

Sorveglianza epidemiologica e sanitaria occupazionale nelle coorti di lavoratori esposti ed ex esposti a cloruro di vinile monomero a Ravenna

GIANPIERO MANCINI, ROSSELLA RAMBALDI, SANDRA OLANDA, MARIA EDOARDA FAVA, RAFFAELLA ANGELINI

Dipartimento di Sanità Pubblica, Azienda USL della Romagna, Ravenna

KEY WORDS: Occupational surveillance; vinyl chloride monomer; liver diseases

PAROLE CHIAVE: Sorveglianza occupazionale; cloruro di vinile monomero; epatopatie

SUMMARY

«Epidemiologic and health care surveillance in workers exposed and past-exposed to vinyl chloride monomer in Ravenna/Italy». Italian laws indicate that workers exposed to occupational carcinogens must undergo a program of health surveillance both during and after their working lifetime, but they do not specify who exactly should perform that program once the worker has stopped working at the plant. In Ravenna (Emilia-Romagna, Italy) there is a well-defined population of workers who, having been employed in a big chemical plant producing vinyl chloride monomer (VCM) as well as vinyl chloride polymer, were exposed to this substance for years. As well-known, VCM is a powerful carcinogen for the liver, causing hepatic angiosarcoma (EAS) and hepatocellular carcinoma (HCC). In the early 2000s, the Department of Public Health of Local Health Unit of Ravenna (now Romagna), under the approval of the Regional Health System, decided to start up a health control program addressed to the population of workers past-exposed to VCM. About 550 of them adhered voluntarily to the program, still active by now, and were submitted to a medical examination, annual abdominal ultrasound and other specific laboratory tests to detect liver diseases. Although the effectiveness of a program of medical health surveillance for workers past-exposed to VCM is not definitely confirmed, our experience has proved to be an inexpensive way of taking care of these populations with a defined medical surveillance and counseling program.

RIASSUNTO

Le leggi italiane indicano che i lavoratori esposti a cancerogeni professionali devono essere sottoposti ad un programma di sorveglianza sanitaria sia durante che dopo la conclusione della vita lavorativa, non specificando chi dovrebbe farsi carico operativamente ed economicamente di tale attività sanitaria. A Ravenna (Emilia-Romagna) c'è una coorte ben definita di lavoratori che per anni è stata esposta a cloruro di vinile monomero (CVM), in un grande impianto chimico che lo produceva e lo polimerizzava (polimero vinilcloruro). Come ben noto il CVM è un potente cancerogeno per il fegato, causando angiosarcoma epatico (EAS) e carcinoma epatocellulare (HCC). Agli inizi degli anni 2000, nella Regione Emilia-Romagna, diverse richieste hanno portato all'attivazione di un progetto di sorveglianza sanitaria per i lavoratori ex esposti al CVM, affidato al Dipartimento di Sanità Pubblica di Ravenna, con l'approvazione del Sistema Sanitario Regionale. La coorte era composta da circa 550 lavoratori ex esposti. Chi ha aderito volontariamente al progetto, attivo ad oggi, è stato sottoposto ad un esame medico e, annualmente, ad ecografia

Pervenuto il 6.11.2017 - Accettato il 28.11.2017

Corrispondenza: Dott.ssa Rossella Rambaldi, Servizio Prevenzione e Sicurezza in Ambienti di Lavoro Ravenna, AUSL Romagna, Via Fiume Montone Abbandonato 134, 48124 Ravenna - E-mail: rossella.rambaldi@auslromagna.it

addominale e altri test specifici per rilevare malattie epatiche. Sebbene l'efficacia di un programma di sorveglianza sanitaria per i lavoratori precedentemente esposti a CVM non sia definitivamente confermata, la nostra esperienza si è rivelata un'utile sperimentazione, economicamente sostenibile, per la presa in carico di queste popolazioni con un definito programma di sorveglianza medica e di counselling.

INTRODUZIONE

Le norme vigenti, in particolare il D.Lgs. 81/08, sanciscono la necessità di proseguire la sorveglianza sanitaria anche dopo la cessazione dell'esposizione agli agenti cancerogeni, senza peraltro individuare quali soggetti (pubblici o aziendali) debbano farsi carico operativamente ed economicamente di tale attività sanitaria.

I vigenti Piani Regionali della Prevenzione (tra i quali quello della Regione Emilia-Romagna) indicano la necessità di proseguire programmi di assistenza agli ex esposti a cancerogeni per favorire anche lo sviluppo di Linee guida condivise sulle pratiche di sorveglianza post-lavorativa e post-espositiva, con un ruolo di assistenza del Servizio pubblico.

Agli inizi degli anni 2000 nella regione Emilia-Romagna vi sono state diverse richieste per l'attivazione di iniziative di sorveglianza sanitaria per i lavoratori ex esposti a cloruro di vinile monomero (CVM), popolazione di lavoratori di cui è documentabile l'esposizione professionale pregressa ad un agente cancerogeno certo, il CVM, avendo essi lavorato negli impianti di sintesi del CVM e di polimerizzazione del cloruro di vinile polimero (PVC) dei Poli Chimici di Ravenna e Ferrara.

Rispetto alle istanze di varie rappresentanze sindacali, di associazioni di ex-esposti e di lavoratori, il Dipartimento di Sanità Pubblica dell'Azienda USL di Ravenna (dal 2014 confluita nell'Azienda USL della Romagna), valutando positivamente la fattibilità ha attivato nel 2002 un progetto di sorveglianza epidemiologica e sanitaria, realizzato con il contributo della Regione Emilia-Romagna ed il patrocinio dell'Istituto Superiore di Sanità e dell'Università La Sapienza di Roma.

Produzione ed uso del CVM/PVC

Il CVM è un gas incolore infiammabile, di odore dolciastro a concentrazioni superiori a 4.000 ppm,

che può polimerizzare in presenza di catalizzatori. Dalla polimerizzazione si ottiene il PVC (resina in polvere) che, mescolato ad altri additivi, può essere lavorato per la produzione di molteplici oggetti.

In passato sono stati gli addetti alla produzione CVM/PVC, alla manutenzione delle autoclavi ed all'insacco ad essere esposti a CVM, sostanza che soprattutto attraverso la via respiratoria, ma anche cutanea, penetra nell'organismo, viene metabolizzata prevalentemente a livello epatico e, in parte, eliminata direttamente con l'espirsto.

I metaboliti intermedi sono stati chiamati in causa sia per quel che riguarda gli effetti sui vasi, sulle ossa (acrostolisi) e sulla cute (sclerodermia), sia per quel che riguarda la cancerogenesi: uno dei metaboliti, il cloretilene ossido, è infatti la probabile causa dell'aumentata incidenza di angiosarcoma epatico tra gli esposti.

Il valore limite d'esposizione per i lavoratori è stato fissato per la prima volta nel 1982 con il D.P.R. 962/82, con un valore d'esposizione espresso come limite tecnico di lunga durata e fissato in 3 ppm.

Successivamente il D.Lgs. 66/00 e il D.Lgs. 81/08 hanno stabilito il valore limite d'esposizione professionale calcolato sulle 8 ore lavorative di 3 ppm.

Cancerogenicità e tossicità del CVM: rassegna dell'evidenza epidemiologica

Il CVM è stato studiato dall'Agenzia internazionale per la ricerca sul cancro (IARC) a partire dal 1974 (5) fino al 2012 (6): il risultato è una classificazione nel gruppo 1, "cancerogeno per l'uomo".

Anche l'*International Programme on Chemical Safety* (IPCS) dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha riconosciuto l'evidenza cancerogena del CVM (13) e l'*Environmental Protection Agency* (EPA) statunitense lo ha assegnato alla categoria A (cancerogeno per l'uomo) del *weight of evidence* (3). Il Regolamento CLP n° 1272/2008 per la Classificazione, Etichettatura e Imballaggio delle sostanze

e delle miscele, entrato in vigore anche in Italia dal 20 gennaio 2009, definisce il CVM Cancerogeno di Categoria 1A; H350.

Diversi studi epidemiologici di mortalità, che hanno riguardato anche la popolazione di lavoratori degli impianti di sintesi del CVM e di polimerizzazione del PVC a Ravenna, a partire dal 1991 ad oggi (9-12), confermano l'associazione causale tra esposizione a CVM e insorgenza di tumori epatici (sia angiosarcoma epatico sia epatocarcinoma), in particolare una correlazione per latenza, durata dell'esposizione, esposizione cumulativa con rischio significativo a partire dall'intervallo di 735-2379 ppm e mansione di autoclavista. In sintesi, si può affermare che le valutazioni finali di questi studi convergono sull'esistenza di un nesso causale tra l'esposizione a CVM e angiosarcoma epatico. Comunque, anche l'associazione tra CVM ed epatocarcinoma, considerando le evidenze epidemiologiche, integrate da considerazioni sulla congruità della durata dell'esposizione, per la IARC e l'EPA viene considerata scientificamente solida (3, 6, 12). Relativamente alla mortalità per tumore del polmone, i suddetti organismi riportano un rischio aumentato per i lavoratori dell'industria del CVM/PVC, ma la discussione sul fattore di rischio in gioco, sia esso la polvere di PVC come tale oppure il monomero in essa intrappolato, resta aperta (3, 6, 12).

Lo studio multicentrico europeo condotto negli anni '90 (12) ha inoltre raccolto dati a favore dell'associazione tra esposizione a CVM e cirrosi epatica. L'attivazione delle cellule stellate epatiche è la via comune che porta alla fibrogenesi del fegato, e l'esposizione cumulativa a CVM risulta essere un fattore di rischio indipendente per cirrosi epatica ed epatocarcinoma, agendo in sinergia col consumo di alcol e in modo additivo all'infezione da virus delle epatiti (8).

METODI

Sorveglianza Sanitaria

Le esperienze di sorveglianza sanitaria degli ex esposti a cancerogeni sono poche e hanno riguardato prevalentemente soggetti ex esposti ad amianto. Per quanto riguarda il CVM, la letteratura scientifi-

ca presenta un numero di studi limitato sull'efficacia a lungo termine della sorveglianza sanitaria, che non sempre hanno evidenziato esami diagnostici validi per una diagnosi precoce o una palese efficacia di determinati protocolli (1, 4, 7). Al riguardo occorre però citare le esperienze della Regione Veneto e della Regione Toscana, che hanno sperimentato modelli di sorveglianza e di assistenza sanitaria ai lavoratori ex esposti a cancerogeni (CVM, amianto - Regione Veneto; amianto, idrocarburi policiclici aromatici - Regione Toscana).

L'angiosarcoma è una neoplasia molto grave per le sue caratteristiche di presentazione ed evoluzione; infatti all'esordio si manifesta già in forma multifocale e i sintomi non sono specifici, rendendo difficile la diagnosi clinica precoce.

L'epatocarcinoma, a differenza dell'angiosarcoma, se diagnosticato ad uno stadio precoce risponde efficacemente ai trattamenti specifici.

Nello *screening* dell'epatocarcinoma l'ecografia è risultata più efficace dell'alfa-1-fetoproteina, comportando anche un vantaggio economico in termini di costi.

Per quanto la sorveglianza permetta di identificare tumori in stadio precoce e di aumentare così le possibilità di trattamento radicale, non è stato ancora dimostrato se essa riduca in parallelo la mortalità correlata al tumore (2).

Inoltre numero e volume dei noduli tumorali, condizioni generali del paziente e stato della funzione epatica influiscono anch'essi sulla prognosi dell'epatocarcinoma.

Il progetto di sorveglianza sanitaria per gli ex esposti a CVM, attivato dal Servizio Prevenzione e Sicurezza negli Ambienti di Lavoro - SPSAL attraverso la definizione di un protocollo mirato di accertamenti, persegue i seguenti obiettivi:

- Informare i lavoratori ex esposti a tale cancerogeno del rischio per la salute e dell'opportunità di una sorveglianza sanitaria prolungata nel tempo;
- Diagnosticare precocemente eventuali casi di patologia CVM correlata, in particolare epatocarcinoma, suscettibile di trattamento più efficace se precoce;
- Facilitare il riconoscimento medico-legale dei casi di patologia CVM correlata, sia ai fini assi-

curativi (rendita INAIL e/o risarcimenti da parte delle aziende), sia ai fini di giustizia penale;

- Coinvolgere gli altri soggetti che contribuiscono al processo complessivo di sorveglianza sanitaria degli ex esposti: medici di base, medici competenti, rappresentanti dei lavoratori e sindacati, datori di lavoro.

La coorte degli esposti a CVM individuata per l'attuazione del progetto di sorveglianza sanitaria include tutti coloro che hanno lavorato in reparti/zone con esposizione a CVM a partire dalla data di avvio degli impianti, individuati attraverso l'utilizzo di una serie di strumenti a disposizione: elenco dei pensionati e dimessi delle aziende, anagrafica assistiti per i residenti in provincia, uffici anagrafe dei rispettivi comuni per i residenti fuori provincia, ecc.

Nello stabilimento di Ravenna hanno operato anche i dipendenti delle ditte in appalto, con mansione di insaccatore ed autoclavista, per i quali è stata enumerata la coorte sulla base del registro degli esposti a CVM e l'elenco dell'indagine FULC (1977).

Il protocollo di sorveglianza sanitaria è stato definito dal gruppo di lavoro dei medici SPSAL, con la collaborazione di colleghi degli SPISAL del Veneto e medici competenti, specialisti radiologi, gastroenterologi ed ematologi dell'Azienda USL di Ravenna ora Romagna, in considerazione di:

- Dati esistenti in letteratura relativamente alla tossicità del CVM;
- Altre esperienze di sorveglianza sanitaria;
- Possibilità di una diagnosi precoce delle neoplasie epatiche.

Il protocollo sanitario

Il protocollo di sorveglianza sanitaria adottato ha previsto:

- Ecografia addominale;
- Esami ematochimici: AST, ALT, fosfatasi alcalina, proteine totali ed elettroforesi proteica, emocromo completo e piastrine, gamma GT, bilirubina totale e frazionata, sideremia, ferritina, colesterolo, trigliceridi, *marker* epatite B e C.

In sintonia con le linee guida stilate nel 1999 dalla Commissione Oncologica della Regione Emilia-Romagna, non si è ritenuto opportuno inserire nel protocollo la radiografia del torace per gli insaccatori.

Attuazione del progetto

Il progetto si è sviluppato attraverso le seguenti fasi operative:

- Accesso allo SPSAL per il colloquio e la visita medica specialistica, durante la quale è ricostruita la storia lavorativa dei soggetti, con particolare riferimento all'esposizione al CVM; durante la visita è stata condotta una ben definita azione di *counselling* orientata alla promozione di corretti stili di vita, in particolare nei confronti degli agenti epatotossici;
- Accertamenti di secondo livello nei casi selezionati e concordati con i colleghi Specialisti;
- Informazione sul significato e sul risultato degli accertamenti eseguiti;
- Informazione ai rispettivi Medici di medicina generale sui risultati delle indagini effettuate;
- Inquadramento medico-legale dei casi di verosimile origine professionale per le necessarie comunicazioni ai fini assicurativi e penali;
- Archiviazione dei dati in un *database* messo a disposizione dalla Regione Veneto; per la gestione del *database* è stato sviluppato il software SORVES in ambiente Windows.

RISULTATI

A Ravenna nel periodo 2002-2004 sono stati invitati tutti i 713 ex esposti a CVM, dipendenti dello stabilimento e delle ditte in appalto, residenti in Provincia di Ravenna e pensionati al 31/12/2001; di questi 384 hanno aderito all'iniziativa presentandosi allo SPSAL, con una percentuale di adesione del 54%.

Non sono emerse patologie neoplastiche epatiche (tabella 1).

I dati raccolti in occasione della sorveglianza sanitaria, integrati con le informazioni sulle esposizioni e inseriti in un *database* comune alle coorti di Ravenna, Ferrara e della Regione Veneto, hanno infine consentito di suddividere i soggetti in base all'esposizione allo scopo di avere elementi utili per decidere come e su quali soggetti proseguire il *follow-up*.

Infatti, alla valutazione dei primi risultati ha fatto seguito la selezione di due coorti di ex esposti rispetto al grado di esposizione:

Tabella 1 - Sintesi dei dati emersi dalla sorveglianza sanitaria degli ex esposti di Ravenna, periodo 2002-2004**Table 1** - Data from health care surveillance of past-exposed in Ravenna, 2002-2004

	Ravenna
Totale coorte	1.323
Deceduti	140
Viventi	1.181
Al lavoro	237
Invitati alla Sorveglianza sanitaria	713
Partecipanti	384
Adesione %	54%
Patologie epatiche di probabile origine professionale	0
Epatocarcinoma	0
Cirrosi epatica	0
Altre neoplasie di sospetta origine professionale	5
Polmone	3
Laringe	2

- Esposti a livelli di CVM significativi (così definibili in base ai valori *cut-off* per l'insorgenza di patologie neoplastiche secondo lo studio di Ward e coll. (12): esposizione cumulativa superiore a 735 ppm-anni, esposizioni massime in un anno superiori a 125 ppm);
- Esposizione a livelli inferiori ai valori sopra descritti.

Sulla base di una esplicita richiesta manifestata all'Azienda USL dagli *stake-holders* (Associazione degli ex esposti, Organizzazioni Sindacali) e considerando anche l'incertezza di definitive conoscenze sugli effetti a basse dosi del tossico, a partire dal 2005 è stato comunque deciso di proseguire la sorveglianza sanitaria degli ex esposti a CVM indipendentemente dal loro grado di esposizione cumulativo e con periodicità annuale.

Allo stesso tempo si sono realizzate azioni di sensibilizzazione e coinvolgimento dei Medici di Medicina Generale (MMG) nel progetto di sorveglianza sanitaria (incontri, comunicazioni ai referenti di azienda USL), finalizzate ad ottenere, da parte di questi professionisti, la valutazione degli esiti degli esami laboratoristici/strumentali dei propri assistiti ex esposti a CVM, e la realizzazione di tutti gli approfondimenti diagnostici e terapeutici eventual-

mente ritenuti necessari. Contemporaneamente, il Servizio PSAL dell'AUSL garantisce, attraverso specifici accordi in particolare con i Servizi di Radiologia e di Laboratorio, l'effettuazione degli esami strumentali e laboratoristici previsti dal protocollo, nonché la sorveglianza epidemiologica complessiva dei loro esiti e di quelli direttamente comunicati dagli ex esposti o dai loro MMG.

Durante tutto il periodo 2005-2012, il Servizio PSAL ha comunque mantenuto la titolarità nell'effettuazione della prima visita (ovviamente associata agli esami strumentali e laboratoristici) per tutti i soggetti che progressivamente sono entrati nella Coorte degli ex esposti, ossia di coloro che sono entrati in quiescenza o che non sono più risultati esposti per cambio mansione o per cessazione di funzionamento dell'impianto, avvenuta nel 2013.

A partire dal 2012, in un periodo di crescente considerazione (sociale ma anche espressa in documenti di indirizzo nazionali e regionali) dell'importanza di effettuare azioni di sorveglianza in categorie di ex esposti a cancerogeni, e considerando il tempo trascorso dall'inizio del progetto di sorveglianza (circa 10 anni), si è deciso di dare al progetto un nuovo impulso: sono stati invitati tutti i soggetti che non avevano aderito inizialmente al progetto di *follow-up* ecografico e laboratoristico, proponendo loro di sottoporsi al protocollo di accertamenti codificato. Allo stesso tempo, sono stati invitati a visita tutti coloro che, dal 2005 al 2012, avevano annualmente effettuato il *follow-up*. Lo scopo di questo nuovo invito era quello di favorire il coinvolgimento di un maggior numero di lavoratori e, nello stesso tempo, verificare la "tenuta" nel tempo del sistema organizzativo predisposto nel territorio della provincia di Ravenna, compreso il ruolo fondamentale dei MMG (tabella 2).

I risultati della sorveglianza sanitaria degli ex esposti evidenziano un solo caso di patologia epatica di origine professionale, una cirrosi, correlata all'esposizione a CVM in assenza di rischi confondenti (malattia denunciata all'INAIL come professionale), mentre non risultano casi di neoplasia epatica.

Da segnalare che nella Coorte degli ex esposti che non hanno aderito al progetto dianzi descritto (intervallo 2001-2016) si contano 3 casi di angiosarcoma epatico che, attraverso vie diverse (MMG,

Tabella 2 - Sintesi dei dati emersi dalla sorveglianza sanitaria degli ex esposti di Ravenna, periodo 2005-2015

Table 2 - Data from health care surveillance of past-exposed in Ravenna, 2005-2015

	Ravenna
Totale coorte della sorveglianza sanitaria invitati	551
Deceduti	72
Al lavoro	nessuno
Partecipanti	402 (73%)
Patologie epatiche di probabile origine professionale	1
Epatocarcinoma	0
Cirrosi epatica	1
Altre neoplasie di sospetta origine professionale	18
Polmone	18
Laringe	0

Oncologi, Medici Legali, Patronato), hanno poi fatto riferimento allo SPSAL di Ravenna per il riconoscimento dell'origine professionale della malattia.

Precedentemente al 2001, nella Coorte dei lavoratori di Ravenna si sono verificati quattro casi di angiosarcoma, uno tra i dipendenti delle ditte appaltatrici, tre tra i dipendenti dello stabilimento.

CONCLUSIONI

I risultati della sorveglianza sanitaria degli ex esposti condotta a Ravenna presso l'Azienda Sanitaria della Romagna, che ha pochi precedenti in letteratura, sono in accordo con quanto rilevato dallo studio della Regione Veneto (pubblicato a cura della stessa nel settembre 2004 e mantenuto in seguito), evidenziando la fattibilità della sorveglianza sanitaria di un gruppo ben definito di ex esposti di cui sia possibile conoscere la storia espositiva, con costi ragionevoli e utilizzando le strutture del Servizio Sanitario Nazionale, con il coinvolgimento dei MMG.

La visita medica ha costituito l'occasione sicuramente più favorevole per svolgere un'efficace azione di *counselling* nei confronti dei soggetti che hanno aderito all'iniziativa. Per gli altri, ovviamente, non è possibile esprimere alcuna considerazione, se non che probabilmente ha prevalso la preoccupazione, segnalata in altri studi, di essere arruolati in un *iter* diagnostico di incerta conclusione.

Occorre evidenziare l'utilità di un corretto inquadramento medico-legale in un contesto organizzato di questo tipo che, attraverso la ricostruzione puntuale della storia espositiva a CVM, ha permesso una stima sufficientemente attendibile della dose cumulativa e quindi del peso relativo che il rischio professionale ha avuto nella genesi della malattia, e ciò indipendentemente dalle conseguenti decisioni, positive o negative, degli altri soggetti interessati (INAIL e Magistratura).

Inoltre, va rilevato il fatto di aver dato una prima risposta a una pressante domanda sociale, che, attraverso organizzazioni sindacali, ambientaliste e altre associazioni, richiedeva e richiede tuttora un controllo sanitario sulla popolazione degli ex esposti, in sintonia con i principi di tutela della salute stabiliti nella Costituzione e nella Normativa Generale di settore.

Infine si rileva come nell'ambito della fervente e non risolta discussione sulle attribuzioni e competenze per la sorveglianza sanitaria degli ex esposti a cancerogeni, l'attività di promozione e di prevenzione svolta da alcuni SPSAL per gli ex esposti a CVM possa rappresentare un'opportunità per sperimentare una modalità di presa in carico degli ex esposti a cancerogeni.

GLI AUTORI NON HANNO DICHIARATO ALCUN POTENZIALE CONFLITTO DI INTERESSE IN RELAZIONE ALLE MATERIE TRATTATE NELL'ARTICOLO

BIBLIOGRAFIA

1. Aroni M, Mocchi F, Vsentin S, et al: Periportal fibrosis and other liver ultrasonography findings in vinyl chloride workers. *Occup Environ Med* 2003; 60: 60-65
2. Bolondi L, Sofia S, Siringo S, et al., Surveillance programme of cirrhotic patients for early diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma: a cost effectiveness analysis. *Gut* 2001; 48: 251-259
3. Environmental Protection Agency. Toxicological Review of Vinyl Chloride (CAS No. 75-01-4) in support of summary information on the Integrated Risk Information System (IRIS). EPA/635R-00/004. Washington DC, EPA, 2000. Disponibile all'indirizzo: https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/toxreviews/1001tr.pdf
4. Fontana L, Fleury-Duhamel N, Dubois L, et al: Surveillance post-professionnelle de sujets ayant été exposés au chlorure de vinyle monomère. Bilan et commentaires. *Arch Mal Prof* 1997; 58: 595-603

5. International Agency for Research on Cancer. Some anti-thyroid and related substances, nitrofurans and industrial chemical. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks of chemicals to man. Volume 7. Lyon, IARC, 1974. Disponibile all'indirizzo: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol1-42/mono7.pdf>
6. International Agency for Research on Cancer. A Review of Human Carcinogens: Chemical Agents and Related Occupations. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks of chemicals to humans. Volume 100F. Lyon, IARC, 2012. Disponibile all'indirizzo: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100F/index.php>
7. Marion MJ, De Vivo I, Smith S, et al: The molecular epidemiology of occupational carcinogenesis in vinyl chloride exposed workers. *Int Arch Occup Environ Health* 1996; 68: 394-398
8. Mastrangelo G, Fedeli U, Fadda E, et al: Increased risk of hepatocellular carcinoma and liver cirrhosis in vinyl chloride workers: synergistic effect of occupational exposure with alcohol intake, *Environ Health Perspect* 2004; 112: 1188-1192
9. Pirastu R, Belli S, Bruno C, et al: La mortalità dei produttori di cloruro di vinile in Italia. *Med Lav* 1991; 82: 388-423
10. Pirastu R, Bruno C, De Santis M, Comba P: Indagine epidemiologica sui lavoratori esposti a cloruro di vinile negli stabilimenti di Ferrara, Rosignano e Ravenna. *Epidemiol Prev* 1998; 22: 226-236
11. Scarnato C, Rambaldi R, Mancini G, et al: Aggiornamento dello studio di mortalità nelle coorti di lavoratori ex esposti a cloruro di vinile monomero a Ferrara e Ravenna. *Epidemiol Prev* 2017; 41: 271-278
12. 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
13. World Health Organization. International Programme for Chemical Safety. Environmental Health Criteria 215: Vinyl Chloride. Geneva, WHO, 1999. Disponibile all'indirizzo: http://www.who.int/ipcs/publications/ehc/ehc_215/en/

RINGRAZIAMENTI: *gli autori ringraziano Pietro Comba, Dipartimento Ambiente e Connessa Prevenzione Primaria, Istituto Superiore di Sanità, Roma; Roberta Pirastu, Dipartimento di Biologia Animale e dell'Uomo, Università "La Sapienza", Roma; Stefano Mattioli, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Bologna*