

Ktc:Sprague-Dawley 랫드의 안구에 자연발생한 amelanotic melanoma

강부현 · 손화영 · 하창수 · 김대용*

한국화학연구소
Louisiana 주립대학교*
(1995년 2월 15일 접수)

Spontaneous intraocular amelanotic melanomas in Ktc:Sprague-Dawley rats

Boo-hyon Kang, Hwa-young Son, Chang-su Ha, Daë-yong Kim*

Korea Research Institute of Chemical Technology
Louisiana State University*

(Received Feb 15, 1995)

Abstract : Two intraocular tumors were identified in low and medium dosed groups of a carcinogenicity study using 200 males and 200 females Sprague-Dawley rats in Screening & Toxicology Research Center, Korea Research Institute of Chemical Technology. The tumors were grossly observed as white or yellow, unilateral nodules. They were approximately 1-2×3-5mm in size. The tumors located in the region of iris and/or ciliary body invaded peripheral cornea. The microscopic features were usually composed of spindle cells arranged in parallel, forming gently curving bundles or whorls. The spindle cells had poorly defined cell boundaries, scant to moderate cytoplasm, fusiform nuclei and indistinct nucleoli. Mitotic figures were rare and areas of necrosis were present. The spindle cells had positive immunoreactivity for S-100 protein and vimentin but negative for desmin, collagen and HMB-45 antibody. In special histochemical studies, the spindle cells react with Gomori's stain for argyrophih fibers, Prussian blue stain for iron but negative with Masson-Fontana's stain for melanin granules. Ultrastructurally, cytoplasmic premelanosomes were not observed in the tumor cells due to the poor preservation of tumor masses. Based on the results, the tumors were diagnosed as amelanotic melanoma.

Key words : amelanotic melanoma, immunohistochemistry, Sprague-Dawley rats

서 론

안구의 종양은 사람과 동물에서 극히 낮은 발생률을

보인다. 동물에서는 대부분 개^{5,18}와 고양이³에서 보고되었고 다른 동물에서는 말, 소, 양, 토끼, 닭, 물고기 등에서 소수 보고되었다^{8,14}. 랫드에서의 발생은 극히 드물며

Address reprint requests to Dr Boo-hyon Kang, Screening & Toxicology Research center, Korea Research Institute of Chemical Technology, Yusong P.O. Box 107, Taejeon 305-606, Republic of Korea.

재료 및 방법

보고 예도 적다^{19,21}. 안구의 종양은 혈관종, 평활근육종, 연골육종, 신경초종, 성세포종, 수아세포종, 망막아종, 편평상피세포암, 흑색종 등이 발생하며 그 중 흑색종이 80%정도의 높은 발생률을 차지한다.^{4,12,14,16} 흑색종은 안구혈관종의 melanocyte유래로 주요 발생부위는 홍채와 섬모체이며 맥락막에서도 드물게 발생한다. Amelanotic melanoma는 멜라닌 색소가 없이 회백색으로 나타나는 종양으로서 사람을 비롯한 여러 동물의 피부나 안구에 나타난다. 특히 백색 랫드는 tyrosinase가 없어 premelanosome이나 melanosome으로부터 멜라닌 색소를 합성할 수 없기 때문에 멜라닌 색소가 없는 형태로 나타난다.^{6,21}.

랫드에서의 amelanotic melanoma는 1975년 Heywood⁷에 의해 Sprague-Dawley(SD)랫드 6,816마리에서 1례가 관찰되었다. Magnusson et al¹⁰은 SD랫드 암수 각각 1,070마리와 1,790에서 5례, Wistar랫드 암수 각각 1,760마리와 3,520마리에서 3례를 보고한 바 있다. Yoshitomi와 Boorman²¹은 F344랫드 암수 각각 60, 000마리중 수컷 4마리, 암컷 1마리에서 종양을 관찰하여 보고하였다.

Kendrey와 Roe⁹는 실험적으로 August Hooded 랫드의 임신기간중에 urethane과 N-hydroxyurethane을 투여하여 태아에서 흑피증(melanosis) 또는 흑색종을 유발하였다. Urethane을 투여한 경우 암컷은 17마리중 11마리, 수컷은 15마리 전부에서 발생하였으며, N-hydroxyurethane을 투여한 경우 암컷은 21마리중 11마리, 수컷은 21마리중 11마리에서 편축성 또는 양축성의 종양성 변화를 관찰하였다. Albert et al²은 nickel subsulfide를 F344 랫드의 안구내에 투여하여 15마리에서 11 흑색종, 4 망막아종, 3 교종, 3 미분화 악성종양(undifferentiated malignant neoplasm)을 유발한 바 있다.

약물이나 화학물질의 독성시험에 있어서 자연발생적인 변화는 시험물질에 의한 변화를 판단하는데 있어서 중요한 바탕이 되므로 시험자는 시험에 공시되는 동물에서의 자연발생적인 변화를 잘 이해해야 한다. 이러한 변화에 관한 보고가 국내에서도 최근 들어 발표되기 시작하였으나 앞으로 더 많은 보고가 필요한 실정이다. 특히 실험동물의 눈의 종양에 관한 보고로서는 이 보고가 국내 최초의 보고로써 이와 관련된 분야의 기초자료가 되게 하고자 한다.

공시동물 : 한국화학연구소 스크리닝-안전성연구센터의 차폐시설내에서 사육된 SPF Ktc:SD랫드 암수 각 200마리씩 총 400마리로 24개월 발암성시험에 이용된 동물을 사용하였다. 이들 동물은 항결핵제 계통의 시험물질이 각 군별로 0, 100, 200, 400 ppm 농도로 사료에 혼합하여 투여되었다.

사육환경 : 공시동물은 철망사육상자(410mm×220mm×200mm)에 2-3마리씩 배치하여 온도는 23±3℃, 상대습도는 55±10%, 환기횟수는 시간당 10-20회, 조도는 150~300Lux에서 12시간 조명하는 조건에서 사육하였다.

사료와 음수 : 사료는 실험동물용 분말사료(제일사료주식회사)를 방사선 멸균(2.0Mrad)하여 자유섭취하게 하였다. 음수는 수도물을 여과한 후 자외선유수멸균기(Dynamics, M600, USA)로 멸균하여 자유섭취하게 하였다.

병리학적 검사

부검 : 랫드는 부검전 1일간 절식시킨 후 에테르 마취하여 방혈한 다음 한국화학연구소 스크리닝-안전성연구센터의 SOP(standard operating procedure)에 따라 부검하여 채취한 안구를 Bouin용액에 고정하였다.

광학현미경 검사 : 고정된 안구는 SOP에 따라 조직 절편을 취하고, 파라핀 포매하여 조직표본을 만들어 조직학적 관찰을 실시하였다. H-E 염색과 호르몬 함유에 대한 Gomori's 염색, 철과립에 대한 Prussian blue 염색, 멜라닌과립에 대한 Masson-Fontana's 염색 등 특수 염색을 실시하였으며, ABC(Vector Lab. Burlingame, CA)법을 이용하여 S-100 protein(BioGenex, San Ramon, CA. 1:200), Desmin(DAKO, Carpinteria, CA. 1:200), Vimentin(BioGenex, San Ramon, CA. 1:200), Collagen(BioGenex, San Ramon, CA. 1:200), HMB-45 (BioGenex, San Ramon, CA. 1:100) 항체로 면역조직화학적 염색을 실시하였다. 2차항체는 Goat anti-rabbit labeled with 5nm gold colloid(GARG5 Jansen Life Sciences, Piscataway, NJ)를 사용하였다.

투과전자현미경 검사 : 고정된 종괴는 각급 ethyl alcohol과 prophylen oxide로 탈수시켜 epoxy resin에 포매하여 40-80nm로 초박절하였다. 초박절편은 copper grid에 부착시켜 uranyl acetate와 lead citrate로 이중 염색하여 투과전자현미경(CM 12 Philips)으로 관찰하였다.

결 과

2년동안 수행된 발암성시험에 사용된 SD랫드 암수 각각 200마리를 부검한 결과 암컷 2마리의 안구에서 종괴가 관찰되었다. 1번례는 저농도투여군에서 2번례는 중간농도투여군에서 관찰되었으며, 두 례 모두 편측성으로 나타났다.

육안적 소견 : 1번례의 종괴는 크기가 2×1mm 가량이었으며, 회황색의 색조를 띠었고 안구 돌출과 각막 혼탁 소견이 보였다. 2번례의 종괴는 안구가 암적색을 띠었으며, 크기는 5×3mm 가량이었다.

병리조직학적 소견 : 1번례의 종괴는 전반적으로 타원형으로 종대되어 안구앞방을 대부분 채우고 각막의 Descemet's membrane과 밀착하였다(Figs 1,2). 섬모체 주위의 조직도 종양세포의 침투로 변형되었다. 각막의 상피층은 대부분 괴사되어 소실되었고 일부에서는 증식되어 경도의 각화를 나타내었으며, 상피세포 사이로 소수의 호중구의 침윤이 관찰되었다. 각막의 고유층은 대부분 비후되었으며, 혈관신생(neovascularization), 섬유세포의 증식이 현저하였다. 각막에 접한 부위나 각막이 탈락된 부위에 인접한 부위에는 호중구의 침윤이 미만성으로 관찰되었다. 각막의 한부위에서는 종양세포가 Descemet's membrane의 한 부위를 파괴하고 각막 고유층으로 침투하는 것을 관찰할 수 있었다(Fig 3). 안구방수에는 종양세포와 괴사된 조직들이 관찰되었다. 망막은 심한 변성과 위축을, 수정체는 심한 변성과 괴사를 나타내었다. 종양조직은 서로 치밀하게 밀집된 방추형 세포들이 소용돌이치는 모양(whorled pattern)의 배열상을 보였으며, 부분적으로 평행한 배열양상을 나타내기도 하였다(Fig 4). 종양조직은 혈관이 잘 발달되었으며, 종종 혈관을 중심으로 일정하게 정렬되어 나타나기도 하였다. 또한 혈관 주위에서 황갈색 과립을 함유한 거대세포가 많이 관찰되었다. 종양세포의 핵은 방추형으로 핵소체의 구별이 어려웠으며, 세포질은 적었고 경계는 매우 불명료하였다. 유사분열상은 종종 관찰되었다. 2번례의 종양조직은 안구앞방의 대부분을 차지하고 있었다. 안구앞방은 유출된 적혈구로 가득 차 있었다. 각막의 상피세포는 염증반응과 상피세포증식 및 각화소견이 관찰되었다. 각막은 대부분 정상구조였으나 섬모체 부근에서 종양세포들이 각막의 Descemet's membrane을 뚫고 고유층까지 침투하였다. 종양조직은 괴사부위가 부분적으로 관찰되었다. 종양주위의 변화로서 안검의 염증소견이 관찰되었으며 다른 중요한 변화는 없었다. 두 례 모두 다른 장기로의 전이는 관찰되지

않았다. 특수염색 결과 2례 모두 호은섬유를 염색하기 위한 Gomori's 염색과 철과립을 염색하기 위한 Prussian blue 염색에 양성반응을 보였으며, 멜라닌과립을 염색하기 위한 Masson-Fontana's 염색에는 음성반응을 보였다(Table 1). 면역조직화학적염색에서 S-100 protein, vimentin 항체에 양성반응을 보였으며, desmin, collagen, HMB-45 항체에는 음성반응을 보였다(Table 1). 전자현미경적 관찰은 실시하였으나 조직의 보존상태불량으로 원하는 결과를 얻지 못하였다.

Table 1. Results of special stains

Stained	Results
S-100 protein	+
Desmin	-
Vimentin	+
Collagen	-
HMB-45	-
Melanin	-
Iron	+
Argyrophil fiber	+

고 찰

본 2례의 종양은 저농도투여군과 중간농도투여군에서 관찰되었으나 발생률이 낮고 용량상관성이 없는 점으로 미루어 볼 때 시험물질투여와 관계없는 자연발생 종양으로 사료된다. 사람과 개의 흑색종은 세포의 형태에 따라 핵소체의 구별이 용이치 않는 spindle type A세포와 nuclear fold를 나타내고 명확한 핵소체를 가지는 spindle type B세포, 다형태성을 보이며 세포질이 풍부하고 핵소체가 명확한 커다란 핵을 가지는 epitheloid cell과 이들 세포의 혼합형으로 구분된다²². 그러나 랫드의 자연발생종양에서는 spindle type A세포가 나타났고 다른 세포가 관찰된 보고는 없었으며^{10,19,21}, 본 례에서도 spindle type A세포가 관찰되었다. 그러나 Albert et al²에 의하여 화학적으로 유발된 종양의 경우 종양세포는 Masson-Fontana's 염색에 의해 멜라닌 양성반응을 나타내었으며, 종양세포의 형태도 방추형세포형, 유사피세포형, 혼합형이 모두 관찰되었다. 사람에서 흑색종

의 예후는 종양세포의 형태, 발생위치, 크기, 공막이나 시신경으로의 침투정도, 유사분열정도, 색소침착정도, reticulin fiber의 양, 괴사정도, 혈관의 발달정도에 의해 판단된다¹². 개의 경우는 mitotic index가 중요한 종양 분류의 기준으로 430배 한 시야에 3개 이상의 유사분열상이 관찰되었을 경우 악성종양으로서 전이될 가능성이 높으며 2개 이하의 양성종양으로 분류하였다¹⁸. 본 레에서는 400배 한 시야에서 3개 이하의 유사분열상이 관찰되어 개에서의 악성종양에 대한 기준보다 적은 유사분열상이 관찰되었다. 랫드에서 분류기준이 자세히 언급된 보고는 없으나 사람과 개의 기준으로 볼 때 본 레에서는 비교적 적은 유사분열상이 나타난 것으로 보아 악성종양으로 진행될 가능성이 희박하다고 여겨지나 Descemet's membrane을 뚫고 침투하는 악성종양의 특성을 보이고 있어 판단하기 어렵다.

안구의 amelanotic melanoma에 관한 보고는 1975년 Heywood⁷에 의해 SD 랫드 6,816마리에서 1례가 관찰되었다. 이 보고는 종양에 관한 자세한 정보를 남기지 않았고 또한 병리조직학적 방법에 대한 기술도 없었기 때문에 정확히 amelanotic melanoma라하기에는 어려운 점이 있다. 1978년 Magnussoj et al¹⁰은 SD 랫드 암수 각각 1,070마리와 1,790마리에서 5례, Wistar 랫드 암수 각각 1,760마리와 3,520마리에서 3례를 보고한 바 있다. 8례의 종양은 섬모체에서 발생하였으며 방추형의 세포로 구성되었다. 이 중 2례는 호은섬유에 양성 반응을 나타내어 amelanotic melanoma로 진단하였으며, 6례에서는 황갈색 파립을 관찰하고 이 파립을 멜라닌 파립으로 간주하여 melanotic melanoma로 진단하였다. 그러나 이 황갈색 파립을 가진 세포는 Prussian blue 염색에 의해 철파립을 함유한 대식세포로 증명되었으며²¹, 본 연구에서도 그것을 확인할 수 있었다. Yoshitomi와 Boorman²¹은 F344 랫드 암수 각각 60,000마리중 수컷 4마리, 암컷 1마리에서 종양을 관찰하여 육안적, 광학현미경적, 면역조직화학적 염색과 전자현미경에 의한 진단에 대한 자세한 정보를 제공하였다. 특히 전자현미경적 관찰에 의해 이 종양이 안구혈관층의 melanocyte로부터 유래하고 있는 충분한 증거를 제시하였다.

Amelanotic melanoma와 감별해야 할 안구의 spindle cell 종양은 평활근종(leiomyoma), 신경초종(schwannoma), 신경섬유종(neurofibroma)이 있다²¹. Amelanotic melanoma의 whorled pattern과 perivascular orientation은 진단에 중요한 지표가 된다²¹. 광학현미경적인 감별점으로서 평활근종은 간상 혹은 권

런형태의 spindle cell이 특징이다²¹. 신경초종은 Antony type A 또는 B의 배열상을 특징으로 나타내는데 Antony type A는 치밀하게 밀집된 방추형세포들이 palisading pattern 또는 fascicular pattern을 보이고 Verocay body를 관찰할 수 있으며 세포질이 풍부하다. Antony type B는 작은 원형의 세포가 드물게 배열되어 있고 cyst를 형성하는 것이 특징이며, nuclear-cytoplasm ratio가 높다²⁰. 본 레에서는 이러한 소견이 관찰되지 않았다. 신경섬유종은 사람에서 von Recklinghausen's neurofibromatosis의 일부로 안구에 발생하며 Schwann cell로 구성된 ovoid body가 특징이다. 신경섬유종이 랫드에 나타난 경우는 보고된 바 없다²¹(Table 2). 특수염색으로 amelanotic melanoma는 호은섬유염색에 양성반응을 보이며 이는 진단의 유용한 수단이 된다¹⁰(Table 3). 면역조직화학적 염색으로 melanoma는 S-100 protein, vimentin, HMB-45 항체에 양성반응을 보이며, desmin에는 음성, collagen에는 음성반응 또는 미양성을 보인다^{12,13,17,19}(Table 4). 본 실험의 결과 근세포의 지표인 desmin에 음성반응을 보인 점으로 미루어 볼 때 평활근종과는 쉽게 구분될 수 있다. S-100 protein은 사람에서와 마찬가지로 안구의 흑색종에 양성반응을 보인다¹⁹. 그러나 신경초종과 신경섬유종에도 양성반응을 보이므로 확실한 진단의 수단이 될 수는 없지만 신경초종의 경우 그 반응이 다양하게 나타나며 음성반응을 나타내는 경우가 많으므로 진단에 도움을 줄 수 있다^{20,21}. Vimentin은 흑색종과 신경초종에 양성반응을 보이므로 두 종양의 감별에 이용될 수는 없으나 다른 종양과의 감별에 유용하다. HMB-45는 사람의 melanoma 진단에 매우 특이성이 높은 것으로 보고되고 있으나^{13,17} 본 레에서는 음성반응이 관찰되었다. 그 원인은 명확하지 않으나 조직의 보존상태가 좋지 않아 특이성이 저하된 결과일 것으로 판단된다. 또한 랫드에서 HMB-45의 특이성은 보고된 바 없어 이와 관련된 추가 실험이 필요하다고 사료된다. Amelanotic melanoma의 진단은 전자현미경에 의한 세포질내 premelanosome의 증명이 가장 유용한 수단이다²¹. 그러나 본레는 조직의 보존상태가 좋지 않아 아쉽게도 premelanosome의 증명은 성공하지 못하였다. 그러나 이상의 결과를 종합하여 볼 때 amelanotic melanoma로 진단하는데 별 무리가 없을 것으로 사료되며, 종양의 유래는 섬모체나 홍채일 것으로 판단된다.

Table 2. Microscopic differential aspect of spindle cell tumors

Amelanotic melanoma	Intraocular schwannoma	Leiomyoma
<ul style="list-style-type: none"> • whorled pattern sometimes with perivascular orientation 	<ul style="list-style-type: none"> • nuclear palisading often with pseudorosette formation • verocay body • irregular shaped cystic areas 	<ul style="list-style-type: none"> • interlacing bands of smooth muscle cells • rod or cigar shape • fibrillar cytoplasm • aggregated chromatin near the nuclear membrane

Table 3. Special histochemical differential aspect of spindle cell tumors

	Amelanotic melanoma	Intraocular schwannoma	Leiomyoma
Melanin	-	-	-
Argyrophil fiber	+	±	-
Muscle fiber	-	-	+

Table 4. Immunohistochemical differential aspect of spindle cell tumors

	Amelanotic melanoma	Intraocular schwannoma	Leiomyoma
S-100 Protein	+	variable	-
Desmin/Actin	-	-	+
Vimentin	+	+	variable
Collagen	±	+	+
HMB-45	+	-	-

결 론

1. 한국화학연구소 스크리닝-안전성 연구센터에서 수행된 발암성시험에 이용된 SD랫드 암수 각 200마리씩 400마리에서 안구의 amelanotic melanoma가 암컷에서 2례 관찰되었다.

2. 두 레의 종양은 발생률이 낮은 점, 시험물질의 용량상관성이 없는 점으로 미루어 볼 때 시험 물질의 투

여와 관련없이 자연적으로 발생한 것으로 사료된다.

3. 육안적으로 회황색의 결절로 나타났으며, 홍채 또는 섬모체에서 유래하였다.

4. 조직학적으로 방추형 세포들이 특징적인 소용돌이모양의 배열상을 보였고, 유사분열상은 드물게 관찰되었다.

5. 멜라닌과립염색에 음성반응을 보였고 호은섬유염색에 양성반응을 보였으며, S-100 protein, vimentin항

체를 이용한 면역조직화학적 염색에 대해 양성 반응을 보였고, desmin, HMB-45항체에 대해서는 음성반응을 보였다.

6. 두 레의 종양은 육안적, 조직학적, 면역조직화학적 염색결과에 대한 관찰을 바탕으로 amelanotic melanoma로 진단하였다.

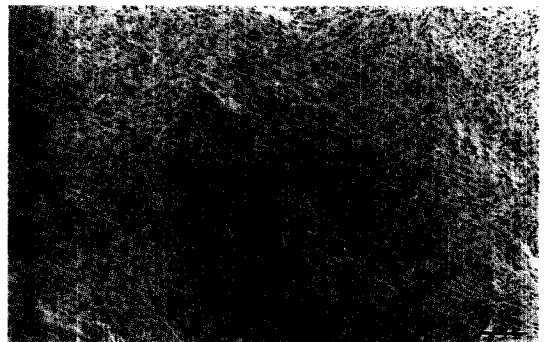
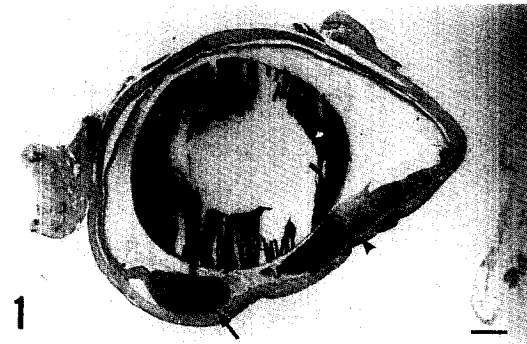
Legends for figures

Fig 1. Ires are elongated and enlarged(arrow). Neoplastic nodules invade the Descemet's membrane(arrow head), Bar=0.6mm, photograph from sample 1.

Fig 2. High magnification of Fig 1. Iris is elongated and enlarged. Bar=200 μ m.

Fig 3. Neoplastic cells invade the stroma of the cornea through the Descemet's membranc(arrow head).Bar=100 μ m, photograph from sample 1.

Fig 4. Neoplastic spindle cells show whorled pattern. Bar=100 μ m, photograph from sample 1.



참고 문헌

1. Albert DM, Shaddock JA, Liu HS, et al. Animal model for the study of uveal melanoma. *Int Ophthalmol Clin* 1980; 20: 143-160.
2. Albert DM, Gonder JR, Papale J, et al. Induction of ocular neoplasms in Fischer rats by intraocular injection of nickel subsulfide. *Invest Ophthalmol Visual Sci* 1982; 22: 768-782.
3. Bellhorn RW, Henkind P. Intraocular malignant melanoma in domestic cats. *J Small Anim Pract* 1970; 10: 631-637.
4. Cordy DR. Tumors of the nervous system and eye. In: Moulton JE, ed. *Tumors in domestic animals*. 3th ed. University California Press, 1990; 654-665.
5. Diters RW, Dubielzig GD, Aguirre GD, et al. Primary ocular melanoma in dogs. *Vet Pathol* 1983; 20: 379-395.
6. Dowling JE, Gibbons IR. The fine structure of the pigment epithelium in the albino rat. *J Cell Bio* 1962; 14: 459-474.
7. Heywood R. Glaucoma in the rat. *Brit Vet J* 1975; 131: 213-221.
8. Wilcock BP. The eye and ear. In: Jubb KVF, Kennedy PC, Palmer N, ed. *Pathology of domestic animals*. 4th ed. CA: Academic press, 1993; 441-529.
9. Kendrey G, Roe FJC. Melanotic lesions of the eye in August Hooded rats induced by urethane or N-hydroxyurethane given during the neonatal period : A histopathological study. *J Nat Cancer Inst* 1969; 43: 749-762.
10. Magnusson G, Majeed S, Offer JM. Intraocular melanoma in the rat. *Lab Anim* 1978; 12: 249-252.
11. Matsusaka T. Cytoarchitecture of choroidal melanocytes. *Exp Eye Res* 1982; 35: 461-469.
12. Miller MV, Herdson PB, Hitchcock GC. Malignant melanoma of the uveal tract - A review of the auckland experience. *Pathology* 1985; 17: 281-284.
13. Odonez NG, Xiaolong JI, Hickey RC. Comparison of HMB-45 monoclonal antibody and S-100 protein in the immunohistochemical diagnosis of melanoma. *Am J Clin Pathol* 1988; 90: 385-390.
14. Saunders LZ, Barron CN. Primary pigmented intraocular tumors in animals. *Cancer Res* 1958; 18: 234-244.
15. Taradach C, Greaves P. Spontaneous eye lesions in laboratory animals : Incidence in relation to age. *CRC Crit Rev Toxicol* 1983; 12: 121-147.
16. Carton WW, Render JA. Eye and ear. In: Tomson RG, ed. *Special veterinary pathology*, Tronto, Philadelphia: B C Decker Inc, 1988; 565-608.
17. Walts AW, Said JW, Shintaku IP. Cytodiagnosis of malignant melanoma: Immunoperoxidase staining with HMB-45 antibody as an aid to diagnosis. *Am J Clin Pathol* 1988; 90: 77-80.
18. Wilcock BP, Peiffer Jr RL. Morphology and behavior of primary ocular melanomas in 91 dogs. *Vet Pathol* 1986; 23: 418-424.
19. Yoshitomi K, Boorman GA. The eye and associated gland. In: Boorman GA, Eustis SL, et al. ed. *Pathology of the Fischer rat*. New York: Academic Press, 1990; 239-259.
20. Yoshitomi K, Boorman GA. Intraocular and orbital malignant schwannomas in F344 rats. *Vet Pathol* 1991; 28: 457-466.
21. Yoshitomi K, Boorman GA. Spontaneous amelanotic melanomas of the uveal tract in F344 rats. *Vet Pathol* 1991; 28: 403-409.
22. Callender GR. Malignant melanotic tumors of the eye: a study of histological types in 111 cases. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1936; 36: 428-439.