

Angiosarcoma epatico da pregressa esposizione a cloruro di vinile monomero: un case report

L. DI LORENZO, MARISA CORFIATI*, TERESA CATAACCHIO**

Dipartimento Interdisciplinare di Medicina, Università degli Studi di Bari, Bari, Italy

* Dipartimento di Medicina del Lavoro, INAIL, Area di ricerca ex ISPESL, Roma, Italy

** Specialista in Medicina Legale e delle Assicurazioni

KEY WORDS

Vinyl chloride; liver angiosarcoma; chemical industry

PAROLE CHIAVE

Cloruro di vinile; angiosarcoma epatico; industria chimica

SUMMARY

«**Liver angiosarcoma from past exposure to vinyl chloride: a case report.**». **Background:** *Experimental data and large occupational cohort studies in polyvinyl chloride (PVC) manufacturing plants have shown that vinyl chloride monomer (VCM) at high environmental concentrations, such as those measured in western chemical companies at least until the mid-1970's can cause liver angiosarcoma.* **Objective:** *To describe a recent, accurately diagnosed case of fatal liver angiosarcoma, for which it was possible to establish the causal relationship with past VCM exposure.* **Results:** *The deceased subject had been working as blue-collar for at least eleven years (1968-1979) in a PVC plant. VCM exposure was high on average and very high during autoclave cleaning, compared with VCM air measurements reported in those years at plants in Europe and the United States. The latency period was about 40 years. The duration of exposure, the cumulative exposure and the latency described were similar to those associated in the scientific literature with an excess risk for liver angiosarcoma.* **Conclusion:** *The Italian Workers' Compensation Authority (INAIL) has already acknowledged the occupational origin of this neoplastic disease with clear advantages for all parties concerned, not only in economical terms.*

RIASSUNTO

Introduzione: *Dati sperimentali e ampi studi occupazionali di coorte in impianti di produzione di policloruro di vinile (PVC), hanno evidenziato che il cloruro di vinile monomero (CVM) ad alte concentrazioni ambientali, come quelle misurate nelle industrie chimiche occidentali almeno fino alla metà degli anni '70, è in grado di causare l'angiosarcoma epatico.* **Scopo:** *Si presenta il caso di un soggetto recentemente deceduto per tale neoplasia, accuratamente diagnosticata, per cui è stato possibile dimostrare la relazione causale con la pregressa esposizione a CVM.* **Risultati:** *Il soggetto aveva infatti lavorato come operaio nel reparto polimerizzazione del CVM in un'azienda produttrice di PVC per almeno 11 anni (1968-1979). L'esposizione al CVM era elevata e, durante la pulizia delle*

Pervenuto il 5.1.2012 - Accettato il 27.3.2012

Corrispondenza: Luigi Di Lorenzo, Dipartimento Interdisciplinare di Medicina, Università degli Studi di Bari, presso Azienda Ospedaliero-Universitaria Consorziale Policlinico di Bari, piazza G. Cesare 11, 70124 Bari, Italy - Tel. 0805478220 -

E-mail: l.dilorenzo@medlav.uniba.it

autoclavi, molto elevata, con riferimento alle concentrazioni ambientali di CVM riscontrate in quegli anni nelle principali aziende italiane, europee e statunitensi. La latenza è stata di circa 40 anni. La durata dell'esposizione, l'esposizione cumulativa a CVM e la latenza evidenziate sono risultate sovrapponibili a quelle che la letteratura scientifica ha associato ad un eccesso di rischio di angiosarcoma epatico. **Conclusioni:** L'INAIL già in sede amministrativa ha riconosciuto l'origine professionale di questa neoplasia, con evidente risparmio di energie non solo economiche per le parti interessate.

INTRODUZIONE

Il cloruro di vinile monomero (CVM) è un gas sintetico, incolore a temperatura ambiente, molto utilizzato nell'industria della plastica, prevalentemente per la produzione di policloruro di vinile (PVC) (31). I lavoratori esposti lo assorbono principalmente per via inalatoria.

A partire dai primi anni '70 si sono accumulate evidenze sulla tossicità epatica del CVM. In particolare studi in vitro e sull'animale da esperimento hanno dimostrato che tale sostanza provoca, in misura dose dipendente, una forma di ipertensione portale, dovuta ad alterazioni dell'endotelio sinusoidale (26, 27). Dati sperimentali e studi epidemiologici, condotti su ampie coorti di lavoratori occupati in impianti di produzione di CVM/PVC e di produzione di manufatti in PVC, hanno inoltre evidenziato che il CVM è in grado di causare una rara neoplasia maligna, l'angiosarcoma del fegato (3, 16, 18, 25, 28, 30).

L'American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) nel 1972 ha abbassato i valori limite soglia consigliati da una *maximum allowed concentration-time-weighted average* (MAC-TWA), raccomandata nelle otto ore lavorative, di 500 ppm a un *threshold limit value-time-weighted average* (TLV-TWA) di 200 ppm. Nel 1980, dopo il riconoscimento della cancerogenicità del CVM da parte della IARC (13) e della stessa ACGIH, il TLV-TWA ACGIH è stato quindi drasticamente ridotto a 5 ppm. Nel 1987 il CVM è stato classificato come cancerogeno di classe 1 dalla IARC, ma solo nel 1999, il TLV-TWA dell'ACGIH è stato portato a 1 ppm (1), valore tuttora consigliato. In Italia d'altra parte solo all'inizio degli anni '80 il Legislatore, in attuazione di una

Direttiva europea, ha stabilito un "valore limite tecnico di lunga durata", pari a 3 ppm (4) e poi, nel 2000, ha prescritto un valore limite di esposizione professionale nelle otto ore lavorative, sempre di 3 ppm (6, 8) tuttora in vigore (9).

Le misurazioni delle concentrazioni ambientali di CVM, effettuate nel secolo scorso nelle industrie chimiche occidentali, hanno evidenziato che l'esposizione professionale allo stesso CVM (11, 31) è stata pari a: migliaia di mg/m^3 negli anni '40 e '50 ($1000 \text{ mg}/\text{m}^3 \approx 380$ parti per milione (ppm)); centinaia di mg/m^3 negli anni '60 e nei primi anni '70 ($100 \text{ mg}/\text{m}^3 \approx 38$ ppm) (22); 13-26 mg/m^3 (5-10 ppm) negli anni '70 (9, 19, 26); <13 mg/m^3 (5 ppm) negli anni '80 (22).

Tra il 1990 e il 1993, nell'Unione Europea, secondo le stime del CAREX, i lavoratori potenzialmente esposti a CVM erano ancora circa 40.000, principalmente impiegati nei settori dell'industria chimica, della realizzazione di prodotti di plastica e di altri prodotti chimici (15). Per l'Italia le stime più recenti riportano circa 4.000 lavoratori potenzialmente esposti a CVM nel periodo 2000-2003 (19). Secondo quanto emerge dalla letteratura scientifica, i livelli di esposizione al CVM riscontrati nei Paesi occidentali a partire dagli anni '80 non sarebbero peraltro in grado di determinare un eccesso di casi di angiosarcoma epatico (32). Comunque il medico del lavoro può ancora oggi trovarsi a riconoscere e a valutare adeguatamente il possibile ruolo eziologico di «antiche» esposizioni professionali a CVM nel determinismo di nuovi casi di angiosarcoma epatico.

A tal proposito abbiamo voluto presentare un caso clinico in cui è stato possibile dimostrare la relazione causale tra la pregressa esposizione a CVM e l'insorgenza di un angiosarcoma del fegato.

DESCRIZIONE DEL CASO

Il caso in questione è quello di A.S., nato nell'ottobre 1945 e deceduto nel luglio 2010, con moderato consumo di vino (1-2 bicchieri al dì), dal 1964 al 2005, e di sigarette (5-6 al dì), dal 1963 al 1991. Aveva conseguito la licenza elementare. Era coniugato con prole. Non aveva familiarità per malattie del sistema epato-biliare.

Anamnesi lavorativa

A.S. ha cominciato a lavorare nel luglio 1963 svolgendo mansioni di manovale in un'industria chimica, senza esposizioni rilevanti ad epatotossici fino al 31/12/1967.

Dall'1/01/1968 al 31/01/1979 ha lavorato in un'azienda chimica, attiva nell'Italia meridionale, dapprima come operaio di produzione nel reparto di polimerizzazione del CVM a PVC per circa due anni, poi come operaio capo-turno nello stesso reparto per altri nove anni. Il lavoro consisteva nel caricamento dei 21 reattori o autoclavi, due volte per turno, con 500 Kg di CVM in soluzione liquida per ciascun reattore e con gli altri reagenti chimici (acido cloridrico+soda caustica, acetilene, etc), nel loro svuotamento in serbatoi di "vaglio" e poi nello stoccaggio del composto così ottenuto in appositi serbatoi di essiccazione, dove si completava la preparazione della farina di PVC. Questa era poi avviata al sito di insaccamento manuale. Tutte le lavorazioni erano svolte con modalità semiautomatica. Durante tali operazioni si liberavano, nella prima fase, polveri e vapori di CVM, e nella successiva, in cui il PVC si era ormai formato, polveri e vapori contenenti tracce di CVM non polimerizzato. Inoltre il lavoratore era tenuto alla pulizia manuale mediante martello e scalpello dei vari reattori o autoclavi, sulle cui pareti interne e sul cui fondo si depositavano concrezioni biancastre ("croste"), costituite da CVM non polimerizzato e precipitato come tale. Tali operazioni richiedevano la discesa dei lavoratori nei reattori o autoclavi cilindrici verticali (3-4 metri di diametro per 5-6 metri di altezza) senza uso di dispositivi di protezione respiratoria individuali. La disincrostazione manuale del reattore richiedeva da 4 a 8 ore ed era effettuata circa due

volte alla settimana per ciascuno dei ventuno reattori o autoclavi. Tutte le suddette operazioni avvenivano nei reparti di produzione e pertanto il lavoratore era presente sugli impianti per l'intero turno lavorativo. Non sono disponibili i valori delle concentrazioni ambientali di CVM a cui lo stesso lavoratore fu esposto in quegli anni. Dal febbraio 1979 in poi egli non è più stato professionalmente esposto a CVM e/o ad altri agenti epatotossici o comunque cancerogeni, fino al pensionamento nell'aprile 2005.

Anamnesi patologica

Nulla di rilevante fino al 1991, quando A.S. fu colpito da infarto acuto del miocardio "non Q", trattato farmacologicamente e con angioplastica coronarica. In occasione del ricovero fu formulata anche la prima diagnosi di diabete mellito di tipo 2. Nel 2003 si sottopose a colecistectomia per coledoliti. Nel maggio 2005 fu ricoverato in un'Unità Operativa di Malattie Infettive per un "ascesso prevertebrale cervicale con spondilodiscite C5-C6 da Staphilococcus Aureus", trattato e guarito con terapia antibiotica. In questi tre ricoveri, compreso quello del 2003, le analisi ematochimiche e gli accertamenti strumentali effettuati non evidenziarono alterazioni rilevanti della morfofunzionalità epatica.

Nel febbraio 2008, in seguito ad accertamenti diagnostici effettuati dall'Azienda Sanitaria Locale competente per territorio di residenza, nell'ambito del programma di controllo degli ex esposti a cloruro di vinile, fu riscontrato aumento delle transaminasi e degli indici di colestasi, mai evidenziato in passato, con negatività dei comuni marker di virus epatite A, B e C e dei marcatori neoplastici e, all'ecografia epatica, furono riscontrate due aree ipoeogene nel II-IV segmento del lobo sinistro rispettivamente di 9 e 12 mm, "di non univoca interpretazione", confermate sia alla tomografia computerizzata che alla risonanza magnetica nucleare dell'addome. Nel settembre 2009 intervenne ascite, mai più regredita, trattata in regime di ricovero, durante il quale fu posta diagnosi istologica di "cirrosi con aspetti rigenerativi e assenza di steatosi o neoplasia nel segmento indagato". Nell'aprile 2010

fu presentato all'INAIL il primo certificato medico specialistico: "Cirrosi da verosimile esposizione professionale a cloruro di vinile in assenza di marcatori di malattia epatica virale, metabolica, alcolica o autoimmune". Nel maggio 2010 fu effettuata un'agobiopsia epatica. Il tessuto così ottenuto fu sottoposto a esame istologico ed immunocistochimico (14), le cui conclusioni diagnostiche furono: "[...] i reperti morfologici ed il profilo antigenico sono indicativi per un angiosarcoma". Dopo un ulteriore ricovero ospedaliero nel giugno 2010 per "cirrosi epatica in scompenso ascitico (Child B score 7). Cardiopatia ischemica rivascolarizzata. Allegata diagnosi di Angiosarcoma del fegato", ai primi di luglio 2010 il paziente decedeva.

Abbiamo verificato che il sig. A.S. non era mai stato professionalmente esposto a pesticidi arsenicali (24), non aveva mai assunto anabolizzanti (10) o soluzioni arsenicali medicamentose (23) né era stato sottoposto a esami radiologici con uso di biossido di torio (thorotrast) (17) o a radioterapia sull'addome. A questo punto abbiamo proceduto alla compilazione del primo certificato di malattia professionale e alla sua presentazione all'INAIL, che ha riconosciuto l'origine professionale dell'angiosarcoma epatico, corrispondendo pertanto l'indennizzo in rendita (7) e la rendita ai superstiti (5).

DISCUSSIONE DEL CASO

Analisi della letteratura scientifica

La prima segnalazione di casi di angiosarcoma del fegato in lavoratori addetti alla produzione di policloruro di vinile risale alla metà degli anni '70 (2). Da allora molti studi hanno documentato la stretta relazione causale fra l'esposizione professionale ad alte dosi di CVM e l'insorgenza di questa rara neoplasia epatica (32).

L'evidenza epidemiologica della cancerogenicità del CVM nei lavoratori esposti è fondamentalmente basata sui risultati di due grandi studi di coorte multicentrici, effettuati entrambi in industrie che utilizzavano e producevano CVM, PVC o manufatti di PVC, rispettivamente negli Stati Uniti (3,

20, 30) e in Europa (25, 29). Inoltre sono stati pubblicati separatamente i dati ottenuti nella coorte italiana che aveva preso parte allo studio multicentrico europeo (12, 21, 22).

La più recente analisi dello studio di coorte multicentrico nordamericano, su 10.109 lavoratori maschi impiegati nell'industria del CVM tra il 1942 e il 1972, seguiti per un totale di 316.520 anni-persona, ha accertato complessivamente 48 casi di angiosarcoma epatico (20). Il rischio di sviluppare angiosarcoma è risultato aumentare con l'aumentare della durata dell'esposizione al CVM, anche dopo correzione per età e anno della prima esposizione (20) (tabella 1).

Nello studio multicentrico di coorte condotto in quattro Paesi europei (Italia, Norvegia, Regno Unito e Svezia) su un totale di 12.700 lavoratori dell'industria del CVM, seguiti per 324.701 anni-persona, sono stati accertati 37 casi di angiosarcoma del fegato, con un trend positivo del rischio con l'aumentare della latenza, della durata dell'esposizione e dell'esposizione cumulativa (29) (tabella 1). Inoltre i lavoratori che avevano sempre lavorato alla pulizia di reattori o autoclavi incrostati di CVM hanno presentato un rischio relativo di sviluppare angiosarcoma del fegato molto più alto dei loro colleghi che non avevano mai svolto tale operazione (rate ratio 25,5; 95% CI 8,86-73,2) (29).

Nello studio di coorte effettuato nell'impianto italiano di Porto Marghera (1.658 lavoratori, seguiti per un totale di 41.037 anni-persona), il tasso di mortalità per angiosarcoma del fegato (6 casi) è risultato aumentare all'aumentare della durata dell'esposizione (test chi-quadrato per trend: $p < 0,001$) e dell'esposizione cumulativa stimata ($p < 0,001$) (21). Inoltre l'aver lavorato in reattori o autoclavi (sempre/mai) è risultato associato ad un aumento del rischio di sviluppare angiosarcoma (rate ratio: 21,1; 90% CI, 3,5-128,7) (21).

Considerazioni sul caso presentato

Il lavoratore di cui si sta discutendo fu professionalmente esposto al CVM per almeno 11 anni, dal gennaio 1968 al gennaio 1979, durante i quali svolse mansioni operative nei reparti di produzione di un'azienda che provvedeva alla polimerizzazione

Tabella 1 - Stime del rischio di angiosarcoma epatico in relazione alla durata di esposizione, all'esposizione cumulativa e al tempo dall'inizio dell'esposizione (latenza) a cloruro di vinile monomero nei principali studi multicentrici

Table 1 - Risk estimates of liver angiosarcoma by duration of exposure, cumulative exposure and time since first exposure (latency) to vinyl chloride monomer in the main multicenter studies

Coorte	Analisi	Durata di esposizione		Esposizione cumulativa			Latenza			
		Anni	HR	95% CI	ppm-anni	RR	95% CI	Anni	RR	95% CI
Stati Uniti (20)	Cox	1-4	1							
		5-9	3,70	0,90-14,70						
		10-19	15,90	4,60-54,80						
		≥ 20	9,70	2,60-36,40						
Europa (29)	Poisson	1-9	1		0-734	1		0-20	1	
		10-16	3,01	1,56-8,54	735-2379	6,56	1,85-23,3	21-25	2,77	0,89-8,69
		17-20	2,04	0,41-10,3	2380-5188	13,6	4,05-45,5	26-30	4,80	1,47-15,7
		21-25	15,7	5,60-44,0	5189-7531	28,0	8,00-98,02	31-36	10,38	3,09-34,9
		>25	19,7		>7531	88,2	26,4-295	>36	7,99	1,71-37,3

HR: hazard ratio; RR: rate ratio; CI: confidence interval; ppm: parti per milione

del CVM a PVC, operando anche nelle autoclavi. Tutto questo è documentato dal suo libretto di lavoro e confermato dal suo inserimento fra gli esposti a CVM da parte della ASL territorialmente competente che, pertanto, lo sottopose a sorveglianza sanitaria a partire dal febbraio 2008. In tutti i più autorevoli studi disponibili in Letteratura è stato dimostrato che un'esposizione a CVM di tale entità e durata è ampiamente sufficiente a determinare un elevato rischio di sviluppare angiosarcoma del fegato (20, 29).

Appare pertanto verosimile che la dose di CVM a cui egli è stato esposto fosse mediamente elevata (qualche centinaio di ppm) e, durante le ore giornaliere di pulizia manuale di reattori o autoclavi, essa fosse molto elevata (molte centinaia di ppm) (22, 29, 31). A ulteriore conferma di quanto affermato, si ricorda che, negli anni in cui questo lavoratore fu professionalmente esposto, il TLV TWA dell'ACGIH per il CVM era di 500 ppm e fu ridotto a 200 ppm, valore comunque ancora elevatissimo e certamente nocivo per la salute dei lavoratori, solo nel 1972. Pertanto, poiché il lavoratore è stato certamente professionalmente esposto a CVM a dosi elevate e per undici anni ed ha operato anche alla pulizia delle autoclavi (21, 29), si può ritenere che la sua esposizione cumulativa a questo

tossico sia stata estremamente alta (centinaia di ppm al giorno dal gennaio 1968 al gennaio 1979), tanto da aver potuto effettivamente determinare l'angiosarcoma epatico che lo ha portato all'*exitus*.

La latenza fra l'inizio dell'esposizione a CVM del lavoratore e la manifestazione clinica dell'angiosarcoma è stata di circa 40 anni (la diagnosi istologica è stata posta nel maggio 2010). Una latenza simile è stata associata, in diverse indagini epidemiologiche, a un rischio molto elevato di sviluppare questa neoplasia maligna (21, 29).

Considerazioni conclusive

Questo caso dimostra che è tuttora possibile diagnosticare un angiosarcoma del fegato in un operaio che abbia lavorato in un'industria chimica con dimostrata pregressa elevata esposizione cumulativa a CVM.

E' pertanto necessario conoscere gli elementi in base ai quali è possibile stabilire che questa rara neoplasia maligna del fegato sia realmente di origine professionale. Essi comprendono in particolare una diagnosi effettuata con adeguate metodiche istologiche e immunoistochimiche e una documentata ricostruzione della anamnesi lavorativa del lavoratore, che permetta di risalire all'azienda o alle

aziende in cui si è verificata l'esposizione al CVM, alle mansioni specifiche svolte (con particolare riferimento all'eventuale pulizia manuale delle autoclavi), all'epoca in cui tali mansioni sono state effettuate e alla loro durata. In considerazione del fatto che molto raramente sono disponibili le misurazioni della concentrazione ambientale di CVM nel luogo di lavoro, queste ultime informazioni possono permettere di accertare, in maniera sufficientemente accurata, l'elevata esposizione cumulativa a questo cancerogeno professionale e la lunga latenza dall'inizio dell'esposizione, condizioni necessarie per attribuire l'origine professionale di un angiosarcoma del fegato.

Il pronto riconoscimento della malattia professionale e delle relative forme di indennizzo (5, 7) da parte dell'INAIL ha infine confermato l'insostituibile utilità delle competenze del medico del lavoro che, correttamente utilizzate, hanno permesso una rapida definizione del caso, con un adeguato ristoro economico agli eredi, evitando il ricorso alla Magistratura del lavoro con evidente risparmio di energie, non solo monetarie, per tutte le parti interessate.

NO POTENTIAL CONFLICT OF INTEREST RELEVANT TO THIS ARTICLE WAS REPORTED

BIBLIOGRAFIA

1. American Conference of Governmental Industrial Hygienists: *Vinyl chloride*. Cincinnati (OH): ACGIH, 2001
2. Creech JL, Johnson MN: Angiosarcoma of the liver in the manufacture of polyvinyl chloride. *J Occup Med* 1974; *16*: 150-151
3. Cooper WC: Epidemiologic study of vinyl chloride workers: mortality through December 31, 1972. *Environ Health Perspect* 1981; *41*: 101-106
4. Decreto del Presidente della Repubblica 10 settembre 1982, n. 962. Attuazione della direttiva (CEE) n. 78/610 relativa alla protezione sanitaria dei lavoratori esposti al cloruro di vinile monomero. G. U. del 6 gennaio 1983, n. 5
5. Decreto del Presidente della Repubblica 30 giugno 1965, n. 1124. Testo unico delle disposizioni per l'assicurazione obbligatoria contro gli infortuni sul lavoro e le malattie professionali. G. U. del 13 ottobre 1965, n. 257, S. O.
6. Decreto Legislativo 19 settembre 1994, n. 626. Attuazione delle direttive 89/391/CEE, 89/654/CEE, 89/655/CEE, 89/656/CEE, 90/269/CEE, 90/270/CEE, 90/394/CEE, 90/679/CEE, 93/88/CEE, 95/63/CE, 97/42/CE, 98/24/CE, 99/38/CE e 99/92/CE, 2001/45/CE riguardanti il miglioramento della sicurezza e della salute dei lavoratori durante il lavoro. G. U. del 12 novembre 1994, n. 265, S.O.
7. Decreto Legislativo 23 febbraio 2000, n. 38. Disposizioni in materia di assicurazione contro gli infortuni sul lavoro e le malattie professionali, a norma dell'articolo 55, comma 1, della legge 17 maggio 1999, n. 144. G. U. del 1 marzo 2000, n. 50
8. Decreto Legislativo 25 Febbraio 2000, n. 66. Attuazione delle direttive 97/42/CE e 1999/38/CE, che modificano la direttiva 90/394/CEE, in materia di protezione dei lavoratori contro i rischi derivanti da esposizione ad agenti cancerogeni o mutageni durante il lavoro. G. U. del 24 marzo 2000, n. 70
9. Decreto Legislativo 9 aprile 2008, n. 81. Attuazione dell'articolo 1 della legge 3 agosto 2007, n. 123, in materia di tutela della salute e della sicurezza nei luoghi di lavoro. G. U. del 30 aprile 2008, n. 101, S.O. n. 108
10. Falk H, Thomas LB, Popper H, Ishak KG: Hepatic angiosarcoma associated with androgenic-anabolic steroids. *Lancet* 1979; *314*: 1120-1123
11. Fleig I, Thiess AM: [Chromosome tests in vinyl chloride exposed workers.] *Arbeitsmed. Sozialmed. Präventivmed.* 1974; *12*: 280-283
12. Gennaro V, Ceppi M, Montanaro F: Rianalisi della mortalità tra i lavoratori di un petrolchimico per la produzione di cloruro di vinile monomero (CVM) e polichloruro di vinile (PVC). *Epidemiol Prev* 2003; *27*: 221-225
13. International Agency For Research on Cancer: *Some monomers, plastics and synthetic elastomers, and acrolein*. Lyon: IARC, 1979 (IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals for humans No. 19)
14. Ishak Kg, Goodman ZD, Stocker JT: Tumor of the liver and intrahepatic bile ducts. In Rosai J, Sobin LH (eds): *Atlas of Tumor Pathology*. Third series, Fascicle 31. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, 2001
15. Kauppinen T, Toikkanen J, Pedersen D, et al: Occupational exposure to carcinogens in the European Union. *Occup Environ Med* 2000; *57*: 10-18
16. Keplinger ML, Goode JW, Gordon DE, Calandra JC: Interim results of exposure of rats, hamsters, and mice to vinyl chloride. *Ann N Y Acad Sci* 1975; *246*: 219-224
17. Macmahon HE, Murphy AS, Bates BI: Endothelial-cell sarcoma of liver following thorotrast injections. *Am J Pathol* 1947; *23*: 585-611

18. Maltoni C, Tovoli D: First experimental evidence of the carcinogenic effects of vinylidene fluoride; long-term bioassays on Sprague-Dawley rats by oral administration. *Med Lav* 1979; 70: 363-368
19. Mirabelli D, Kauppinen T: Occupational exposures to carcinogens in Italy: an update of CAREX database. *Int J Occup Environ Health* 2005; 11: 53-63
20. Mundt KA, Dell LD, Austin RP, et al: Historical cohort study of 10 109 men in the North American vinyl chloride industry, 1942-72: update of cancer mortality to 31 December 1995. *Occup Environ Med* 2000; 57: 774-781
21. Pirastu R, Baccini M, Biggeri A, Comba P: Studio epidemiologico dei lavoratori esposti a cloruro di vinile nello stabilimento di Porto Marghera: aggiornamento della mortalità. *Epidemiol Prev* 2003; 27: 161-172
22. Pirastu R, Belli S, Bruno C, et al: La mortalità dei produttori di cloruro di vinile in Italia. *Med Lav* 1991; 82: 388-423
23. Regelson W, Kim U, Ospina J, Holland JF: Heman-gioendothelial sarcoma of the liver from chronic arsenic intoxication by Fowler's solution. *Cancer* 1968; 21: 514-522
24. Roth F: Chronic arsenic poisoning in vineyard workers of the Moselle with special reference to arsenic cancer. *Z Krebsforsch* 1956; 61: 287-319
25. Simonato L, L'Abbé KA, Andersen A, et al: A collaborative study of cancer incidence and mortality among vinyl chloride workers. *Scand J Work Environ Health*. 1991; 17: 159-169
26. Smith PM, Crossley IR, Williams DM: Portal hypertension in vinyl-chloride production workers. *Lancet* 1976; 308: 602-604
27. Thomas LB, Popper H, Berk PD, et al: Vinyl-chloride-induced liver disease. From idiopathic portal hypertension (Banti's syndrome) to Angiosarcomas. *N Engl J Med* 1975; 292: 17-22
28. Viola PL, Bigotti A, Caputo A: Oncogenic response of rat skin, lungs, and bones to vinyl chloride. *Cancer Res* 1971; 31: 516-522
29. Ward E, Boffetta P, Andersen A, et al: Update of the follow-up of mortality and cancer incidence among European workers employed in the vinyl chloride industry. *Epidemiology* 2001; 12: 710-718
30. Wong, O, Whorton, MD, Foliart, D, et al: An industry-wide epidemiologic study of vinyl chloride workers, 1942-82. *Am J Ind Med* 1991; 20: 317-334
31. World Health Organization: *Vinyl Chloride*. Geneva: WHO, 1999 (Environmental Health Criteria No. 215)
32. Zocchetti C: Angiosarcoma del fegato nell'uomo: considerazioni epidemiologiche. *Med Lav* 2001; 92: 39-53

RINRAZIAMENTI: *Si ringrazia sentitamente il prof. Vito Foà per le consuete sollecitazioni culturali, per la sua esemplare e disinteressata disponibilità e per i preziosi consigli che ci hanno ispirato anche nella definizione clinica e nella descrizione di questo caso.*