

---

ATTI ACCADEMIA NAZIONALE DEI LINCEI  
CLASSE SCIENZE FISICHE MATEMATICHE NATURALI

# RENDICONTI

---

CESARE MALTONI, GIUSEPPE LEFEMINE

## Le potenzialità dei saggi sperimentali nella predizione dei rischi oncogeni ambientali. Un esempio: il cloruro di vinile

*Atti della Accademia Nazionale dei Lincei. Classe di Scienze Fisiche,  
Matematiche e Naturali. Rendiconti, Serie 8, Vol. 56 (1974), n.3, p. 412-422.*  
Accademia Nazionale dei Lincei

<[http://www.bdim.eu/item?id=RLINA\\_1974\\_8\\_56\\_3\\_412\\_0](http://www.bdim.eu/item?id=RLINA_1974_8_56_3_412_0)>

L'utilizzo e la stampa di questo documento digitale è consentito liberamente per motivi di ricerca e studio. Non è consentito l'utilizzo dello stesso per motivi commerciali. Tutte le copie di questo documento devono riportare questo avvertimento.

---

*Articolo digitalizzato nel quadro del programma  
bdim (Biblioteca Digitale Italiana di Matematica)  
SIMAI & UMI*

<http://www.bdim.eu/>

**Oncologia.** — *Le potenzialità dei saggi sperimentali nella previsione dei rischi oncogeni ambientali. Un esempio: il cloruro di vinile.* Nota di CESARE MALTONI e GIUSEPPE LEFEMINE, presentata (\*) dal Socio G. FAVILLI.

SUMMARY. — A wide project of correlated and integrated experiments, performed for testing the carcinogenic potentialities of vinyl chloride (VC) (a monomer of high industrial importance), is presented.

The results showed that VC induces Zymbal's gland carcinomas, nephroblastomas, and hepatic and extra-hepatic angiosarcomas, in rats, and pulmonary tumours, mammary carcinomas and liver angiosarcomas, in mice.

The experimental data have oriented the clinical observations and the epidemiological investigations, which have recently led to the detection of the early cases of liver angiosarcomas among exposed workers in the U.S.A. and in the U.K.

The experimental carcinogenicity bio-assays of VC should be considered therefore highly predictive. They represent a convincing example for developing experimental testing for all new industrial compounds, and for the ones already widespread, but of whose biological effects we are still ignorant.

In queste ultime decadi il numero e la quantità di agenti oncogeni prodotti e diffusi nell'ambiente di lavoro sono aumentati e vanno aumentando in maniera preoccupante. Dalle fabbriche gli agenti oncogeni vengono immessi nell'ambiente generale diventando in tal modo un problema ecologico.

Quale conseguenza di questa situazione viene registrato un aumento dei tumori professionali e da agenti esogeni ambientali in senso lato.

La maggior parte degli agenti oncogeni presenti nell'ambiente dell'uomo sono stati identificati sulla base di studi epidemiologici retrospettivi.

*La prova epidemiologica dovrebbe essere evitata. Andrebbero invece eseguiti per tutti gli agenti di nuova produzione ed uso sistematici saggi sperimentali per predire le loro eventuali potenzialità oncogene.*

Tali saggi non vengono tuttavia eseguiti in genere in maniera sistematica, essenzialmente per due ragioni. La prima consiste nella mancanza di una normativa. La seconda nel fatto che, poiché spesso il disegno e la conduzione degli esperimenti non sono adeguati e pertanto le loro risultanze non estrapolabili all'uomo, attorno ad essi si è creato un certo scetticismo.

A nostro avviso invece il saggio sperimentale, se correttamente impostato e attuato, ha un alto valore predittivo.

Ne è un esempio quello che qui vi riferiamo. A nostra conoscenza è la prima volta che mediante un saggio sperimentale vengono previsti con assoluta precisione il rischio oncogeno, l'entità del rischio e i substrati bersaglio.

(\*) Nella seduta del 9 marzo 1974.

Le presenti indagini si riferiscono a saggi di cancerogenicità del cloruro di vinile (CV).

Questo monomero è di grande importanza industriale. Esso è usato nella produzione di cloruro di polivinile (CPV), come copolimero nella produzione di saran e di altre plastiche, come solvente e come intermedio chimico. Per un breve periodo è stato impiegato anche in anestesologia. Il CV è prodotto nella quantità di circa 12.000.000 di tonnellate all'anno.

Vanno incontro a rischio di essere esposti a questo prodotto:

- 1) gli operai addetti alla produzione di CPV e di altre resine di cui è costituente, alla produzione di CV e alla utilizzazione industriale di CV per altri scopi;
- 2) gli operai che utilizzano il CPV;
- 3) gli abitanti di zone circostanti le fabbriche in cui viene prodotto CV e CPV; e
- 4) se pure in misura minore, coloro che utilizzano o vengono a contatto con plastiche a base di CV o con materiali in esse contenuti.

Il progetto di saggiare il potenziale oncogeno del CV fece seguito ai risultati preliminari del lavoro pionieristico del prof. Viola, presentato al X Congresso Internazionale sul Cancro (Houston, 1970) e che fu in seguito pubblicato su «Cancer Research» nel 1971 (Viola *e coll.*, 1971).

I risultati del prof. Viola indicavano che l'esposizione a 30.000 ppm di CV, 4 ore al giorno, 5 giorni la settimana, per 10 mesi, produceva tumori nel ratto. Nell'interpretazione del prof. Viola questi tumori originavano dalla cute, dal polmone e dalle ossa.

Immediatamente dopo il resoconto di Houston entrammo in contatto con il prof. Viola, che gentilmente mise a nostra disposizione le sezioni istologiche dei suoi tumori e il suo resoconto in estenso, ancora in pubblicazione.

Sulla base di questo materiale noi raggiungemmo le seguenti conclusioni:

- 1) nelle condizioni sperimentali del prof. Viola il CV mostrava chiaramente un effetto cancerogeno sul ratto;
- 2) 30.000 ppm di CV erano una dose estremamente alta;
- 3) i tumori descritti come cutanei originavano dalle ghiandole di Zymbal, che sono sensibili ad un largo spettro di agenti cancerogeni (2-acetilaminofluorene, benzidina, idrocarburi policiclici, aminostilbene, uretano, ecc.);
- 4) i tumori descritti come polmonari erano in realtà metastasi da carcinomi delle ghiandole di Zymbal; le localizzazioni neoplastiche polmonari erano osservate tutte in animali portatori di tumori delle ghiandole di Zymbal ed erano in tutto e per tutto simili a questi tumori.

Si impose pertanto l'urgenza di ricerche sistematiche per chiarire ulteriormente il tipo e il grado di effetto cancerogeno del CV con particolare riguardo a quei fattori sperimentali, correlati con l'esposizione, quali la via di somministrazione, la concentrazione, la durata, ecc., che possono dare più dirette indicazioni circa il rischio delle condizioni dell'ambiente professionale.

TABELLA  
Piano degli esperimenti

N. DEGLI ESPERIMENTI	TRATTAMENTO		
	Via	Dosi di CV	Durata
BT1	Inalazione	10.000, 6.000, 2.500, 500, 250, 50 ppm. Controlli non trattati. Controlli trattati con 2.500 ppm di acetato di vinile (AV)	4h/d/ 5d/sett/ 52 sett.
BT2	Inalazione	200, 150, 100 ppm. Controlli non trattati.	4h/d/ 5d/sett./ 52 sett.
BT3	Inalazione	10.000, 6.000, 2.500, 500, 250, 50 ppm. Controlli non trattati.	4h/d/ 5d/sett./ 17 sett.
BT4	Inalazione	10.000, 6.000, 2.500, 500, 250, 50 ppm. Controlli non trattati	4h/d/ 5d/sett./ 30 sett.
BT5	Transplacentale	10.000, 6.000 ppm.	4h/d/ 7d/ (dal 12° al 18°d di gravidanza)
BT6	Inalazione	30.000 ppm.	4h/d/ 5d/sett./ 43 sett.
BT7	Inalazione	10.000, 6.000, 2.500, 500, 250, 50 ppm. Controlli non trattati.	4h/d/ 5d/sett./ 52 sett.
BT8	Inalazione	10.000, 6.000, 2.500, 500, 250, 50 ppm. Controlli non trattati	4h/d/ 5d/sett./ 30 sett.
BT9	Inalazione	50 ppm. Controlli non trattati.	4h/d/ 5d/sett./ 52 sett.
BT10	Inalazione	10.000, 6.000 ppm. Controlli non trattati.	4h/d/ 5d/sett./ 5 sett.; 4h/d/ 1d/sett./ 25 sett.; 1h/d/ 4d/sett./ 25 sett.;
BT11	Ingestione	16,6 mg; 3,32 mg; 50 mg/kg peso corpo- reo in olio di oliva. Controlli: olio di oliva	1/d/ 5d/sett./ 52 sett.
BT12	Iniezione intra- peritoneale	4,25 mg in 1,0 cc di olio di oliva. Controlli: 1,0 cc di olio di oliva.	4, 3, 2 volte ogni due mesi e 1 volta
BT13	Iniezione sottocu- tanea	4,25 mg in 1,0 cc di olio di oliva. Controlli: 1,0 cc di olio di oliva.	1 iniezione
BT14	Inalazione	10.000, 6.000 ppm.	4h/d/ 5d/sett./ 5 sett.

I  
all'1° marzo 1974

ANIMALI							DURATA DEGLI ESPERIMENTI ALLA DATA PRESENTE (in settimane)
Specie	Ceppo	Età (settimane)	N.				
			♀	♂	Totale	Per gruppo	
Ratto	Sprague-Dawley	13	268	309	577	64-96	130
Ratto	Sprague-Dawley	13	280	265	545	120-185	34
Ratto	Sprague-Dawley	21	262	288	550	60-190	59
Topo	Swiss	11	250	260	510	60-150	34
Ratto	Sprague-Dawley	19 (fattrici) Embrioni di 12 giorni	110	36	146	30-54	68
Ratto	Sprague-Dawley	17	30	30	60	60	34
Ratto	Wistar	11	—	220	220	30-40	34
Criceto	Dorato	11	—	268	268	32-70	21
Ratto	Sprague-Dawley	11	200	200	400	300 (t) 100 (c)	6
Ratto	Sprague-Dawley	11	420	420	840	120	6
Ratto	Sprague-Dawley	13	160	160	320	80	6
Ratto	Sprague-Dawley	13	150	150	300	60	6
Ratto	Sprague-Dawley	21	80	70	150	75	6
Ratto	Sprague-Dawley	Neonati	45	44	89	43-46	2

A questo proposito, poiché l'Istituto di Oncologia ed il Centro Tumori di Bologna sono particolarmente specializzati in studi di prevenzione e controllo dei tumori, la Montedison, la maggiore produttrice italiana di CV, si è orientata a potenziare il nostro programma di saggi sugli effetti biologici del CV. Alla Montedison si sono in seguito unite la ICI (Gran Bretagna), la Solvay (Belgio) e la Rhone-Progil (Francia) (Gruppo Cooperativo Europeo per lo Studio degli Effetti Biologici del CV).

Prima di iniziare la fase operativa di questa ricerca è stato necessario preparare condizioni idonee per l'esposizione per via inalatoria.

Lo studio e la costruzione di un apparato per esposizione programmata e controllata ha richiesto alcuni mesi. Il controllo viene eseguito mediante gascromatografia. Un tale apparato rende possibile l'esposizione a concentrazioni variabili da 30.000 ppm a 50 ppm, e il trattamento simultaneo di 1200 roditori da esperimento. Essenzialmente l'apparato è costituito di acciaio inossidabile e cristallo.

Il CV è stato fornito dalla Montedison. Ciascuna fornitura è stata analizzata prima dell'uso per determinare le eventuali impurità: il CV da noi usato conteneva impurità di ordine trascurabile.

Gli esperimenti sono stati condotti principalmente su ratti del ceppo Sprague-Dawley; sono pure stati usati ratti Wistar, topi Swiss e criceti. Tutti gli animali eccetto i criceti sono stati allevati nel nostro Istituto per anni e qualunque sia stato il loro uso essi sono stati sottoposti a completa autopsia, per cui noi conosciamo la loro patologia spontanea corrente.

Sono stati iniziati in sequenza 14 esperimenti. Alcuni di essi sono stati programmati fin dall'inizio, altri invece sono stati ritenuti necessari in seguito, sulla base dei primi risultati sperimentali.

Il piano degli esperimenti alla data attuale è presentato nella Tabella I.

Essenzialmente abbiamo voluto verificare l'azione oncogena del CV, in relazione a vari fattori: vie di somministrazione, dosi, durata e ritmo dei trattamenti, specie a ceppo animale, ed età degli animali.

Inoltre abbiamo voluto saggiare l'eventuale possibilità d'azione trapiantabile del composto.

Tutti gli animali sono tenuti sotto osservazione fino a morte spontanea. Alla morte su ciascun animale viene eseguita una autopsia completa. Sono esaminati istologicamente di regola: le ghiandole di Zymbal, il grasso interscapolare, le ghiandole salivari, la lingua, i polmoni, il fegato, i reni, la milza, lo stomaco, diversi segmenti dell'intestino, la vescica, l'encefalo, le ossa delle zampe e ogni altro tessuto con lesioni patologiche. Tutti gli animali esposti alle dosi più alte (30.000 e 10.000 ppm) con o senza tumori vengono esaminati radiologicamente durante il trattamento e/o alla morte, per verificare l'insorgenza di eventuali lesioni acrosteolitiche.

Sono stati esaminati radiologicamente anche gli animali esposti a dosi più basse, quando portatori di tumori.

Nelle Tabelle II-VI vengono esposti i dati preliminari relativi agli esperimenti BT 1, BT 3, BT 6, BT 5, BT 4. Per quanto concerne gli altri esperimenti dobbiamo attendere ancora per avere risultati.

Da quanto presentato nelle Tabelle e dallo studio istologico emergono i seguenti punti:

1) il CV è oncogeno nelle condizioni sperimentali da noi saggiate: esso provoca carcinomi delle ghiandole di Zymbal (fig. 1), nefroblastomi (fig. 2) e angiosarcomi epatici (figg. 3, 4) e di altri tessuti ed organi (figg. 5, 6) nel ratto, e adenomi-adenocarcinomi polmonari, carcinomi mammari e angiosarcomi epatici nel topo;

TABELLA II  
*Esperimento BT1: Risultati sperimentali a 130 settimane*

GRUPPI E TRATTAMENTI	ANIMALI (RATTI SPRAGUE- DAWLEY)		ANIMALI CON TUMORI					Totale (O)
	Totale	Soprav- vissuti	Carcino- mi delle ghiandole di Zymbal (A)	Nefro- blastomi (B)	Angiosarcomi		Altri tipi e/o localiz- zazioni	
					Fegato (C)	Altre localiz- zazioni		
			N.	N.	N.	N.	N.	N.
I) AV 2.500 ppm	96	—	—	—	—	—	—	—
II) CV 10.000 ppm	69	—	16	4	7	—	6 (H)	25
III) CV 6.000 ppm	72	—	7	4	13	2 (D)	1 (I)	24
IV) CV 2.500 ppm	74	—	2	6	14	3 (E)	1 (L)	24
V) CV 500 ppm	67	—	3	4	7	2 (F)	1 (M)	16
VI) CV 250 ppm	67	1	—	6	4	2 (G)	2 (N)	12
VII) CV 50 ppm	64	3	—	—	—	—	—	—
VIII) Nessun tratta- mento . . . .	68	1	—	—	—	—	—	—
TOTALE . . . .	577	5	28	24	45	9	11	101

A) Metastasi al polmone. B) Metastasi al fegato e/o al polmone e alla milza. C) Metastasi al polmone. D) 1 angiosarcoma in angioma fibrosante sottocutaneo; 1 angiosarcoma ossificante auricolare. E) 2 angiosarcomi intraddominali (1 vicino alla milza, 1 vicino all'ovaio); 1 angiosarcoma ossificante laterocervicale. F) 1 angiosarcoma polmonare; 1 angiosarcoma dell'utero. G) 1 angiosarcoma intraddominale (vicino alla milza); 1 angiosarcoma ossificante intratoracico. H) 2 adenomi delle ghiandole di Zymbal; 1 neurilemmoma del padiglione auricolare; 2 carcinomi mammari; 1 cistoadenocarcinoma dell'ovaio. I) 1 carcinoma sebaceo della cute. L) 1 adenoma delle ghiandole di Zymbal. M) 1 epatoma a minima deviazione. N) 1 adenoma delle ghiandole di Zymbal; 1 carcinoma delle ghiandole salivari. O) Diversi animali con due o più tumori.

TABELLA III

*Esperimento BT3: Risultati sperimentali a 59 settimane* <sup>(1)</sup>

GRUPPI E TRATTAMENTI	ANIMALI (RATTI SPRAGUE- DAWLEY)		ANIMALI CON TUMORI					
	Totale	Soprav- vissuti	Carcino- mi delle ghiandole di Zymbal	Nefro- blastomi	Angiosarcomi		Altri tipi e/o localiz- zazioni	Totale (2)
					Fegato	Altre localiz- zazioni		
			N.	N.	N.	N.	N.	N.
I) CV 10.000 ppm	60	36	3 (11)	— (2)	— (2)	—	— (4)	3 (15)
II) CV 6.000 ppm	60	48	1 (3)	— (2)	— (3)	— (1)	—	1 (9)
III) CV 2.500 ppm	60	54	— (2)	— (1)	— (1)	—	— (1)	— (5)
IV) CV 500 ppm	60	56	— (1)	—	— (1)	—	—	— (2)
V) CV 250 ppm	60	44	—	—	— (1)	—	—	— (1)
VI) CV 50 ppm	60	50	—	—	—	—	—	—
VII) Nessun tratta- mento . . . . .	190	183	—	—	—	—	—	—
TOTALE . . . . .	550	471	4 (17)	— (5)	— (8)	— (1)	— (5)	4 (32)

(1) Tra parentesi viene indicato il numero di tumori riscontrati nell'esperimento BT<sub>1</sub>, dopo 59 settimane. (2) Alcuni animali con due tumori.

TABELLA IV

*Esperimento BT6: Risultati sperimentali a 34 settimane*

GRUPPI E TRATTAMENTI	ANIMALI (RATTI SPRAGUE- DAWLEY)		ANIMALI CON TUMORI					
	Totale	Soprav- vissuti	Carcino- mi delle ghiandole di Zymbal	Nefro- blastomi	Angiosarcomi		Altri tipi e/o localiz- zazioni	Totale
					Fegato	Altre localiz- zazioni		
			N.	N.	N.	N.	N.	N.
I) CV 30.000 ppm	60	60	2	—	—	—	—	—

TABELLA V

*Esperimento BT5: Risultati sperimentali a 68 settimane*

GRUPPI E TRATTAMENTI	ANIMALI (RATTI SPRAGUE- DAWLEY)		ANIMALI CON TUMORI					Totale N.
	Totale	Soprav- vissuti	Carcino- mi delle ghiandole di Zymbal	Nefro- blastomi	Angiosarcomi		Altri tipi e/o localiz- zazioni	
					Fegato	Altre localiz- zazioni (1)		
			N.	N.	N.	N.	N.	
I) CV 10.000 ppm Fattrici . . . . .	30	28	—	—	—	—	—	—
II) CV 6.000 ppm Fattrici . . . . .	30	28	—	—	—	—	—	—
III) CV 10.000 ppm Nati . . . . .	54	50	—	—	—	1	—	1
IV) CV 6.000 ppm Nati . . . . .	32	30	—	—	—	1	—	1
TOTALE . . . . .	146	136	—	—	—	2	—	2

(1) Sottocute.

- 2) esiste una relazione tra dose e risposta;
- 3) i nefroblastomi e i tumori delle ghiandole di Zymbal possono essere bilaterali;
- 4) gli angiosarcomi epatici sono policentrici;
- 5) in animali trattati, sia portatori di angiosarcomi o no, sono frequentemente presenti alterazioni vascolari diffuse a vari tessuti ed organi, consistenti in proliferazione endoteliale semplice, distipica e francamente atipica. L'azione oncogena sui vasi va ritenuta pertanto un effetto sistemico;
- 6) l'osservazione di tre angiosarcomi ossificanti suggerisce nuovi spunti per una diversa interpretazione patogenetica dell'acrosteeolisi in operai esposti all'azione del CV;
- 7) fino ad oggi nei ratti da noi trattati non abbiamo osservato lesioni acrosteeolitiche.

Carcinomi delle ghiandole di Zymbal, angiosarcomi epatici ed extraepatici, e nefroblastomi non sono mai stati osservati in animali non trattati della nostra linea di ratti Sprague-Dawley. I soli tre casi noti di carcinomi delle ghiandole di Zymbal, in ratti non trattati, furono riscontrati dal dott. Tannenbaum e coll. nel 1962; si trattava di ratti Sprague-Dawley.

TABELLA VI  
*Esperimento BT4: Risultati sperimentali a 34 settimane*

GRUPPI E TRATTAMENTI	ANIMALI (TOPI SWISS)						ANIMALI CON TUMORI				
	Trattati			Sopravvis- suti			Adenomi e adeno- carcinomi del polmone	Adeno- carcinomi della mam- mella (1)	Angio- sarcomi del fegato	Altri tipi e/o localiz- zazioni	Totale (4)
	♂	♀	Totale	♂	♀	Totale	N.	N.	N.	N.	N.
I) CV 10.000 ppm	30	30	60	8	18	26	12	5	—	3 (2)	13
II) CV 6.000 ppm	30	30	60	11	21	32	12	4	1	2 (3)	13
III) CV 2.500 ppm	30	30	60	13	24	37	6	2	—	—	6
IV) CV 500 ppm	30	30	60	14	26	40	8	1	2	—	9
V) CV 250 ppm	30	30	60	23	21	44	4	2	—	—	5
VI) CV 50 ppm	30	30	60	16	26	42	—	1	—	—	1
VII) Nessun tratta- mento . . . . .	80	70	150	61	61	122	—	—	—	—	—
TOTALE . . . . .	260	250	510	146	197	343	42	15	3	5	47

(1) Nelle femmine. (2) I carcinoma squamocellulare, I cheratoacantoma e I emangioma della cute. (3) I linfosarcoma timico, I carcinoma nasoparietale. (4) Diversi animali con due o più tumori.

A nostra conoscenza sul ratto non sono mai stati riportati nefroblastomi e angiosarcomi epatici spontanei.

I nefroblastomi non sono mai stati provocati sperimentalmente.

Angiosarcomi epatici sono stati indotti sperimentalmente nel ratto con dietilnitrosamina (Reuber e Lee, 1968; Hadjiolov, 1972).

Nel topo angiosarcomi epatici ed extraepatici sono stati indotti con *o*-aminoazotoluene (Andervont *e coll.*, 1942; Andervont, 1950) e con *p*-dimetilaminobenzene-1-azo-2-naftalene (Mulay e Saxén, 1953), e con altri agenti tra cui uretano, dietilnitrosamina, dimetilnitrosamina e dimetilidrazina.

Nel coniglio angiosarcomi sono stati provocati con thorotrast (Zeitlhofer e Speiser, 1954).

Nell'uomo gli angiosarcomi sono rari. Landells nel 1958, facendo il punto sulla situazione degli angiosarcomi descritti in letteratura, ne raccoglieva 117 casi, di cui solo 21 epatici. Essi però sembrano andare aumentando in questi ultimi tempi.

In letteratura sono stati riferiti nell'uomo, 1 caso di angiosarcoma epatico da infissione di radium (Ross, 1932) e numerosi casi di angiosarcomi epatici da thorotrast (MacMahon *e coll.*, 1947; Lüdin, 1953; Da Silva Horta *e coll.*, 1965) e da arsenico (Roth, 1957).

Non appena ci fu chiaro, circa 1 anno e mezzo fa, che il CV esplicava l'azione oncogena su riferita, ne demmo immediata comunicazione non solo alle Società del Gruppo Cooperativo Europeo, ma anche alle altre maggiori Società produttrici del mondo.

I nostri dati hanno orientato l'osservazione clinica e l'indagine epidemiologica.

Alla fine di dicembre del 1973 un operaio di una fabbrica americana di CPV veniva a morte per epatopatia.

L'autopsia rivelava trattarsi di angiosarcoma epatico.

L'indagine retrospettica condotta in queste ultime settimane ha portato al riscontro di 8 casi analoghi (7 degli USA e 1 in Gran Bretagna) di angiosarcomi epatici, che in passato o non erano stati correttamente diagnosticati o comunque non correlati con l'esposizione lavorativa (figg. 7, 8). Tale numero è destinato ad aumentare.

Negli USA e in Germania alcuni operai esposti al CV, con epatopatia sospetta, sono ora sottoposti a costante osservazione.

A conclusione vogliamo auspicare che saggi sperimentali di cancerogenicità diventino una regola prima che venga approvata l'immissione nell'ambiente di nuovi agenti, e che si lavori di più in tal senso e meno nella scolastica discussione (spesso occasione di Comitati e Congressi) sulla validità ed estrapolabilità all'uomo di risultanze sperimentali a cui mancano troppo spesso requisiti di base.

#### BIBLIOGRAFIA

- ANDERVONT H. B., GRADY H. G. and EDWARDS J. E., « J. nat. Cancer. Inst. », 3, 131 (1942).  
 ANDERVONT H. B., « J. nat. Cancer Inst. », 10, 927 (1950).  
 DA SILVA HORTA J., ABBAT J. D., CAYOLIA DA MOTTA L. and RORIZ M. L., « The Lancet », 201 (31 luglio 1965).  
 HADJILOV D., « Neoplasma », 19, 111 (1972).  
 LANDELLS J. W., In: RAVEN R. W., « Cancer », 2, 512 (1958).  
 LÜDIN M., « Schweiz. Z. allg. Path. », 16, 987 (1953).  
 MACMAHON M. E., MURPHY A. S. and BATES M. I., « Amer. J. Path. », 23, 585 (1947).  
 MULAY A. S. and SAXÉN E. A., « J. nat. Cancer Inst. », 13, 1259 (1953).  
 REUBER M. D. and LEE C. W., « J. nat. Cancer Inst. », 41, 1133 (1968).  
 ROSS J. M., « J. Path. Bach. », 35, 899 (1932).  
 ROTH F., « Z. Krebsforsch. », 61 (S), 468 (1957).  
 TANNENBAUM A., VESSELINOVITCH S. D., MALTONI C. and MITCHELL D. S., « Cancer Res. », 22, 1362 (1962).  
 VIOLA P. L., BIGOTTI A. and CAPUTO A., « Cancer Res. », 31, 516 (1971).  
 ZEITLHOFER J. and SPEISER P., « Z. Krebsforsch. », 60, 161 (1954).

## SPIEGAZIONE DELLE TAVOLE I-II

## TAVOLA I

- Fig. 1. - Carcinoma delle ghiandole di Zymbal, scarsamente differenziato, di tipo solido, in ratto esposto a CV. Ematossilina-Eosina.  $\times 125$ .
- Fig. 2. - Nefroblastoma, in ratto esposto a CV. Ematossilina-Eosina.  $\times 125$ .
- Fig. 3. - Angiosarcoma epatico in ratto esposto a CV. Ematossilina-Eosina.  $\times 125$ .
- Fig. 4. - Angiosarcoma epatico in ratto esposto a CV. Ematossilina-Eosina.  $\times 125$ .

## TAVOLA II

- Fig. 5. - Angiosarcoma ossificante laterocervicale in ratto esposto a CV. Ematossilina-Eosina.  $\times 125$ .
- Fig. 6. - Angiosarcoma ossificante laterocervicale in ratto esposto a CV. Ematossilina-Eosina.  $\times 315$ .
- Fig. 7. - Angiosarcoma epatico in operaio addetto alla produzione di CPV. Ematossilina-Eosina.  $\times 125$ .
- Fig. 8. - Angiosarcoma epatico in operaio addetto alla produzione di CPV. Ematossilina-Eosina.  $\times 125$ .



