

VX-2 Carcinoma의 토끼 안와의 전이에 대한 실험적 연구*

이화여자대학교 의과대학 방사선과학교실, 안과학교실**

서정수 · 정은철 · 한영복**

= Abstract =

Experimental Study of Orbital Metastasis in Rabbits with VX-2 Carcinoma*

Jeong Soo Suh · Eun Chul Chung · Young Bok Han**

*Department of Radiology, Ophthalmology**, College of Medicine, Ewha Womans University*

The VX-2 Carcinoma was used to create a model of the orbital metastasis in rabbits. 0.5ml suspension containing $20-30 \times 10^7$ cells of VX-2 Carcinoma was injected into the 36 orbits of 18 rabbits. With 3 to 4 day-interval, tumors were evaluated with ultrasonography and carotid arteriography.

Ultrasonography findings revealed a well-defined, hyperechoic mass with central necrosis, and invasion of the orbital wall and the optic canal. The tumors appeared hypervascular lesion with early venous drainage and vascular sweeping on carotid arteriography.

Pathologically, the tumor consisted of compacted high mitotic adenocarcinoma, with large vacuolated nuclei and profuse cytoplasm. Massive infiltration into the orbital wall and the retrobulba also found.

This animal model quickly, consistently and inexpensively produced orbital mass lesions. It is well suited for ophthalmologic oncologic research focused imaging modalities, and multimodality of treatment approach to the orbital mass lesion.

서 론

안와의 공간점유병소는 내분비성 안구돌출, 혈관종, 수막종, 가성종양 등의 원발성 종양과 폐암, 유방암등의 전이종양으로 대별 할 수 있다. 이 경우 안구돌출, 복시, 동통, 유루증 등의 증상과 시신경두의 변화, 시야 및 시력의 변화, 안근마비 등의

비특이적 소견을 관찰 할 수 있으며 두부X-선 촬영, 전산화단층촬영, 혈관조영술, 안구초음파촬영등의 검사를 복합적으로 이용하면 90% 이상의 진단율을 기대할 수 있다¹⁾²⁾³⁾.

안와는 전두골, 비골, 상악골, 사골, 접형골, 협골, 누골의 7개의 얇은 뼈로 이루어져 비인강, 비강, 뇌강, 부비동 등에서 병소의 파급이 이루어 질 뿐 아니라 반대로 안와에서 인접 부위로 파급도 용이하게 일어나는 중요한 구조이다⁴⁾. 따라서 안와

*본 연구는 이화여자대학교 교수연구기금 연구비 지원으로 이루어졌음.

종양의 조기발견, 감별진단 및 종양의 파급범위를 정확히 판정하는 것은 병변의 치료방침의 결정 및 시력보존에 중요한 역할을 한다.

VX-2 carcinoma는 바이러스에서 유발된 Shoppe 유두종의 악성 변성으로 만들어진 종양으로 이식이 용이하고 생물학적, 생화학적, 병리적 특성이 인체의 종양과 유사한 특징이 있다⁵⁾⁶⁾. VX-2 carcinoma를 이용하여 종양의 양상과 그 변화를 추정하고자 하는 많은 연구가 있으나 안와의 전이와 그에 대한 방사선학적, 병리적 변화에 대하여는 보고된 바가 없다⁷⁾⁸⁾⁹⁾.

이에 저자들은 VX-2 Carcinoma를 토끼 안와에 접종하여 전이를 유발하고 전이된 종양의 시간경과에 따른 시기별 변화를 방사선학적 병리학적으로 관찰 분석하여 토끼에서 안와 전이의 모델을 제시하고 인체에서의 안와 전이종양의 진단과 치료에 기여하고자 본 실험을 수행하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

2~3kg의 New Zealand white rabbit을 실험동물로 사용하였다. 실험군은 6개의 군으로 구분하여 정상대조군과 종양의 주입 후 3일, 7일, 10일, 14일, 21일에 희생시킨 군으로 각군에 3마리씩 18마리의 토끼와 VX-2 Carcinoma를 대퇴부에 접종하여 종양을 배양하는 3마리, 도합 21마리를 사용하였다 (Table 1). 실험기간중 모두 같은 사료로 같은 조건 하에서 사육하였다.

2. 방 법

냉동시킨 VX-2 Carcinoma의 미세한 조각을 일본 국립암센터에서 제공 받았다. 토끼의 양측 대퇴부에 VX-2 carcinoma의 조각을 RPMI-1640 배양액(Rosewell Park Memorial Institutes, Rosewell Park, New York)에 섞어 근육주사 하였다. 주사후 2~3주만에 직경이 2~4cm에 달하게 되면 종양을 분리하여 새로운 토끼의 대퇴부에 접종하여 보존 하였다.

종양을 분리하는 방법은 수술칼로 종양을 절개하여 중심부의 괴사를 제거하고 근막과 종양의 경계부의 유백색의 얇은 층으로된 종양을 적출하

Table 1. Experimental groups

Groups	Number of Rabbits	Follow-up days
Control	3	·
1	3	3
2	3	7
3	3	10
4	3	14
5	3	21
Total	18	

였다. 이렇게 얻어진 종양을 Calcium-Magnesium-free Hank's balanced salt solution에 넣어 죽과 같은 상태가 될 때까지 가위로 미세하게 분쇄하고 배양액 RPMI-1640에 잘 섞이도록 하였다. 배양액에 침전 시킨 종양의 현탁액의 상층부만을 덜어내어 원심분리 하였으며 이 용액 0.5ml를 trypan blue 0.5cc와 혼합하여 hemocytometer를 사용하여 종양세포의 농도가 $20\sim30\times 10^7/mm^3$ 가 되도록 RPMI-1640 배양액으로 희석 하였다.

Chloropramazin(Sepamin®) 20~25mg(10mg/kg)을 대퇴부에 근육주사하여 진정시키고 0.5% pontocain을 점안하여 국소마취 하였다. Forcep으로 12시 방향의 각막윤부 근처의 결막을 잡고 안구를 하방으로 회전 시킨 후 0.5cc의 생리식염수를 12시 방향의 결막을 통해 안구 후방의 안와에 주사하여 공간을 확보하여 미리 준비한 VX-2 Carcinoma의 현탁액 0.5cc를 주입하였다.

VX-2 Carcinoma의 현탁액을 안와에 접종하기 직전과 주입한지 3일 후부터 각군별로 정해진 날짜에 초음파촬영 및 경동맥조영술을 시행하고 안구를 적출하였다. 초음파촬영은 Ophthascan 'S' (Biophysic medical S.A, France) 10Mhz 스캐너로 횡단 및 종단 촬영 하였다.

초음파촬영 후 0.5mg Pentothal sodium을 40ml 식염수에 희석하여 kg당 1ml를 초당 3ml의 속도로 정맥주사하여 마취시킨 후 고정관에 양와위로 고정하였다. 양측 경동맥을 노출시켜 3F Head-hunter I 카테타를 경동맥에 삽입하고 30% Hypaque 조영제 5cc를 초당 0.5cc씩 손으로 주입하면서 초당 2장씩 2초간, 초당 1장씩 3초간의 필름속도로 좌우측 경동맥의 정면상 및 측면상을 촬영하였다. 이때 촬영 조건은 64kvP, 12mAS, focal spot 0.2

mm이었다.

촬영이 끝나면 0.5mg Pentothal sodium을 과량 주입하여 희생 시키고 양측 안구를 종양이 고정된 채로 안와부까지 적출 하여 육안적 병리조직학적 소견을 관찰하였다.

결 과

1. 전신증상 및 초음파소견

실험대상이 된 토끼는 종양 접종 후 10일째인 제 3 군 부터 안구돌출, 유루등의 소견이 있었고 14일째인 제 5 군부터는 식욕부진과 설사, 체중감소, 활동성저하등의 전신적 증상이 관찰 되었다.

3~4일 간격으로 계획된 날짜에 희생시켜 촬영한 초음파 소견은 경계가 분명하고 비교적 균일한 고에코의 종괴였다. 3일에 희생한 제 1 군의 1마리에서 직경 2cm의 종괴가 있었으나 다른 두마리에서는 관찰할 수 없었고, 7일에 희생한 제 2 군에서는 1.5cm에서 3.2cm, 10일의 제 3 군에서는 2.5cm에서 4.3cm까지, 14일의 제 5 군에서는 3.5cm에서 7.5cm, 21일의 제 5 군에서는 6.8cm에서 10.5cm까지의 종괴를 볼 수 있어 종괴의 크기는 14일에서 급격히 증가하였다(Fig. 1). 제 4 군에서 종괴의 중심부에 저에코의 괴사가 있었고 제 5 군

에서는 시신경공의 내경이 넓어져 시신경을 따라 종양이 두개강으로 파급되었음을 알 수 있었다 (Fig. 2).

2. 육안적 소견

적출된 안구와 안와를 육안적으로 관찰 하였는데, 제 1 군에서는 초음파에서 보이지 않았던 0.5cm 크기의 유백색의 종양이 관찰 되었고 안구후부와 안와벽의 침범은 없었다. 제 2 군에서부터 다양한 크기의 종괴와 괴사 및 삼출액이 있었고 제 4 군부터는 안구후방의 맥락막의 침범과 안구내로의 침습, 안근 및 안와벽의 침범을 볼 수 있었다(Fig. 3).

3. 경동맥조영술

외경동맥의 전반부에서 분지하는 안와동맥이 굵어지고 미세한 종양의 염색과 종괴로 인한 분지의 전위등이 주소견이었다. 제 4 군에서 중심부 괴사로 인한 무혈관역이 보였고 종양의 혈관 침윤으로 인한 조기정맥유입도 관찰할 수 있었다 (Fig. 4).

4. 병리조직학적 소견

괴사와 출혈을 보이는 미분화성암으로 치밀한 대상(帶狀) 또는 관상(管狀)의 세포들이 관찰 되

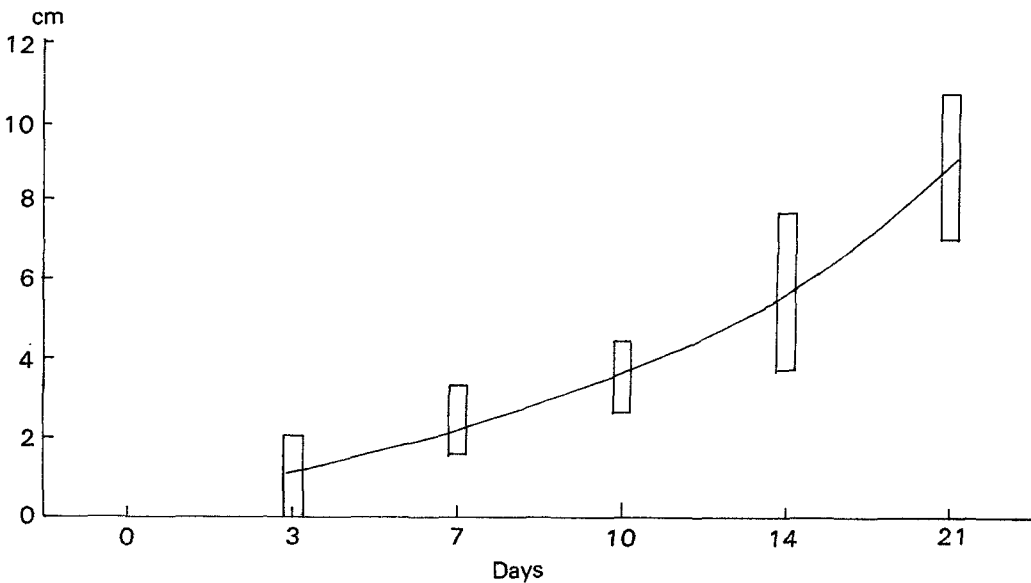
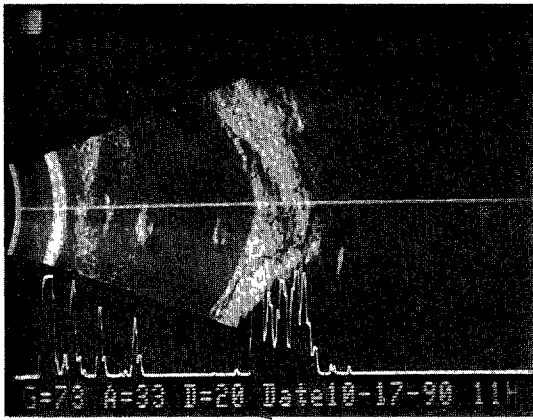
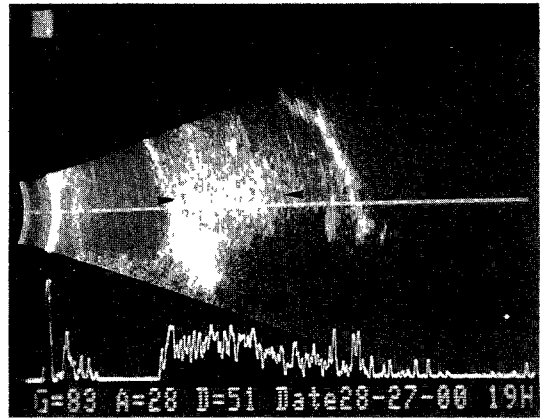


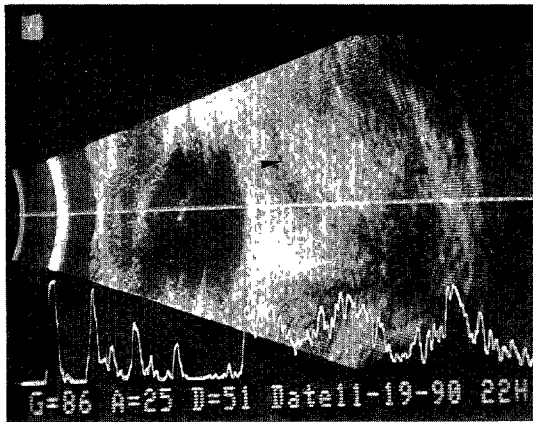
Fig. 1. Mean diameter of tumors according to follow-up days.



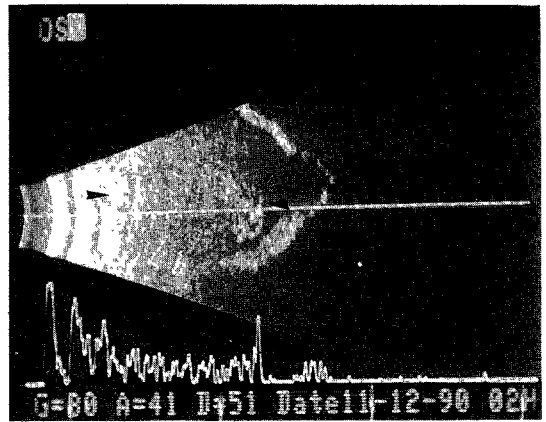
A



B



C



D

Fig. 2. a, b, c, d. Ultrasonography of the orbit.

- a. Normal anechoic globe & echogenic mass in the orbit in control group.
- b. 6cm sized well-defined echogenic mass in the orbit in 7 days after inoculation
- c. 8cm sized echogenic tumor in 14 days after inoculation.
- d. 12cm iso or slight hypoechoic mass, totally replaced the orbit & globe, with disrupted orbital wall.

었고 일부에서는 분비성 세포로의 분화가 있었다. 각 세포는 큰 수포양(水胞樣)의 핵과 풍부한 세포질이 있었고 많은 이상 핵분열이 쉽게 관찰되었다. 종양은 후안구와 안근에 심한 침윤을 보였다(Fig. 5).

고 안

안와의 공간 점유병변은 안와 구조의 복잡함과 주변부로의 파급이 잘 될 뿐만 아니라 시력에 미치는 영향이 크기 때문에 정확한 발견 및 진단에 많은 노력이 기울여져 왔다¹⁰⁾. 안와의 골 및 연

조직의 경계가 안와를 보호 하는 역할도 하지만 진단에 장애가 되는 것도 사실이다⁴⁾¹¹⁾.

안와의 공간 점유병변은 가장 흔한 것이 내분비성 안구돌출증이며 그 다음이 혈관종, 수막종, 양성종양의 순이지만 전이성 종양도 드물지는 않아서 전신에 진행성 종양이 있는 경우 10% 정도에서 안와 내로의 전이가 보고 되고 있다¹⁰⁾. 소아에서는 신경아세포종 Ewing 육종, Wilm 종양 등이고 성인에서는 폐암과 유방암이 가장 흔한 원발병소이다.¹¹⁾¹²⁾.

안구를 침범하는 경우는 안구의 맥락막의 비후를 보이며 그 밖에 안근, 시신경, 누선 등 어느



Fig. 3. Gross finding in 7 days after inoculation.
A gray-white, relatively well-circumscribed tumor is present on the retrobulbar area, measuring 1.5cm in diameter.

곳으로나 올 수 있다. 부비동과 안와를 나누는 곳은 매우 얇고, 안와와 교통되는 많은 열공이 있어 비인강, 부비동, 두개기저부, 두개강내의 악성종양이 안와로 쉽게 파급되며 반대로 안와의 종양이 그 곳으로 퍼져 나가기도 한다¹³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾¹⁶⁾.

안와에 대한 단순 X선 촬영은 간단하고 확실한 방법이지만 병변의 50% 정도만이 발견이 가능하며, 근래에 들어서는 혈관조영술, 초음파촬영, 전산화 단층촬영술, 자기공명영상술 등의 발달로 완벽한 진단이 가능하여 졌다. 안와에는 많은 지방조직이 있으므로 전산화단층촬영술로 진단이 용이하고 더구나 자기공명영상술은 전산화단층촬영으로는 가능하지 않은 연부조직의 구분과 원하는 어떤 방향으로도 단층상을 얻을 수 있어 안와 병변의 진단에 최적이라고 할 수 있다³⁾¹⁷⁾¹⁸⁾¹⁹⁾²⁰⁾²¹⁾.

초음파촬영술은 해상력은 떨어지지만 안구에 대한 방사선장해가 없고 경제적이며 쉽고 간편하게 사용할 수 있으므로, 전산화단층촬영술과 보조적으로 혹은 단독으로서도 안와 병변의 진단에

매우 유용하다²²⁾²³⁾. 초음파검사상 임파종, 육종, 가성종양등은 비교적 저에코의 병변으로 나타나고 유피종, 수막종등은 중등도의 에코, 전이성암은 고에코의 소견을 보인다²⁴⁾. 저자의 경우에도 비교적 균일한 고에코의 병변을 보였고 안근의 침범등의 소견은 토끼의 안근이 너무 작고 초음파의 해상력이 미치지 못하여 관찰 할 수 없었으나 제 4, 5군에서 괴사로 인한 중심성 저에코를 볼 수 있었으며 시신경파급으로 인한 시신경공의 확대, 안와벽의 파괴등을 볼 수 있어서 초음파의 유용성을 입증하였다.

경동맥조영술은 안동맥이 안와의 내측에 위치하고 조영제 착색이 되는 종양이 적기 때문에 효과적이 못된다고 알려져 있다¹⁰⁾. Buerger등은⁸⁾ VX-2 Carcinoma를 직접 간에 이식하여 간동맥조영술을 한 연구에서 중등도의 고혈관상과 종양 침윤으로 인한 불규칙한 혈관확장 등을 보고 하였는데 본 실험에서도 조영제 착색, 종양침윤으로 인한 동정맥루, 초기 정맥유입, 괴사로 인한 무혈관상등의 소견을 보여 VX-2 Carcinoma와 전이의 부위는 다르지만 혈관조영상은 유사한 소견을 보였다.

실험동물에 종양을 이식하는 것은 이식된 부위의 생리학적 조건하에서 종양의 생존, 번식을 관찰하고 생화학적, 병리학적 변화를 관찰하여 인체에서의 경우에 적용시키고자 하는 것이 목표이다. 이러한 실험동물의 종양모델에서 항암제나 방사선치료를 받은 군과 받지 않은 군을 비교하는 경우 그 결과가 예측가능하며 또한 신뢰성이 있어야 하는 것이 필수적이다⁹⁾. 실험종양이 이식된 부위에서 균일하게 자라며 주위에 침윤이 거의 없는 경우에는 생존 기간이 종양크기의 간접적 지표가 된다. 안와에 이식된 종양의 경우 조기에 폐나 간 등으로의 원격전이도 잘 일어나거나 두개강내로의 쉽게 파급되고 척수액을 따라 척수에 전이가 잘 된다면 치료 효과를 예측하는데 장애가 된다.

실험동물에 사용되는 대표적 종양으로는 백서의 Leydig cell tumor, 마우스의 악성 섬유종, 백서의 Walker carcinoma, 토끼의 VX-2 Carcinoma가 있는데, 이중 VX-2 Carcinoma는 virus에서 유발된 Shoppe 유두종의 악성 변성의 결과로 생긴 것이다.

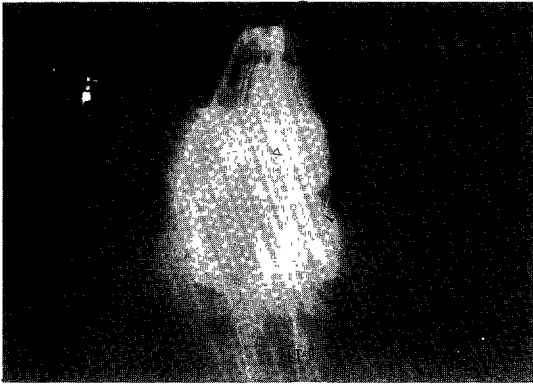


Fig. 4-a.

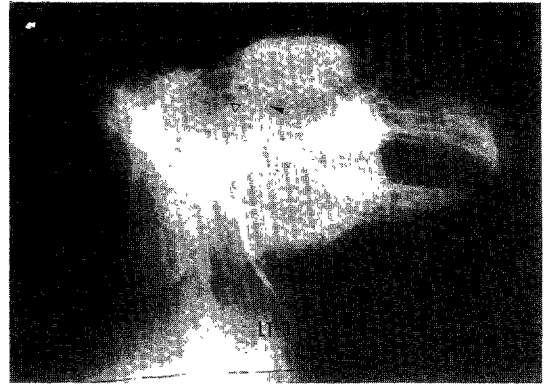


Fig. 4-b.

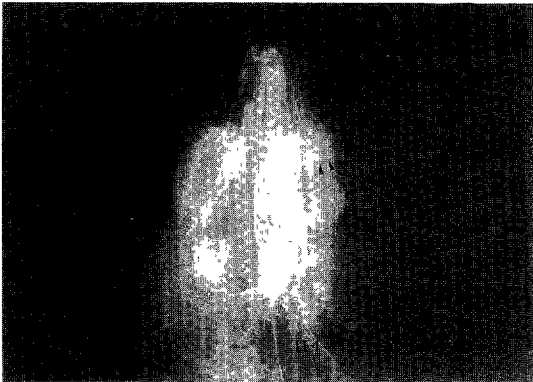


Fig. 4-c.

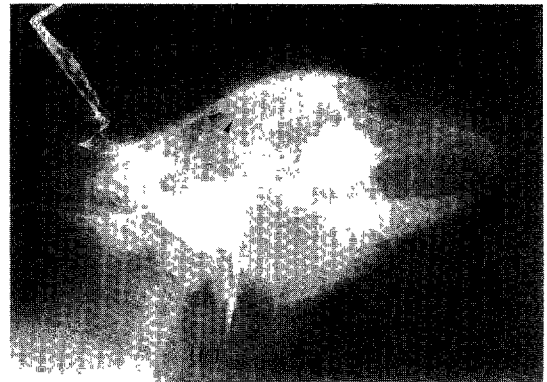


Fig. 4-d.

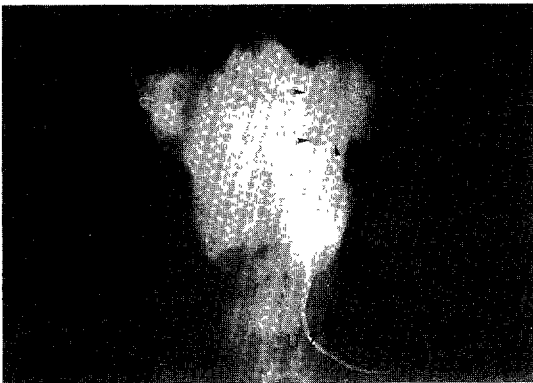


Fig. 4-e.

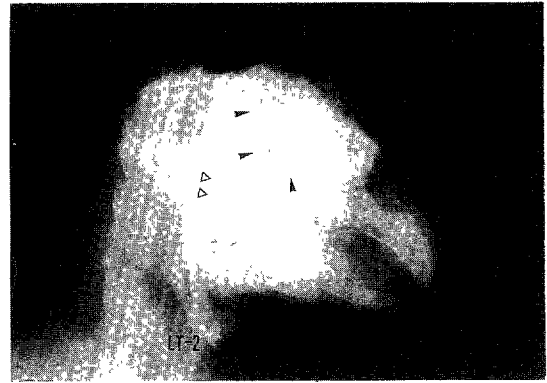


Fig. 4-f.

Fig. 4. a, b, c, d, e, f.

Anterior-posterior(a, c, e) and lateral(b, d, f) view of carotid arteriography

a, b. Normal ophthalmic artery (◄) & venous drainage (◁) is seen.

c, d. Faint tumor staining (◄) is noted, in 1 week after VX-2 carcinoma inoculation.

e, f. Vascular displacement due to avascular mass (◄) is seen. Note dilated artery (◁) and proptosis.

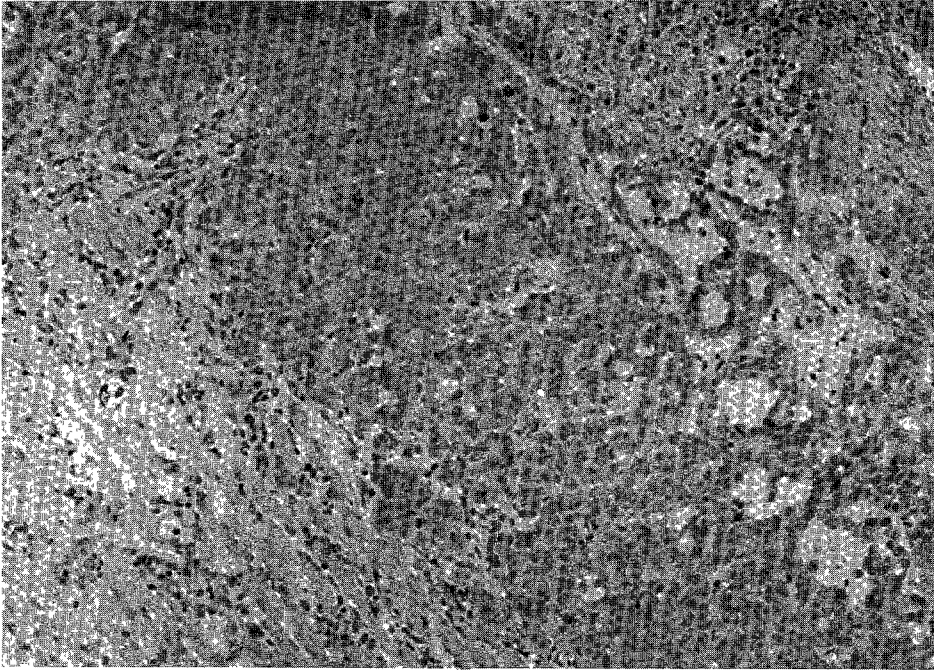


Fig. 5-a.

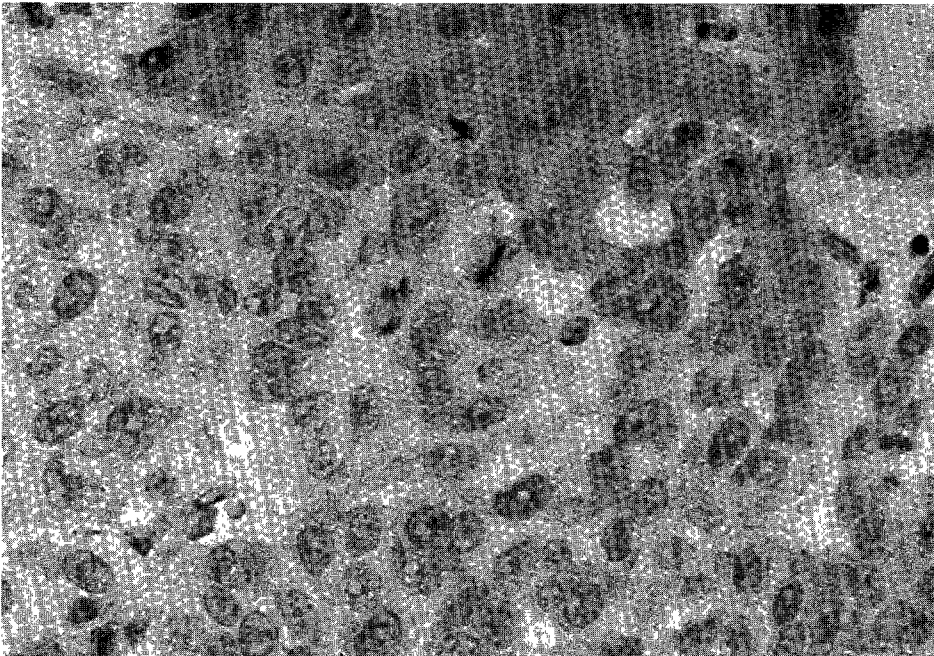


Fig 5-b.

Fig. 5. a(100×). b(400×). Microscopic findings

- a. The tumor shows extensive hemorrhage and necrosis, composed of closely packed solid sheets on nests.
- b. Individual cells have largely vacuolar nuclei and moderate amount of cytoplasm. Mitotic figures are numerous.

이 종양은 쉽게 이식시킬 수 있고, 국소 침윤이 강하며 급속히 성장하는 종양으로 형태적, 생화학적, 생물학적 양상이 인체의 종양과 유사한 특징이 있다⁵⁾⁸⁾²⁵⁾. VX-2 Carcinoma는 대퇴 근육에 주사한 경우 약 1~2주에 1~3cm으로 자라고 4~8주에는 고칼슘혈증과 폐 및 간에 혈행성 전이로 사망한다²⁶⁾²⁷⁾²⁸⁾. 안와전이의 모델로 VX-2 Carcinoma가 적합한 것은 다음의 몇가지로 설명할 수 있다. VX-2 Carcinoma는 성장이 급속하여 14일에서 21일 이면 2~3cm이상의 크기에 도달하므로 조기에 결과를 판정 할 수 있는 장점이 있고 원격전이와 전신 증상이 종양의 성장이 왕성한 시기보다 훨씬 늦은 4~8주에 일어 나므로 국소적인 판정에 유리할 뿐 아니라, VX-2 Carcinoma는 고칼슘혈증을 유발하므로 인체에서 안와에 전이가 많은 폐암과 유사한 증상을 보여 실험 결과를 인체에 적용하는데 적합하다는 점 등이다³⁰⁾³¹⁾.

본 실험에서 토끼안와에 전이를 유발하는 방법으로 하지동맥을 통하여 경동맥에 카테타를 삽입하여 종양의 현탁액을 주입하는 방법을 시도하였으나 기술적으로 양측 경동맥의 선택에 어려움이 있고, 선택적으로 종양을 주입한 후에도 종양이 안와 뿐 아니라 뇌동맥에도 주입되게 되어 뇌경색이나 뇌에 종양의 전이가 유발되어 원치 않는 증상을 보이거나 조기에 사망하게 되어, 직접 안와 주입법을 사용하게 되었다. 뇌전이를 같이 유발시키는 경우에는 이와 같은 선택주입법도 가능 할 것으로 생각 된다.

이와 같은 결과로 VX-2 Carcinoma를 안와에 주입하여 안와종양을 유발한 모델에서 치료효과의 판정이나 영상진단법의 효용성 여부를 가리는데 이용한다면 대단히 유용하리라 사료되는 바이다.

결 론

VX-2 Carcinoma를 18마리의 토끼의 안와에 주입하여 안와종양을 유발하여 3~4일 간격으로 초음파촬영 소견, 경동맥조영 소견 및 병리적 소견을 관찰 분석하여 다음과 같이 결론을 얻었다.

1) 안와의 VX-2 Carcinoma는 14일에서 크기가 급격히 증가하고, 초음파촬영으로 경계가 분명한 고에코의 소견을 보였다.

2) 종양을 제거하여 육안적으로 관찰한 소견은 괴사 및 출혈을 동반한 유백색의 종양으로 안구 후방의 침범, 안구 및 안와벽의 침범을 볼 수 있었다.

3) 경동맥조영 소견은 안동맥이 굵어지고 고혈관상을 보였으며, 종양의 혈관 침윤으로 인한 조기정맥 유입의 소견을 관찰할 수 있었다.

4) 병리적으로는 수포양의 핵과 세포질이 풍부하고 분열이 왕성한 미분화성전암으로 안근과 후안구의 침범을 볼 수 있었다.

이에 저자들은 VX-2 Carcinoma를 토끼 안와에 주입하여 안와 종양의 시간 경과에 따른 성장과 파급을 관찰 할 수 있었으며 이러한 결과를 이용하면 안와 종양에 대한 영상진단이나 항암제와 방사선치료등의 결과를 평가하는데 효과적인 실험모델이 될 수 있을 것으로 사료된다.

References

- 1) Lampert VL, Zelch JV, Cohen DN : *Computed tomography of the orbits. Radiology* 1974 : 113 : 351-354
- 2) Wright JE, Lloyd GAS, Ambros J : *Computed tomography in detection of space occupying lesion. Am J Oph* 1975 : 80 : 78-84
- 3) Forbes GS, Earnest F, Walker RP : *Computed tomography of orbital tumor including late generation scanning techniques, Radiology* 1982 : 142 : 387-394
- 4) Zonnenveld FW, Koorneef L, Hillen B, et al : *Normal direct multiplanar CT anatomy of the orbit with correlative anatomic cryosection. RSNA, 1987* : 25(3) : 381-407
- 5) Kidd JG, Rous P : *A transplantable rabbit carcinoma originating in a virus-induced papilloma containing the virus in masked or altered form. J Exp Med* 1940 : 71 : 813-838
- 6) Burgener FA : *Comparison of hepatic artery embolization in rabbits with VX-2 carcinomas in the liver. Cancer* 1980 : 46 : 56-63
- 7) Carson BS, Anderson JM, Grossman SA, Hilton J, et al : *Improved rabbit brain tumor model amenable to diagnostic radiographic procedure. Neurosurgery* 1982 : 11 : 603-608

- 8) Burgener FA, Violante MR : *Comparison of hepatic VX-2 carcinomas after intra-arterial, intraportal and intraparenchymal tumor cell injection. An angiographic and computed tomographic study in the rabbit. Invest Radiol* 1979 : 14 : 410-414
- 9) Kobayashi N, Allen N, Clendenon NR, et al : *An improved rat brain tumor model. J Neurosurgery* 1980 : 53 : 808-815
- 10) Bergerman RT, Osborn AG, Som PM : *Head & neck imaging. Excluding the brain. The CV Mosby company. St. Louis* 1984 : pp575-618
- 11) Lee SH, Rao KCVG : *Cranial computed tomography and MRI. 2 ed, New York, McGraw-Hill, 1987 : pp151-160*
- 12) Hesselink JR, Davis KR, Weber AL, et al : *Radiological evaluation of orbital metastasis, emphasis on Computed tomography. Radiology* 1980 : 137 : 363-366
- 13) Peyster RG, Hoover E : *Computerized tomography in orbital diseases and neuro-ophthalmology. Chicago, Year Book Medical Publishing, 1984, pp7-10*
- 14) Ferry AP, Font RL : *Cancer metastasis to the eye and orbit. A Clinicopathologic study of 227 cases. Arch Ophthal* 1974 : 92 : 276-286
- 15) Jakobiec FA, Rootman J, Jones IS : *Secondary and metastatic tumor of the orbit. In Duane TD, Jaeger EA (eds), Clinical Oph. Vol.2, Philadelphia, JB Lippincott, 1982, pp1-67*
- 16) Chandler JR, Langen Brunner DJ, Stevens ER : *The pathogenesis of orbital cancer in acute sinusitis. Laryngoscope.* 1970 : 80 : 1414-1428
- 17) Forbes GS, Sheedy PF, Walker RR : *Orbital tumor evaluated by computed tomography. Radiology* 1980 : 136 : 101-111
- 18) Li KC, Poon PY, Hanton P, et al : *MRI of orbital tumor with computed tomography and ultrasound correlation. JCAT* 1984 : 8 : 1039-4739, 47
- 19) Schenick JF, Hart HR, Foster TN, et al : *Improved magnetic resonance image of the orbit at 1.5T with surface coils. AJR* 1985 : 144 : 1033-36
- 20) Sobel DF, Kelly W, Kjos BO, et al : *MR imaging of orbital and ocular diseases. AJNR* 1985 : 6 : 259-264
- 21) Larger BG, mafee MF, Pollock S, et al : *MRI of normal orbit and optic pathway. RSNA, 1987 : 25 (3) : 429-445*
- 22) Byrne SF, Glaser JS : *Orbital tissue differentiation with standized echography. Ophthalmology* 1983 : 90 : 1071-1090
- 23) Ossoining KC : *Quantitative echography-the basis of tissue differentiation. J Clin Ultrasound* 1974 : 2 : 33-46
- 24) Ossoining KC : *Preoperative differential diagnosis of tumor with echography : II instrumentation and examination technique. In Blodi FC(ed) : Current concepts in ophthalmology. Vol 4. St. Louis, CV Mosby, 1974, pp.313-343*
- 25) Hough A Jr, Seybeth H, Oates J, et al : *Changes in bone and marrow of the rabbits bearing the VX-2 Carcinoma. Am J Pathol* 87 : 537-552
- 26) Shtacher G : *Selective renal involvement in the early development of hypercalcemia and hypophosphatemia in VX-2 carcinoma-bearing rabbits : studies on serum and tissue phosphatase and renal handling of phosphorus. Cancer Res* 1969 : 29 : 1512-1518
- 27) Wilson JR, Merrick H, Woodhead ER : *Hypercalcemia simulating hyperparathyroidism induced by VX-2 Carcinoma of rabbit. Ann Surgery* 1961 : 154 : 485-490
- 28) Young DM, Fioravanti JL, Prieur DJ, et al : *Hypercalcemia VX-2 carcinoma in rabbits. A clinicopathologic study. Lab Invest* 1976 : 35 : 30-46
- 29) Voekel EF, Tashjian AH, Franklin R, et al : *Hypercalcemia and tumor prostaglandins the VX-2 Carcinoma model in the rabbit. Metabolism* 1976 : 24 : 973-986
- 30) Hough AJ Jr, Hubbard WC, Oates JA : *VX-2 Carcinoma, pulmonary metastasis and neutrophilic leukocytosis. Am J Pathol* 1983 : 112 : 231-237
- 31) Wolfe HJ, Bitman WR, Voekel EF, et al : *Systemic effect of the VX-2 carcinoma on the osseous skeleton. A quantitative study trabecular bone. Lab Invest* 1978 : 38 : 208-215