) és DAB (diamino-benzidin) kromogénnel tettük láthatóvá. A kontrasztfestés hematoxilinnel történt. A munkánk során különböző külső pozitív kontrollszöveteket használtunk: (a) kutya fibroma vimentin; (b) szarvasmarha uterus α-SMA (2); (c) kutya amelanotikus melanoma Melan-A; (d) kutya ependymoma pancytokeratin (3); (e) kutya intakt vékonybél; (f) kutya haemangiosarcoma claudin-5 (7) és (g) kutya colorectalis carcinoma claudin-7 esetén (8). A negatívkontroll-metszeteket az elsődleges antitestek kihagyásával készítettük.

A vimentin, az α-SMA, a Melan-A és a pancytokeratin ellenanyagok esetén a citoplazmatikus pozitivitást, a claudin-5- és claudin-7 esetén membránpozitivitást, valamint a Ki-67 ellenanyag esetén sejtmag-pozitivitást fogadtuk el valódi immunreaktivitásként (23).



1. ÁBRA. Makroszkópos felvétel a malignus kollíziós vegyes tumor kórszöveti metszetéről. Baloldalt a malignus melanoma, jobboldalt a perianalis mirigy adenoma komponens érzékelhető

FIGURE 1. Macroscopic picture about the histopathological slide of the malignant collision mixed tumour. At left side the malignant melanoma, and at the right side the benign perianal gland adenoma can be seen

A kétkomponensű vegyes tumor hepatoid-sejtes adenomából és malignus melanomából épült fel

Az immunhisztokémiai reakciók kiértékelése Nikon Optiphot-2 típusú fénymikroszkóp segítségével, 10 nagy nagyítású (400×), random szelektált látómezőben történt. A pozitív immunreakciót mutató daganatsejtek aránya alapján a következő scoring-rendszert alkalmaztuk: 0 (negatív) = 0–5%; 1 = 6–20%; 2 = 21–40%; 3 = 41–60%; 4 = 61–80%; 5 = 81–100% tumorsejt-pozitivitás.

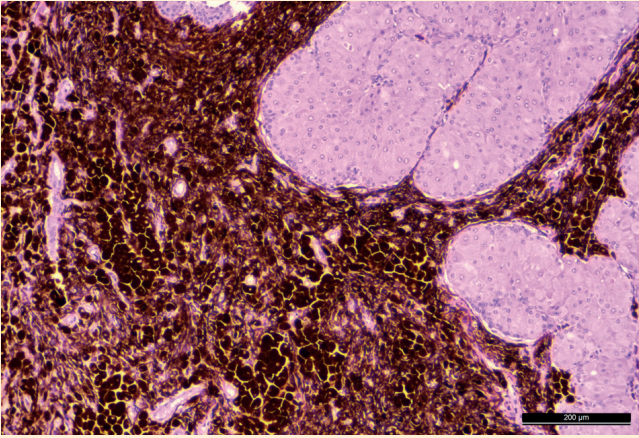
EREDMÉNYEK

A 0,7 × 0,6 cm átmérőjű minta fénymikroszkópos vizsgálata során két különböző szöveti eredetű daganatot észleltünk, amelyek fejlődésük során egybenőttek (1. ábra).

(I) Az **egyik komponens**, a kollíziós tumor distalis, kb. 40%-nyi része (3 mm átmérő) jóindulatú, *perianalis (circumanalis, hepatoid-sejtes) mirigy adenomának* bizonyult. Kórszövettanilag a májsejtekhez hasonló alakú, szögletes, egyöntetű, bőséges eozinofil citoplazmával és központi helyeződésű, nagy ovális, hólyagszerű, normochrom sejtmaggal rendelkező differenciált daganatsejtek solid sejtfészkeket, egymással anasztomizáló kötegeket alkottak. A benignus daganatszövetet a kis hyperchromatikus maggal és kevés citoplazmával rendelkező pótló sejtek rétege vette körül (2–4. ábra). A daganat pótlósejtrétegében figyeltünk meg elszórta osztódó sejteket. A hepatoidsejtes adenoma parenchymasejtjei diffúz, intenzív, lineáris claudin-5- (5. ábra) és claudin-7-membrán-pozitivitást (scoring: 5); vimentin-, α -SMA-, Melan-A- és pancytokeratin-negativitást mutattak. A kivezetőcsövek hámsejtjei gyenge, citoplazmatikus pancytokeratin-pozitivitást mutattak. A daganatban észlelhető pótlósejtek claudin-5- és claudin-7-, vimentin-, α -SMA-, Melan-A- és pancytokeratin-negativitást mutattak. A tumor Ki-67-proliferációs indexe 0,38% volt.

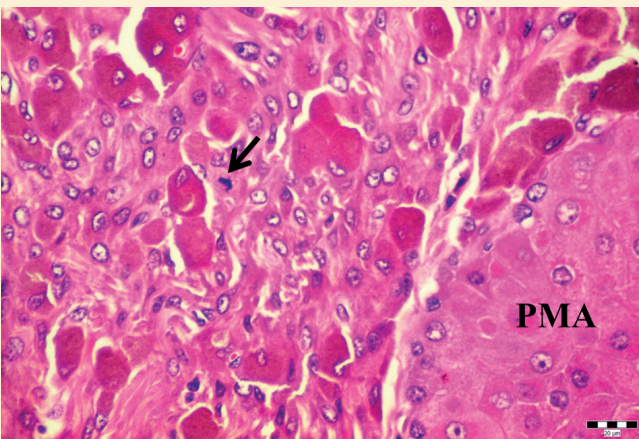
(II) A **másik komponens**, a kollíziós tumor proximalis, kb. 60%-nyi része (4 mm átmérő), pigmentgazdag malignus melanomának bizonyult. A helyileg invazív tumor kötőszövetes tokkal nem rendelkezett, beszűremítette a környezetét, ill. infiltrálta a perianalis mirigy adenoma szomszédos területét is. A melanoltávolítás után megvizsgált melanomasejtek mérsékelt anisocytosis és anisokaryosis jeleit mutatták. A hypochromaticus sejtmaggal, prominens nucleolussal rendelkező melanomasejtek vér- és nyirokerek-betörés jeleit nem mutatták. A melanoma stromája jól vascularisált, daganatindukálta mikroerekben gazdag volt, amelyekben tumorsejt-embolusokat nem észleltünk. A tumor mitotikus aktivitása 4–5 osztódó melanomasejt volt 10, véletlenszerűen kiválasztott, nagy látótérben (6). A melanomasejtek diffúz, intenzív, citoplazmatikus Melan-A-pozitivitást (scoring: 5), vimentin-, α -SMA-, pancytokeratin-, claudin-5- és claudin-7-negativitást mutattak. A Ki-67-proliferációs index 38–39%-nak bizonyult (6. ábra). Az összetett daganat stromalis, tumorasszociált myofibroblast sejtjei, az intratumoralis mikroerek mediarétegének simaizomsejtjei intenzív, citoplazmatikus α -SMA-pozitívok voltak. A sebési szél tumormentesek voltak.

A definitív kórszöveti diagnózis a következő volt: ép szövetben kimetszett, elsődleges malignus kollíziós vegyes bőrtumor, perianalis mirigy adenoma és malignus melanoma komponensekkel, *in toto* sebési kimetszéssel, érbetörés jelei nélkül.



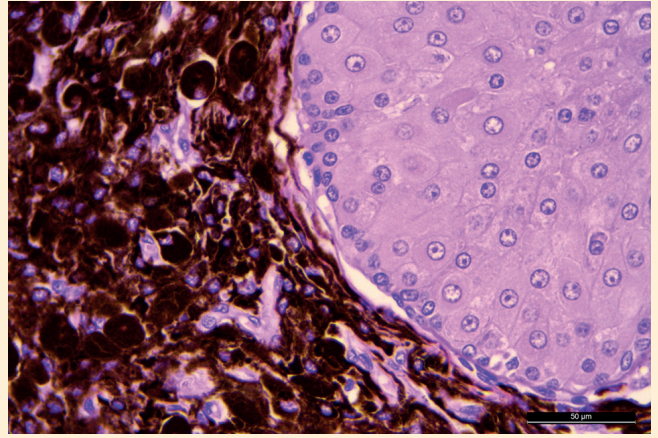
2. ÁBRA. A malignus kollíziós vegyes bőrtumor kórszövet-tani felvételének jobb oldalán a jóindulatú perianális mirigy adenoma, a középső részén és bal oldalán, a jól vascularizált, pigmentgazdag malignus melanoma érzékelhető H.-E., 100×, Bar = 200µm

FIGURE 2. At right side of the histopathological picture, from cutaneous malignant collision mixed tumour, the benign perianal gland adenoma, at the central part and left side the well vascularised malignant melanoma can be seen



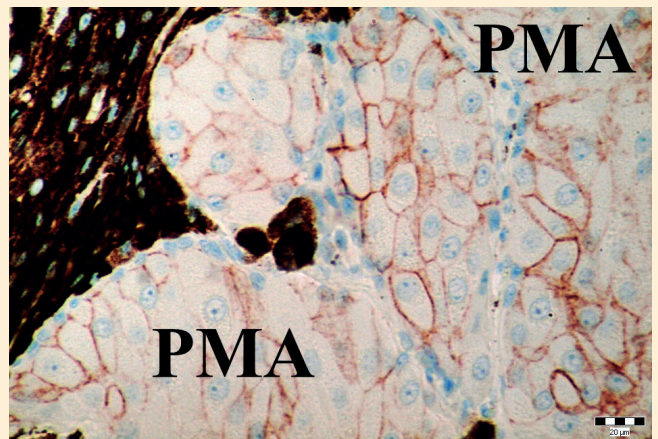
4. ÁBRA. A kálium-permanganát-oldatos melaninkivonás után készült kórszövet-tani felvételen jól érzékelhető a melanomasejtek mag- és citoplazma-szerkezete. A nyíl osztódó (metafázisos) melanoma sejtre mutat. A kép jobb alsó sarkában a perianális mirigy adenoma (PMA) látható. H.-E., 400×, Bar = 20µm

FIGURE 4. Structures of the cytoplasm and nuclei of the melanoma cells can be seen after treatment (bleaching) of the native slide with solution of potassium permanganate. Black arrow indicates a dividing melanoma cell in metaphase. At the right lower corner of the picture the perianal gland adenoma (PMA) can be seen



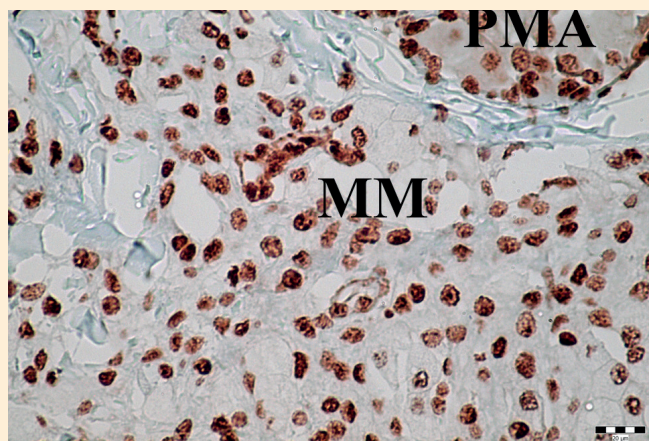
3. ÁBRA. Nagyobb nagyítású felvétel a melanoma és az adenoma komponensű kollíziós vegyes tumorról H.-E., 400×, Bar = 50µm

FIGURE 3. Higher magnification about the malignant cutaneous collision mixed tumour with melanoma and adenoma components



5. ÁBRA. Az immunhisztokémiai felvételen intenzív, lineáris, claudin-5 membrán-pozitivitás érzékelhető a kollíziós vegyes tumor perianális mirigy adenoma (PMA) sejteiben IHC., 400×, Bar=20 µm

FIGURE 5. In the immunohistochemical picture intense, linear, claudin-5-membran-positivity can be seen in the perianal gland adenoma (PMA) cells of the collision mixed tumour



6. ÁBRA. A Ki-67-proliferációs markerrel végzett immunhisztokémiai vizsgálat eredményéről készült felvétel
MM = malignus melanoma, PMA = perianalis mirigy adenoma, IHC., 400×, Bar = 20µm

FIGURE 6. Picture about the result of the immunohistochemical investigation of the Ki-67-labelling index of the skin collision mixed tumour
MM = malignant melanoma, PMA=perianal gland adenoma

A kollíziós tumorok daganatos komponensei egymástól elkülönülten, függetlenül indulnak fejlődésnek

MEGVITATÁS

A vegyes daganatok három típusa közül a **kombinációs** daganatban a parenchymát alkotó két- vagy több tumor-komponens sejtjei szöveti rokonságban állnak egymással, legtöbbször mesenchymalis eredetűek (pl. chondrolipoma, angolipoma, angiofibrolipoma) (9, 10, 11, 12). A **kompozíciós** vegyes tumorok különböző parenchyma-sejtjei nincsenek szöveti rokonságban, lehetnek hám-, mesenchymalis, ill. egyéb eredetűek. A kutyák leggyakoribb benignus, ill. malignus kompozíciós vegyes daganata az emlőmirigyben észlelhető [jóindulatú esetben általában: simplex adenoma, extrasceletalis osteoma, chondroma komponensekkel, valamint rosszindulatú esetben (carcinosarcoma): infiltráló simplex emlőmirigy carcinoma és sarcoma komponensekkel] (4, 24). A teratomák a totipotens embrionális daganatok csoportjába tartoznak. Jellemzőjük, hogy mindhárom csíralemezhez tartozó szövetelemeket tartalmaznak. A sajátos biológiai felépítésük, karakterük miatt nem tartoznak a kompozíciós vegyes daganatok közé.

A **kollíziós** (összeolvadásos) vegyes daganatok olyan összetett szövettani szerkezetű tumorok, amelyekre jellemző, hogy a különböző szövettani eredetű, daganatos alkotóelemei egymástól elkülönülten, függetlenül

indulnak fejlődésnek, azonban a klinikai észlelésük időpontjában, összetételük és egybeolvadásuk miatt, anatómiailag egyetlen daganatnak tűnnek. Valamennyi típusú vegyes daganat kórszövettani vizsgálata elengedhetetlen a daganatos alkotóelemek pontos azonosításában.

Az eltérő szöveti eredetű daganatokból felépülő, összeolvadásos vagy kollíziós vegyes daganatok kutyákban leggyakrabban a herében fordulnak elő. A leggyakoribb vegyes heretumor-komponensek: a seminoma és a Sertoli-sejtes tumor képezi (17, 21). Kutyában, bőrben kialakult kollíziós vegyes daganatról ez idáig kisszámú állatorvosi szakirodalmi közlemény jelent meg. LÉGRADY és mtsai egy 12 éves, keverék kan kutya perianalis helyzetű, sebészileg eltávolított, kb. 1,5 × 2,8 cm méretű bőrdaganatának kórszövettani és immunhisztokémiai vizsgálata során írtak le egy malignus, két komponensű kollíziós vegyes bőrdaganatot, amelynek malignus mesenchymalis komponense: (a) differenciált, kevert szöveti szerkezetű, cavernosus-capillaris cutan haemangiosarcoma, míg az epithelialis komponense: (b) a perianalis mirigyekből eredeztetett differenciált hepatoidsejtes carcinoma volt. Az immunhisztokémiai vizsgálatok során a perianalis kollíziós vegyes daganat mindkét neoplasticus alkotóeleme claudin-5 pozitivitást mutatott (18).

JAKAB és BALKÁ egy 13 éves, ivaros, tibeti spániel kan kutya felső ajkából származó, kb. 0,5 cm átmérőjű sebési bioptátum kórszövettani és immunhisztokémiai vizsgálata során írtak le egy malignus két komponensű kollíziós vegyes bőrdaganatot, amelynek egyik rosszindulatú, mesenchymalis komponense: (a) high grade lágyszöveti sarcoma (gigantocellularis sarcoma), a másik rosszindulatú, melanocytás komponense pedig: (b) malignus melanoma volt. A sarcoma kb. 4 mm, a melanoma kb. 1 mm átmérőjű volt az összetett tumorban. A vegyes daganatnak, ill. a komponenseinek a TMN-stádiumbeosztása: T₁N₀M₀ volt. A sarcomakomponens Ki-67-proliferációs indexe 30–31%-nak, a melanomakomponensé 20–21%-nak bizonyult. Mindkét malignus komponens vimentin-immunreaktivitást, alfa-SMA-, cytokeratin AE1-AE3 (pancytokeratin)- és

Alapvető kérdésként merül fel, hogy azonos daganatkeltő okok indukálják-e a különböző komponensek kialakulását

claudin-5-negativitást mutatott. A melanomakomponens Melan-A-pozitív volt a sarcomakomponenssel szemben (13).

ESPINOSA és mtsai egy 2 éves német juhász szuka kutya törzsének dorsalis bőrtérletéről sebészileg kimetszett, 1 cm átmérőjű szövetduzzanatának kórszövettani és immunhisztokémiai vizsgálata során állapított meg egy hám és egy melanocytoma-tumorkomponensű, jóindulatú vegyes daganatot, ún. dermalis melanocytoma-acanthoma összetett tumort. Az acanthoma komponens pancytokeratin-, a melanomakomponens S 100 protein- és vimentin-pozitivitást mutatott (5).

MUSCATELLO és mtsai egy 16 éves ivartalanított keverék szuka kutya szájüregéből származó malignus tumor mikroszkópos vizsgálata során állapítottak meg bifázisos, kétkomponensű parenchyma-összetételt. Az egyik Melan-A-pozitív, ill. cyto-keratin AE1-AE3-negatív malignus melanomának, a másik Melan-A-negatív, valamint cyto-keratin AE1-AE3-pozitív laphámrák tumorkomponensnek bizonyult (20).

Jelen esetbemutatásunk az állatorvosi szakirodalomban először írja le a perianalis mirigyből kiinduló adenoma és a malignus melanoma komponensű, kollíziós vegyes bőrtumor kialakulását kutyában. Alapvető kérdésként merül fel, hogy a két daganat kifejlődésében szerepet játszó, daganatkeltő tényezők, okok azonosak voltak-e, vagy nem? A felmerült kérdés megválaszolása további molekuláris vizsgálatokat igényel.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A munka a Bolyai János Kutatási Ösztöndíj (BO/00313/14/4) támogatásával valósult meg. A szerzők ezúton is köszönetet mondanak POP RENÁTA hisztotechnikusnak a metszetkészítési munkájáért.

IRODALOM

1. ABOU, ASA, S. – ANWAR, SH. et al.: Immunohistochemical analysis of CD146 expression in canine skin tumours. *Histol. Histopathol.*, 2016. 4. 453–459.
2. BIKÁDI P. – SZABÓ J. – SZABÁRA Á. – JAKAB Cs.: Alfa-simaizom-actin (α -SMA) pozitív kontrollok szarvasmarhaszövetekben. Immunhisztokémiai tanulmány. *Magy. Állatorv. Lapja*, 2015. 137. 151–158.
3. CZEIBERT K. – PÁPA K. – JAKAB Cs. – KISS G. – BALOGH L. – BALKÁ Gy.: Ependymoma okozta epilepsziás rohamok és szerzett májelég-telenség egy labrador retrieverben. *Magy. Állatorv. Lapja*, 2015. 137. 103–113.
4. DAMASCENO, K. A. – FERREIRA, E. et al.: Relationship between the expression of versican and EGFR, HER-2, HER-3 and CD44 in matrix-producing tumours in the canine mammary gland. *Histol. Histopathol.*, 2016. 6. 675–688.
5. ESPINOSA DE LOS MONTEROS, A. – MARTÍN DE LAS MULAS, J. et al.: Immunohistopathologic characterization of a dermal melanocytoma-acanthoma in a German Shepherd Dog. *Vet. Pathol.*, 2000. 37. 268–271.
6. GOLDSCHMIDT, M. H. – DUNSTAN, R. W. et al.: Histological classification of epithelial and melanocytic tumors of the skin of domestic animals. In: *World Health Organization International Histological Classification of Tumors of Domestic Animals*. 2nd series, Vol. III. Armed Forces Institute of Pathology. Washington, DC, 1998.
7. JAKAB, Cs. – HALÁSZ, J. – KISS, A. – SCHAFF, Zs. – RUSVAI, M. – GÁLFI, P. – KULKA, J.: Claudin-5 protein is a new differential marker for histopathological differential diagnosis of canine hemangiosarcoma. *Histol. Histopathol.*, 2009. 24. 801–813.
8. JAKAB, Cs. – RUSVAI, M. – GÁLFI, P. – SZABÓ, Z. – SZABÁRA, A. – KULKA, J.: Expression of claudin-1, -3, -4, -5 and -7 proteins in low grade colorectal carcinoma of canines. *Histol. Histopathol.*, 2010. 25. 55–62.
9. JAKAB Cs. – SZENTGÁLI Zs. – PSÁDER R. – SZÁSZ A. M. – IFJ. HORVÁTH L. – HORVÁTH Á. – RUSVAI M. – GÁLFI P.: Laryngealis chondrolipoma esete kutyában. *Magy. Állatorv. Lapja*, 2008. 130. 733–740.
10. JAKAB, Cs. – SZÁSZ A. M. – KULKA, J. – RUSVAI, M. – NÉMETH, T. – GÁLFI, P.: Cutaneous mast cell tumour within lipoma in a boxer. *Acta Vet. Hung.*, 2009. 57. 263–274.
11. JAKAB Cs. – NÉMETH T. – JERZSELE Á. – HORVÁTH Á. – IFJ. HORVÁTH L.: Angiolipoma diagnózisa claudin-5 marker segítségével kutyában. *Magy. Állatorv. Lapja*, 2010. 132. 145–150.
12. JAKAB Cs. – MÁNDOKI M. – KUTASI P. – DUNAY MIKLÓS P. – NÉMETH T.: Garatüregi nyeles angiofibrolipoma Magyar vizslában. Esetismertetés. *Magy. Állatorv. Lapja*, 2011. 133. 533–539.
13. JAKAB, Cs. – BALKÁ, Gy.: First occurrence of a malignant collision skin tumour with malignant melanoma and anaplastic sarcoma components in a dog. *Acta Vet. Hung.*, 2012. 60. 245–255.
14. KANDEFER-GOLA, M. – NOWAK, M. et al.: Useful immunohistochemical indicators in canine mast cell tumours. *Acta Vet Hung.*, 2015. 1. 49–59.
15. KARDEVÁN A.: *A háziállatok kórbonctana*. Egyetemi Tankönyv. Mezőgazdasági Kiadó. Budapest, 1976. 233–234.
16. LAPIS K.: *Pathologia I. – Általános pathologia*. Egyetemi Tankönyv. Medicina. Budapest, 1989. 280–292.

17. LÉGRÁDY A. – JAKAB Cs.: Kutya kollíziós vegyes heredaganata: Onkológiai eset ismertetése és irodalmi adatok. *Magy. Állatorv. Lapja*, 2010. 132. 93–100.
18. LÉGRÁDY A. – JAKAB Cs. – RUSVAI M. – BALKÁ GY. – KULKA J.: Kutya klaudin-5 pozitív perianalis kollíziós vegyes bődaganata. Onkológiai eset ismertetése. *Magy. Állatorv. Lapja*, 2010. 132. 461–465.
19. MEYER, R.: Beitrag zur Verständigung über die Namengebung in den Geschwülsten. *Zentrablatt für Allgemeine Pathologie*, 1920. 30. 291–292.
20. MUSCATELLO, L. V. – AVALLONE, G. et al.: Oral Squamomelanocytic Tumour in a Dog: a Unique Biphasic Cancer. *J. Comp. Pathol.*, 2016. pii: S0021-9975(15)00343-6. doi: 10.1016/j.jcpa.2015.12.004. [Epub ahead of print]
21. PATNAIK, A. K. – MOSTOFI, F. K.: A clinicopathologic, histologic, and immunohistochemical study of mixed germ cell-stromal tumors of the testis in 16 dogs. *Vet. Pathol.*, 1993. 30. 287–295.
22. PATRÓN-BOLAÑOS, C. – ACOSTA-TORRES, L. et al.: Immunohistochemical patterns in different stromal variants of pleomorphic adenomas: literature review. *Histol. Histopathol.*, 2016. 3. 239–248.
23. PEREIRA, R. S. – SCHWEIGERT, A. et al.: Ki-67 labeling in canine perianal glands neoplasms: a novel approach for immunohistological diagnostic and prognostic. *BMC Vet. Res.*, 2013. 9:83. doi: 10.1186/1746-6148-9-83.
24. RODRIGUES, H. – CARVALHO, M. I. et al.: Clinicopathological significance of caspase-3 and Ki-67 expression in canine mammary gland tumours. *Acta Vet. Hung.*, 2016. 1. 78–89.
25. SEIFERT, G. – DONATH, K.: Hybrid tumours of salivary glands. Definition and classification of five rare cases. *Eur. J. Cancer B. Oral Oncol.*, 1996. 32. 251–259.
26. SOMARELLI, J. A. – BOSS, M. K. et al.: Carcinosarcomas: tumors in transition? *Histol. Histopathol.*, 2015. 6. 673–687.
27. THOMPSON, N. – STORR, S. et al.: Lymphovascular invasion: assessment and prognostic impact in melanoma and breast cancer. *Histol. Histopathol.*, 2015. 9. 1001–1009.
28. YE, J. X. – LIU, Y. et al.: Mast cells or not? – CD117 positive cells in esophageal leiomyoma. *Histol. Histopathol.*, 2015. 5. 581–588.
- Közlésre érk.: 2016. máj. 19.