



MANUFACTURING CHEMISTS ASSOCIATION

1825 CONNECTICUT AVENUE, N.W. WASHINGTON, D.C. 20009 (202) 483-6126

Copies for: RWG JDBu JJL LNV KLS (RLI CLW)
WRS DVP RGW (EAS REL)

CHEMICALS
RESEARCH

AUG 12 1974

August 9, 1974

*Note to FK: did not copy
Italian version.*

FK
WRBe
OCK
APL
WRS
LM

To: Technical Task Group on Vinyl Chloride Research

Subject: Translation of Maltoni's Report on Vinyl Chloride Research

Gentlemen:

Distributed herewith are copies of a (non-medical) translation of Dr. Maltoni's publication Le potenzialità dei saggi sperimentali nella predizione dei rischi oncogeni ambientali. Un esempio: il cloruro di vinile. We are indebted to NIOSH for having this translation prepared.

Sincerely,

Kenneth D. Johnson, Ph.D.
Secretary
Technical Task Group on
Vinyl Chloride Research

KDJ/mb

Enclosures

cc: Dr. D. P. Duffield
Mr. A. W. Barnes
Dr. Tiziano Garlanda

VVC 000006038

Tracor Jitco, Inc.

1300 East Gude Drive, Rockville, Maryland 20851

351

MALTONI, C. and G. LEFEMINE

The potential of experimental tests in predicting environmental oncogenic hazards. An example: vinyl chloride.

Accademia Nazionale dei Lincei: Rendiconti della Classe di Scienze Fisiche, Matematiche e Naturali, 56(3), Series III: 1-11, March 1974

The Potential of Experimental Tests in
Predicting Environmental Oncogenic Hazards
An Example: Vinyl Chloride

Cesare Maltoni and Giuseppe Lefemine

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 brought 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 potentiating experimental testing for all new industrial compounds, and for the ones already widespread, but on whose biological effects we are still ignorant.

In the past 10 years, the number and amount of oncogenic agents produced and scattered in the working environment have increased and continue to increase in a distressing way. These agents emitted by factories enter into the general environment and thus become an ecological problem.

As a result of this situation, an increase in occupational tumors and of external environmental agents in a broad sense is recorded.

Most oncogenic agents present in the human environment have been identified on the basis of retrospective epidemiological studies.

Epidemiological proof should be avoided. 1. For all new agents produced and used, systematic experimental tests should rather be carried out to predict their possible oncogenic potential.

However, such tests have generally not been carried out in a systematic way, mainly for two reasons. The first one is the absence of standards. The second one lies in the fact that the design and performance of tests are often not adequate, and, therefore, the results of such tests cannot be extrapolated to man; these tests have generated a certain amount of skepticism.

In our opinion, experimental tests, if correctly formulated and carried out, have a high predictive value.

An example of such tests are those reported here. To our knowledge, this is the first time that an oncogenic hazard, the importance of this hazard, and the target bases (foundations) can be predicted with absolute accuracy by means of an experimental test.

The present studies deal with carcinogenicity tests on vinyl chloride (VC). This monomer is of great industrial importance, and is used in the production of polyvinyl chloride (PVC), as a copolymer in the production of Saran and other plastics, as a solvent and a chemical intermediate product. For a short time, it has also been used in anesthesiology. The annual VC production is about 12 million tons.

Workers who risk exposure to this product are:

- 1) Workers engaged in production of PVC and other resins containing PVC, in the production of VC and in the industrial use of VC for other purposes.
- 2) Workers who use PVC.
- 3) Residents of areas adjacent to plants producing VC and PVC.
- 4) Although to a minor extent, those persons using or coming into contact with plastics based on VC or with VC-containing materials.

The project for testing the oncogenic potential of VC follows the preliminary results of the pioneering work done by Prof. Viola, presented at the 10th International Cancer Congress (Houston, 1970), later published in "Cancer Research in 1971, (Viola et. al., 1971).

The results obtained by Prof. Viola showed that exposure to 30,000 ppm VC for 10 months, 4 hours/day and 5 days/week induced tumors in rats. In the interpretation of Prof. Viola, these tumors originated from the skin, lungs, and bones.

Immediately after the Houston meeting, we contacted Prof. Viola, who graciously made available to us the histological sections of his tumors and his extensive report, which was still in the publishing stage at that time.

On the basis of this material, we reached the following conclusions:

- 1) Under the experimental conditions used by Prof. Viola, VC clearly showed a carcinogenic effect in rats.
- 2) The amount of 30,000 ppm VC is an extremely high dose.
- 3) The tumors described as cutaneous tumors originated from Zymbal glands, which are sensitive to a wide range of carcinogens, such as 2-acetylaminofluorene, benzidine, polycyclic hydrocarbons, aminostilbene, urethane, etc.

Tumors described as pulmonary tumors were actually metastases of Zymbal gland carcinomas; locations of pulmonary neoplasms were all noted in animals carrying Zymbal gland tumors and were entirely similar to these tumors.

However, there is an urgent need for systematic research to further clarify the type and degree of the carcinogenic effect of VC, particularly in regard to experimental factors correlated with exposure, such as the administration route, concentration, duration, etc., which can provide more direct indications on the hazards of conditions found in an occupational environment.

In this respect, the Institute of Oncology and the Bologna Tumor Center are particularly specialized in studies for the prevention and control of tumors, and the Montedison Co., the major Italian producer of VC, has been directed to strengthen our program of tests on the biological effects of VC. The Montedison was later joined by ICI (Great Britain), Solvay (Belgium), and Rhone-Progil (France) (Cooperative European Group for the Study of the Biological Effects of VC).

Prior to initiating the operational phase of this research, it was necessary to prepare suitable conditions for exposure by the inhalation route.

The study and the construction of an apparatus for the programmed and controlled exposure has required several months. Control is performed by means of gas chromatography. Such an apparatus allows exposure to concentrations ranging from 30,000 to 50 ppm, and the simultaneous treatment of 1200 test rodents. The apparatus consists mainly of stainless steel and crystal.

VC was provided by Montedison. Each VC batch was analyzed prior to use to determine any eventual impurities present; the VC used by us contained negligible amounts of impurities.

Tests were carried out mainly on Sprague-Dawley rats, but Wistar rats, Swiss mice, and hamsters were also used. All animals, except hamsters, were bred for years at our Institute, and whatever their use, they were subjected to a complete autopsy, and for this reason their current spontaneous pathology is known to us.

A consecutive series of 14 tests was initiated. Some of these tests were programmed from the beginning, while others were retained (held back) as necessary later, on the basis of the first experimental results.

The design of the tests at the present date is shown in Table I.

Essentially, we wanted to verify (check) the oncogenic action of VC in relation to various factors, such as the administration route, dosage, duration and rhythm (measure) of treatments, animal species, strain, and age. In addition, we wanted to test the eventual possibility of a transplacental action of the compound.

All animals were observed until their natural death, and a complete autopsy was performed on each dead animal. As a rule, the following organs and parts were examined histologically: Zymbal glands, interscapular fat, salivary glands, tongue, lungs, liver, kidneys, spleen, stomach, various segments of the intestines, bladder, encephalum (brain), leg bones, and every other tissue with pathological lesions. All animals exposed to higher doses (30,000 and 10,000 ppm), with or without tumors, were examined radiologically during treatment and/or at the time of death, to check the appearance of eventual acrosteolytic lesions.

Animals exposed to lower doses, when carrying tumors, were also examined radiologically.

Tables II-VI show preliminary data relating to test nos. BT1, BT3, BT6, BT5, and BT4. In regard to the other experiments, we must still wait to obtain any results.

From the data given in the tables and histological studies, the following points can be derived:

TAE I

(1) N. DEGLI ESPERIMENTI	(3) TRATTAMENTO		
	(2) Via	(4) Dosi di CV	(5) Durata
BT ₁	Inalazione (6)	10.000, 6.000, 2.500, 500, 250, 50 ppm. Controlli non trattati (7) Controlli trattati con 2.500 ppm di acetato di vinile (AV)	4h/d/ 5d/sett./ 52 sett. (8)
BT ₂	Inalazione	200, 150, 100 ppm. Controlli non trattati.	4h/d/ 5d/sett./ 52 sett.
BT ₃	Inalazione	10.000, 6.000, 2.500, 500, 250, 50 ppm. Controlli non trattati.	4h/d/ 5d/sett./ 17 sett.
BT ₄	Inalazione	10.000, 6.000, 2.500, 500, 250, 50 ppm. Controlli non trattati	4h/d/ 5d/sett./ 30 sett.
BT ₅	Transplacentale	10.000, 6.000 ppm.	4h/d/ 7d/ (dal 12° al 18° d di gravidanza) (9)
BT ₆	Inalazione	30.000 ppm.	4h/d/ 5d/sett./ 43 sett.
BT ₇	Inalazione	10.000, 6.000, 2.500, 500, 250, 50 ppm. Controlli non trattati.	4h/d/ 5d/sett./ 52 sett.
BT ₈	Inalazione	10.000, 6.000, 2.500, 500, 250, 50 ppm. Controlli non trattati	4h/d/ 5d/sett./ 30 sett.
BT ₉	Inalazione	50 ppm. Controlli non trattati.	4h/d/ 5d/sett./ 52 sett.
BT ₁₀	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.;
BT ₁₁	Ingestione	16,6 mg; 3,32 mg; 50 mg/kg peso corpo- reo in olio di oliva. Controlli: olio di oliva (12)	1/d/ 5d/sett./ 52 sett.
BT ₁₂	Iniezione intra- peritoneale (10)	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 (13)
BT ₁₃	Iniezione sottocu- tanea (11)	4,25 mg in 1,0 cc di olio di oliva. Controlli: 1,0 cc di olio di oliva.	1 iniezione
BT ₁₄	Inalazione	10.000, 6.000 ppm.	4h/d/ 5d/sett./ 5 sett.

1--Test No.

2--Route

3--Treatment

4--VC dosage

5--Duration

6--Inhalation

7--Untreated controls

8--Week

9--From 12 to 18th day of pregnancy

10--Intraperitoneal injection

11--Subcutaneous injection

12--Body weight in olive oil

13--4,3,2 times in every 2 months
and 1 time (?)

VVC 000006044

TABLE I (cont'd)

(1) ANIMALI							DURATA DEGLI ESPERIMENTI ALLA DATA PRESENTE (in settimane)	(6)
(2) Specie	(3) Ceppo	(4) Età (settimane)	Number			(5) Per gruppo		
			♀	♂	Totale			
Ratto (7)	Sprague-Dawley	13	268	309	577	64-96	130	
Ratto	Sprague-Dawley	13	280	265	545	65-120	34	
Ratto	Sprague-Dawley	21	262	288	550	60-190	59	
Topo (8)	Swiss	11	250	260	510	60-150	34	
Ratto	Sprague-Dawley	(10) 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 (9)	Dorato	11	—	268	268	32-70	21	
Ratto	Sprague-Dawley	11	200	200	400	300 (l) 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 (12)	—	—	89	43-46	2	

1--Animals

2--Species

3--Strain

4--Age (weeks)

5--Per group

6--Duration of tests up
to the present date
(in weeks)

7--Rat

8--Mouse

9--Hamster

10--Breeding females

11--12-day embryos

12--Newborn

TABLE II

Test No. BT1; Experimental Results After 130 Weeks

*ANIMALS
(SPRAGUE-DAWLEY RATS)*

Groups and E TRATTAMENTI <i>treatment</i>	ANIMALI (RATTI SPRAGUE- DAWLEY)		(1) ANIMALI CON TUMORI <i>Animals with tumors</i>					Totale (O)
	Totale	Survivors Soprav- vissuti	Carcino- mi delle ghiandole di Zymbal (A)	(2) Nefro- blastomi (B)	Angiosarcomi (3)		Altri tipi e/o localiz- zazioni (4)	
					(5) Fegato (C)	(6) Altre localiz- zazioni		
			N.	N.	N.	N.	N.	N.
<i>TA</i>								
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	—	—	—	—	—	—
<i>no treatment</i>								
TOTALE . . .	577	5	28	24	45	9	11	101

1--Zymbal gland carcinomas

2--Nephroblastomas

3--Angiosarcomas

4--Other types and/or locations

5--Liver

6--Other locations

A) Lung metastases

B) Metastases in liver and/or lungs and spleen

C) Lung metastases

D) 1 angiosarcoma in a fibrosating subcutaneous angioma;
1 auricular ossifying angiosarcomaE) 2 intra-abdominal angiosarcomas (1 near the spleen, 1
near the ovary); 1 laterocervical ossifying angiosarcoma.

F) 1 pulmonary angiosarcoma; 1 angiosarcoma of the uterus

G) 1 intra-abdominal angiosarcoma (near the spleen); 1 intra-
thoracic ossifying angiosarcoma.H) 2 adenomas of Zymbal glands; 1 neurileiomyoma of the auricular
pavillion (ear lap ?); 2 mammary carcinomas; 1 cystadenocarcinoma
of the ovary.

I) 1 sebaceous skin carcinoma

L) 1 Zymbal gland adenoma

M) 1 hepatoma with minimal deviation

N) 1 Zymbal gland adenoma; 1 salivary gland carcinoma

O) Various animals with 2 or more tumors

TABLE III

Test No. BT3; Experimental Results After 59 Weeks (1)
(same headings as in Table II)

GRUPPI E TRATTAMENTI	ANIMALI (RATTISPRAGUE- 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) ^{FC} CV 10.000 ppm	60	36	3 (11)	— (2)	— (2)	—	— (4)	3 (15)
II) ^{FC} CV 6.000 ppm	60	48	1 (3)	— (2)	— (3)	— (1)	—	1 (9)
III) ^{FC} CV 2.500 ppm	60	54	— (2)	— (1)	— (1)	—	— (1)	— (5)
IV) ^{FC} CV 500 ppm	60	56	— (1)	—	— (1)	—	—	— (2)
V) ^{FC} CV 250 ppm	60	44	—	—	— (1)	—	—	— (1)
VI) ^{FC} CV 50 ppm	60	50	—	—	—	—	—	—
VII) Nessun tratta- mento	190	183	—	—	—	—	—	—
TOTALE . . .	550	471	4 (17)	— (5)	— (8)	— (1)	— (5)	4 (32)

(1) The number of tumors found in test no. BT1, after 59 weeks, is shown in parentheses.

(2) Some animals with 2 tumors.

TABLE IV

Test No. BT6; Experimental Results After 34 Weeks
(same headings as in Table II)

GRUPPI E TRATTAMENTI	ANIMALI (RATTISPRAGUE- 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) ^{FC} CV 30.000 ppm	60	60	2	—	—	—	—	—

Test No. BT5; Experimental Results After 68 Weeks
(same headings as in Table II)

GRUPPI E TRATTAMENTI	ANIMALI (RATTI SPRAGUE- DAWLEY)		ANIMALI CON TUMORI					Totale
	Totale	Soprav- visuti	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>Breeding females</i> → I) CV 10.000 ppm Fattrici → II) CV 6.000 ppm Fattrici <i>newborn</i> → III) CV 10.000 ppm Nati → IV) CV 6.000 ppm Nati	30	28	—	—	—	—	—	—
	30	28	—	—	—	—	—	—
	54	50	—	—	—	1	—	1
	32	30	—	—	—	1	—	1
TOTALE	146	136	—	—	—	2	—	2

(1) Sottocute.

(1) Subcutaneous

- 1) VC has an oncogenic effect under the experimental conditions tested by us. It induces Zymbal gland carcinomas (Fig. 1), nephroblastomas (Fig. 2), and angiosarcomas of the liver (Figs. 3, 4) and of other tissues and organs (Figs. 5, 6) in the rat; in the mouse, it induces pulmonary adenomas and adenocarcinomas, mammary carcinomas, and hepatic angiosarcomas.
- 2) There is a relationship between dose and response.
- 3) Nephroblastomas and Zymbal gland tumors can be bilateral.
- 4) The hepatic angiosarcomas are polycentric.
- 5) In the animals treated, with or without angiosarcomas, diffuse vascular alterations in various tissues and organs are often present, consisting of a simple, distypical (untypical ?) and frankly atypical endothelial proliferation. The oncogenic action on the vessels is, therefore, considered as a systemic effect.

TABLE VI

Test No. BT4; Experimental Results After 34 Weeks

*ANIMALS
(SWISS MICE)*

<i>Groups and E TRATTAMENTI Treatment</i>	<i>ANIMALI (TOPP SWISS)</i>						<i>Animals with tumors ANIMALI CON TUMORI</i>				
	<i>Treated Trattati</i>			<i>Survivors Sopravvis- suti</i>			<i>1. Adenomi e adenocarcinomi del polmone</i>	<i>2. Adenocarcinomi della mam- mella (1)</i>	<i>3. Angio- sarcomi del fegato</i>	<i>4. Altri tipi e/o localiz- zazioni</i>	<i>Total (4)</i>
	♂	♀	Total	♂	♀	Total	N.	N.	N.	N.	N.
<i>VC</i>											
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 ⁽²⁾	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	—	—	—	—	—
<i>no treatment</i>											
TOTAL	260	250	510	146	197	343	42	15	3	5	47

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

- 1--Lung adenomas and adenocarcinomas
- 2--Mammary gland adenocarcinomas
- 3--Liver angiosarcomas
- 4--Other types and locations

- (1) in females
- (2) 1 squamous cell carcinoma, 1 keratoacanthoma and 1 skin hemangioma.
- (3) 1 thymus gland lymphosarcoma, 1 nasoparietal carcinoma.
- (4) various animals with 2 or more tumors.

- 6) The observation of three ossifying angiosarcomas suggests new hints (cues) for a different pathogenetic interpretation of the acroosteolysis found in workers exposed to the action of VC.
- 7) Up to the present time, we have not observed any acrosteolytic lesions in rats treated by us.

Carcinomas of Zymbal glands, hepatic and extrahepatic angiosarcomas and nephroblastomas have never been observed in untreated rats of our Sprague-Dawley line. The only three cases of Zymbal gland carcinomas noted in untreated rats were found by Dr. Tannenbaum et. al., in 1962; these animals were Sprague-Dawley rats.

To the best of our knowledge, spontaneous nephroblastomas and hepatic angiosarcomas have never been reported in rats. Nephroblastomas have never been induced experimentally.

Hepatic angiosarcomas have never been induced experimentally in rats with diethylnitrosamine (Reuber and Lec, 1968; Hadjiolov, 1972).

In mice, hepatic and extrahepatic angiosarcomas have been induced with O-aminoazotoluene (Andervont et. al., 1942; Andervont, 1950) and with p-dimethylaminobenzene-1-azo-2-naphthalene (Mullay and Saxen, 1953), and also with other agents, including urethane, diethylnitrosamine, dimethylnitrosamine, and dimethylhydrazine.

In the rabbit, angiosarcomas have been induced with Thorotrast (Zeithofer and Speiser, 1954).

In man, angiosarcomas are rare. In 1953, Landells, in summarizing the status of angiosarcomas described in the literature, collected 117 such cases, of which only 21 were hepatic angiosarcomas; there seems to be an increase in the number of such tumors in recent years.

In man, the literature has recorded one case of hepatic angiosarcoma induced by radium (Ross, 1932) and numerous cases of hepatic angiosarcomas induced by Thorotrast (Mac Mahon et. al., 1947; Ludin, 1953; Da Silva Motta et. al., 1965) and arsenic (Roth, 1957).

As soon as it became clear, about 1 1/2 years ago, that VC provides an explanation of the oncogenic effect described here, we have immediately communicated this fact to not only the Society of the European Cooperative Group, but also to other major producing companies in the world. Our data have provided a point of orientation (direction) for clinical observations and epidemiological studies.

At the end of December, 1973, a worker in an American VC plant died from a liver disease, an autopsy disclosed the presence of an hepatic angiosarcoma.

Retrospective studies performed during the past few weeks have disclosed 8 similar cases (7 in the USA and 1 in Great Britain) of hepatic angiosarcomas, which in the past either have not been correctly diagnosed or have not been correlated with occupational exposure (Figs. 7, 3). Such a number of cases will probably increase in the future.

In the USA and in Germany, some workers exposed to VC and suffering from a suspected liver disease, are now kept under constant observation.

In conclusion, we hope that experimental carcinogenicity tests will become a rule prior to the approved release into the ambient atmosphere of new agents, and that more work is done in that direction and less time is spent on scholarly discussions (which is often done at sessions of committees and congresses) concerning the validity and extrapolation to man of experimental results, for which basic requirements are often lacking.

PLATE I

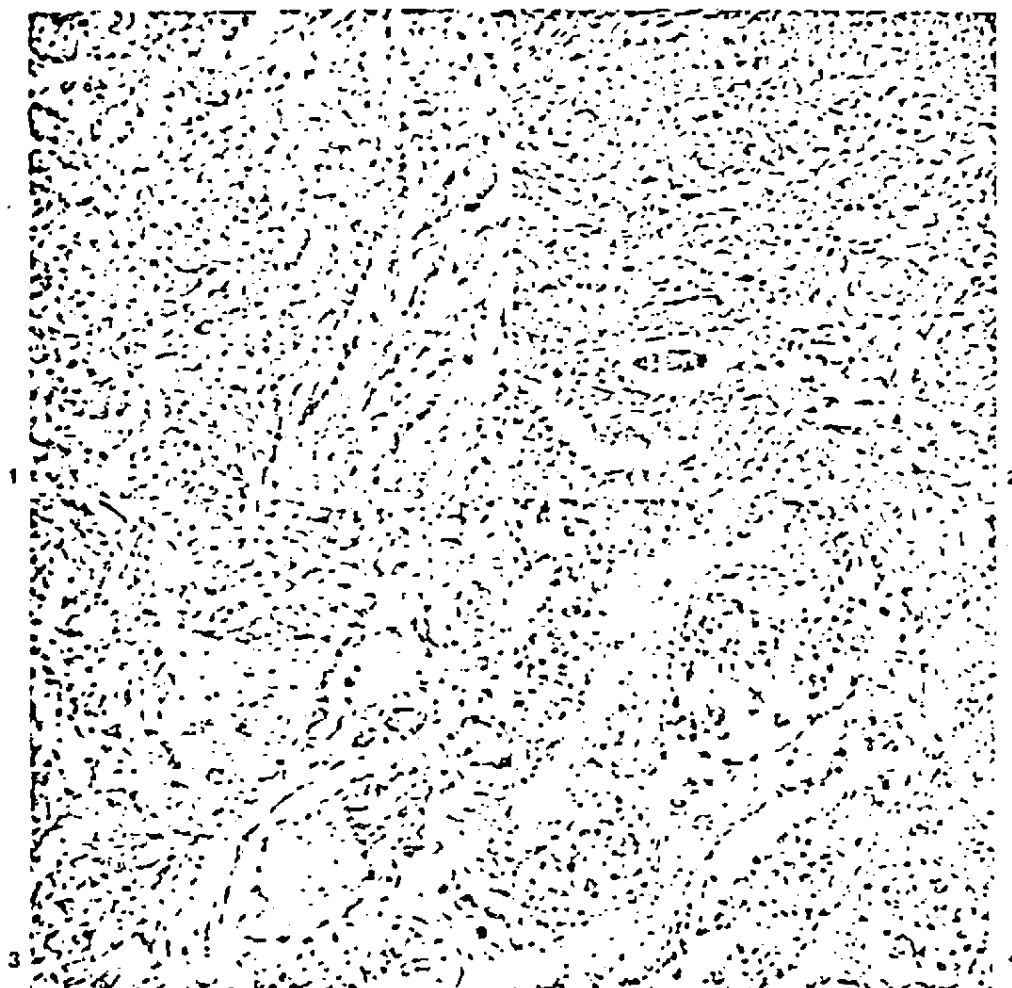


Figure 1--Carcinoma of Zymbal glands, scarcely (barely) differentiated, of the solid type, in a rat exposed to VC. Hematoxylin-eosin. X 125

Figure 2--Nephroblastoma in a rat exposed to VC. Hematoxylin-eosin. X 125

Figure 3--Hepatic angiosarcoma in a rat exposed to VC. Hematoxylin-eosin. X 125

Figure 4--Same as Figure 3.

PLATE II

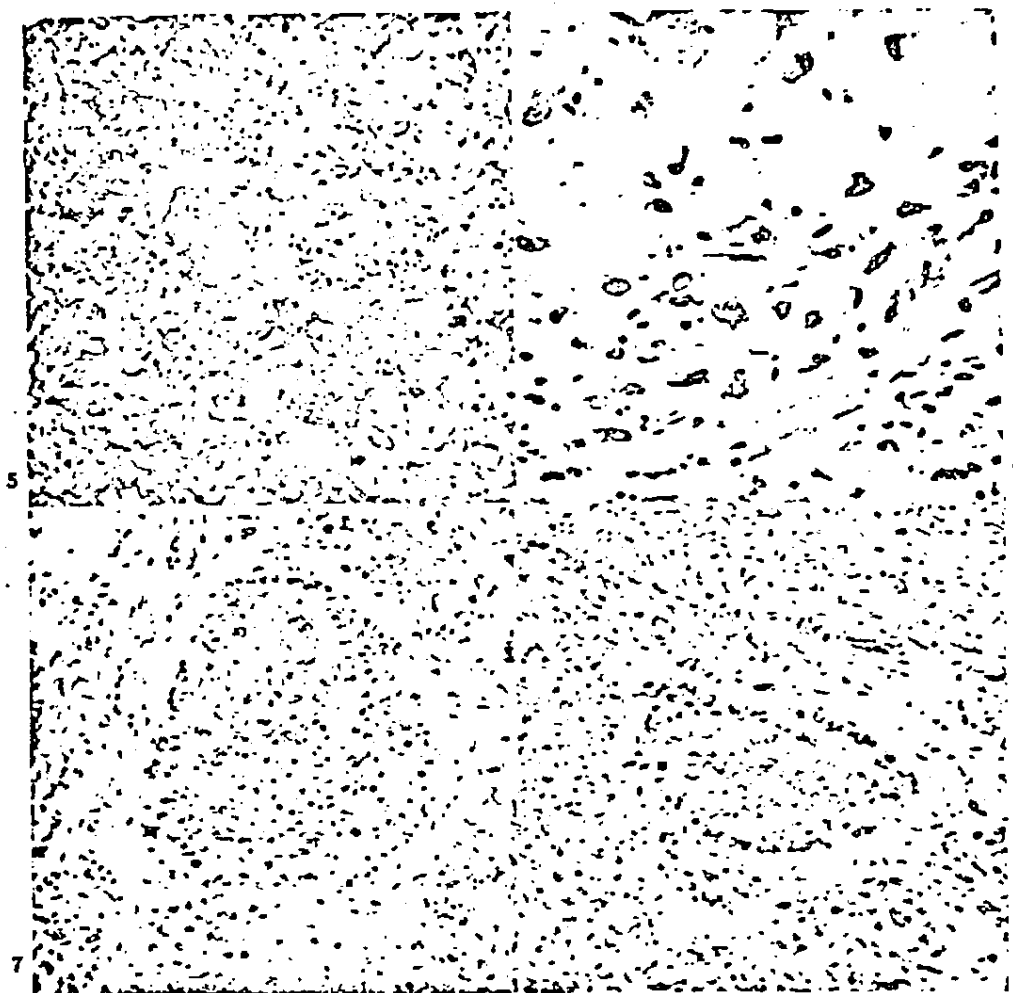


Figure 5--Laterocervical ossifying angiosarcoma in a rat exposed to VC. Hematoxylin-eosin. X 125

Figure 6--Same as Figure 5. X 315

Figure 7--Hepatic angiosarcoma in a worker engaged in PVC production. Hematoxylin-eosin. X 125

Figure 8--Same as Figure 7.

Bibliography

- 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., ABUAT J. D., CAYOLIA DA MOTTA L. and RORIZ M. L., • The Lancet •, 207 (31 luglio 1965).
 HADJIOLOV D., • Neoplasma •, 19, 111 (1972).
 LANDELLS J. W., in: RAVEN R. W., • Cancer •, 2, 512 (1958).
 LÜDIN M., • Schweiz. Z. allg. Path. •, 16, 687 (1953).
 MACMAHON M. E., MURPHY A. S. and BATES M. I., • Amer. J. Path. •, 23, 585 (1947).
 MCLAY A. S. and SAXEN E. A., • J. nat. Cancer Inst. •, 13, 1259 (1953).
 RECHER M. D. and LEC C. W., • J. nat. Cancer Inst. •, 41, 1133 (1968).
 ROSS J. M., • J. Path. Bact. •, 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).
 ZEITLHOFFER J. and SPEISER P., • Z. Krebsforsch. •, 60, 161 (1954).

ACCADEMIA NAZIONALE DEI LINCEI
RENDICONTI DELLA CLASSE
DI SCIENZE FISICHE, MATEMATICHE E NATURALI

CESARE MALTONI e GIUSEPPE LEFEMINE

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

Estratto dal fasc. 3, Serie VIII, vol. LVI - Marzo 1974

ROMA
ACCADEMIA NAZIONALE DEI LINCEI
1974

VVC 000006055

ACCADEMIA NAZIONALE DEI LINCEI

Estratto dai *Rendiconti della Classe di Scienze fisiche, matematiche e naturali*

Serie VIII, vol. LVI, fasc. 3 - Marzo 1974

Oncologia. — *Le potenzialità dei saggi sperimentali nella predizione 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 brought 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 potentiating experimental testing for all new industrial compounds, and for the ones already widespread, but on 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 nostro conoscenza è la prima volta che mediante un saggio sperimentale viene previsto 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 extenso, 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.

A qu
Bologna s
dei tumor
a potenzi
Montedis
e la Rhor
Effetti Bi

Prim
preparare

Lo si
e controll
cromatogr
zioni vari
roditori «
inossidabi

Il CV
zata prim
conteneva

Gli «
Sprague-I
gli animal
qualunque
per cui no

Sono
programm
sulla base

Il pi
Esser
in relazio
trattamen

Inolt
centare de
Tutti

Alla mort
esaminati
scapolare,
lo stomac
zampe e
alle dosi p
radiologic
genza di

Sono
basse, qu

VVC 000006057

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 trasplacentare 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.

VVC 000006058

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	65-120	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	—	—	89	43-46	2

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	Soprav- vissuti	Carcino- mi delle ghiandole di Zymbal (A)	Nefro- blastomi (B)	Angiosarcomi		Altri tipi e/o localiz- zazioni	Totale (O)
					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 ⁽¹⁾

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 BT1, 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	Soprav- vissuti	Carcino- mi delle ghiandole di Zymbal	Nefro- blastomi	Angiosarcomi		Altri tipi e/o localiz- zazioni (1)	Totale
					Fegato	Altre localiz- zazioni (1)		
			N.	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'acrostolisi in operai esposti all'azione del CV;
- 7) fino ad oggi nei ratti da noi trattati non abbiamo osservato lesioni acrostolitiche.

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 adenocarcinomi del polmone	Adenocarcinomi 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) 1 carcinoma squamocellulare, 1 cheratoacantoma e 1 emangioma della cute. (3) 1 linfossarcoma timico, 1 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 mai stati indotti sperimentalmente nel ratto con dietilnitrosamina (Reuber e Lec, 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., CAYOLLA DA MOTTA L. and RORIZ M. L., « The Lancet », 201 (31 luglio 1965).
 HADJIOLOV 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 LEC D. W., « J. nat. Cancer Inst. », 41, 1133 (1968).
 ROSS J. M., « J. Path. Bact. », 35, 899 (1932).
 ROTH F., « Z. Krebsforsch. », 61 (S), 468 (1957).
 TANNENBAUM A., VESSELYNOVITCH 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).
 ZEITLHOFFER J. and SPEISER P., « Z. Krebsforsch. », 60, 161 (1954).

1974

Acc. Lincei - Rend. d. Cl. di Sc. fis.,
nat. e nat. - Vol. LVI.

C. MALTONI e G. LEFEMINE - *Le potenzia-
lità dei saggi sperimentali, ecc.* - TAV. I.

osarcoma epatico
osarcomi epatici
va Horta e coll.,

il CV esplicava
azione non solo
e altre maggiori

lagine epidemio-

ca americana di

ane ha portato
gna) di angiosar-
diagnosticati o
). Tale numero

con epatopatia

ali di cancro-
immissione nel-
meno nella sco-
) sulla validità
ancano troppo

st. 2, 3, 131 (1942).

L., « The Lancet »,

3, 585 (1947).

», « Cancer Res. »,



VVC 000006066



Fig. 1. - Ca
in
Fig. 2. - N
Fig. 3. - A
Fig. 4. - A
Fig. 5. - A
E
Fig. 6. - A
I
Fig. 7. - A
I
Fig. 8. - A

C. MALTONI e G. LEFEMINE - *Le potenzia-
lità dei saggi sperimentali, ecc.* - TAV. II.

Acc. Lincei - Rend. d. Cl. di Sc. fis.,
mat. e nat. - Vol. LVI.

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. $\times 125$.