

ANGIOSARCOMA EPATICO DA CLORURO DI VINILE: NUOVO CASO ITALIANO

G. CHIOZZINI, A. SAGGIORO, P. PALLINI, M. VALSECCHI*, G.C. MAGAROTTO**,
A. SCATTOLIN, M. NARDIN, A. POLACCO, E. OLIBONI

«Liver angiosarcoma due to vinyl chloride: a new italian case». The paper reports the case history of angiosarcoma of the liver in a man aged 49 years who had worked for 26 years in CVM/PVC production plants, mostly in the polymerization area. Particular attention was given to the analysis of the macro- and micro-findings obtained after autopsy. From the discussion of these findings, it is deduced that cancer was preceded by a diffuse sclerotic liver lesion of multicentric origin and that in spite of the high malignancy, no metastases were produced. Emphasis is laid on the early polyglobuly, which could be considered an early clinical sign of the disease. This is the sixth case of angiosarcoma of the liver observed in Italy among workers exposed to vinyl chloride and the 120th case reported to the international register.

Key words: liver angiosarcoma - vinyl chloride

INTRODUZIONE

Il monomero di cloruro di vinile (CVM) è di grande importanza industriale: è la materia prima con la quale viene prodotto il cloruro di polivinile (PVC), materia plastica tra le più comuni e diffuse nel mondo. Sebbene questa sostanza venga utilizzata su scala industriale dagli anni 40, la scoperta della tossicità per i lavoratori addetti alla sua sintesi e polimerizzazione è più recente, in particolare per quanto riguarda la cancerogenicità.

Medicina II - Ospedale Umberto I, Via Circonvallazione, 50, 30174 Mestre-Venezia. Primario: Prof. P.A. Cristina

* Istituto di Anatomia Patologica - Ospedale Umberto I, Mestre - Venezia. Primario: Prof. G. Candiani.

** Servizio di Medicina del Lavoro, Regione Veneto - USL - Porto Marghera - Venezia. Direttore: Dr. C. Clini.

L'attività oncogena del composto, dimostrata sperimentalmente all'inizio degli anni 70 (10, 11, 20) fu confermata poco dopo dalle segnalazioni di angiosarcoma epatico in lavoratori che ne erano stati esposti (4, 9).

Indagini epidemiologiche svoltesi in questi anni in numerosi paesi hanno inoltre evidenziato che lo spettro d'azione del composto è ampio, essendosi registrato un eccesso di morti per tutti i tumori e in particolare per neoplasie del polmone, encefalo, del tessuto linfatico ed emopoietico (12).

Tra tutti i tumori osservati, l'angiosarcoma epatico è certamente quello più peculiare per la sua rarità sia nell'uomo che negli animali impiegati sperimentalmente.

La prima osservazione nota di angiosarcoma epatico professionale da CVM risale al 19.12.1973 quando presso una fabbrica di Louisville (Kentucky-USA) moriva un operaio con sintomatologia addominale:

l'autopsia ha
sarcoma ep
mesi più tar
tesi in perio
brica ma ch
ma con l'esp

Contempo
va i primi di
aveva lavora
zazione del
all'estrusione

Non poch
tico da CVM
anni precede
cazione sper
rettamente d
colta interpre
di un tale ri
con l'esposiz

Sono note
ci di provoc
gato: l'angios
pare infatti a
senico inorg
steroidi andr
o steroidi coi
tipo di tur
Thorotrast (c
to come me
30-50 (7).

Nel 1974
zioni delle li
plastiche un i
si di angiosar
tori esposti al
riportati am
casi italiani s
coll. (12, 13)

Tre di que
voratori add
CVM mentre
vati in addet
PVC.

Viene desc
di angiosarco
esposizione p
no riportati

NOTICE: THIS MATERIAL MAY BE
PHOTOCOPYED BY COPYRIGHT LAW
TITLE 17 U.S. CODE, § 107

l'autopsia ha dimostrato trattarsi di angiosarcoma epatico. Il caso fu pubblicato tre mesi più tardi assieme ad altri due verificatisi in periodo precedente nella stessa fabbrica ma che non erano stati correlati prima con l'esposizione professionale (49).

Contemporaneamente Maltoni descriveva i primi due casi italiani: un soggetto che aveva lavorato per 16 anni alla polimerizzazione del CVM ed un altro per 6 anni all'estrusione del PVC (9).

Non pochi altri casi di angiosarcoma epatico da CVM saranno insorti anche negli anni precedenti ma, in mancanza dell'indicazione sperimentale, non erano stati correttamente diagnosticati, date anche le difficoltà interpretative determinate dalla rarità di un tale riscontro e la non correlazione con l'esposizione al monomero.

Sono note comunque altre sostanze capaci di provocare tumori angioblastici del fegato: l'angiosarcoma epatico si può sviluppare infatti anche in soggetti esposti ad arsenico inorganico o che abbiano assunto steroidi androgeni anabolizzanti, estrogeni o steroidi contraccettivi. Collegato a questo tipo di tumore è anche l'utilizzo di Thorotrast (colloido-diossido di torio), usato come mezzo di contrasto tra gli anni 30-50 (7).

Nel 1974 è stato istituito dalle Associazioni delle Industrie produttrici di materie plastiche un Registro Internazionale dei casi di angiosarcoma epatico insorti in lavoratori esposti al CVM; al dicembre 1986 i casi riportati ammontano a 119 (14). I primi casi italiani sono stati descritti da Maltoni e coll. (12, 13) e Chiappino e coll. (5).

Tre di questi sono stati riscontrati in lavoratori addetti alla polimerizzazione del CVM mentre gli altri due sono stati osservati in addetti ai reparti di estrusione del PVC.

Viene descritto un nuovo caso italiano di angiosarcoma epatico in un soggetto con esposizione professionale al CVM; vengono riportati l'anamnesi lavorativa, i dati

clinico-patologici ed i reperti micro e macroscopici del fegato come contributo epidemiologico al Registro Internazionale degli angiosarcomi epatici da CVM.

CASO CLINICO

Soggetto di sesso maschile, nato nel 1936, modesto bevitore (da due anni beveva circa mezzo litro di vino al dì, prima uno-due litri), fumava 20 sigarette al dì. Da due anni moderatamente iperteso (PA 180/100) mmHg, non seguiva comunque alcuna terapia antipertensiva.

Iniziò a lavorare alla Montedison di Porto Marghera nel 1960 con la mansione di autoclavista presso il reparto di polimerizzazione «CV14» dove rimase fino al 1971 allorché venne addetto, con la qualifica di quadrista, ad un reparto di polimerizzazione, il «CV 24», dove svolse la sua attività fino alla data del ricovero in ospedale.

Pur non essendo disponibili dati ambientali precisi sulle concentrazioni di CVM presenti negli anni 60 nei reparti di polimerizzazione, è possibile tuttavia stimare che in quel periodo per la specifica mansione di autoclavista i livelli di esposizione si attestassero attorno al TLV dell'epoca che era fissato in 500 ppm; si può invece considerare irrilevante, ai fini dell'esposizione, il periodo trascorso al «CV 24» come quadrista.

In occasione dei periodici controlli eseguiti a cura del Servizio Sanitario Aziendale negli ultimi 10 anni erano stati riscontrati lievi e discontinui aumenti delle transaminasi e delle gamma-GT, oltre a lieve epatomegalia.

Nel novembre 1985 iniziò a lamentare astenia, mialgie e frequenti episodi di epistassi. Eseguì pertanto un controllo dei comuni parametri ematochimici che evidenziavano la presenza di poliglobulia (GR: 7.000.000/mm³) e un aumento delle gamma-GT. Per ricercare la causa della poli-

ports the case
for 26 years
lar attention
isy. From the
fuse sclerotic
to metastases
onsidered an
of the liver
e reported to

mposto, dimo-
zio degli anni
ta poco dopo
coma epatico
ati esposti (4).

voltesi in que-
hanno inoltre
zione del com-
istrato un ec-
nori e in par-
mone, encefalo-
poietico (12).

l'angiosarco-
ello più pecu-
uomo che ne-
ntalmente.

ta di angiosar-
la CVM risale
o una fabbrica
A) moriva un
a dominale:

globulia e per studiare l'ipertensione arteriosa venne inviato all'ambulatorio della II Divisione Medica dell'Ospedale Umberto I di Mestre e successivamente qui ricoverato il 25 novembre 1985.

L'obiettività all'ingresso dimostrava il margine inferiore epatico debordante di 3 cm dall'arcata costale, di consistenza aumentata. Veniva confermata la poliglobulia, l'aumento delle transaminasi e delle gamma-GT, dimezzato il tempo di Quick.

Normali risultavano un'emogasanalisi, gli esami della funzionalità respiratoria, la radiografia del torace come pure il mieloaspirato sternale. L'ECG era normale mentre il fondo oculare evidenziava una retinopatia ipertensiva di II grado.

La scintigrafia epatica dimostrava un viscere di dimensioni aumentate con distribuzione intraepatica del radiofarmaco diffusamente irregolare con aree di ipocaptazione di forma rotondeggiante di entrambi i lobi. Il quadro di sovvertimento del parenchima epatico era confermato anche da un'ecotomografia, da una TAC addominale e da un'arteriografia del tripode celiaco senza peraltro che tali esami aggiungessero dati peculiari.

Una esofagogastroduodenoscopia evidenziava la presenza di un papilloma esofageo (asportato e controllato istologicamente); non erano presenti segni di ipertensione portale né lesioni gastroduodenali.

Per indagare ulteriormente la natura dell'epatopatia il paziente eseguì il 6.12.85 una laparoscopia da cui il fegato risultava aumentato di volume, di consistenza aumentata con la superficie finemente irregolare di colorito rosso-bruno con aree violacee e numerose nodulazioni bianco-giallastre di 2-3 mm (furono eseguite biopsie al lobo dx e sin). Il legamento rotondo e la parete anteriore gastrica presentavano accentuazione del disegno vascolare riferibile ad iniziale ipertensione portale. La milza non era visibile, non era presente ascite.

L'esame istologico dei frammenti epatici evidenziava una alterazione architetturale del parenchima determinata da setti fibrosi contenenti una ricca proliferazione di duttuli biliari. Nei sinusoidi dilatati si osservavano accumuli di elementi cellulari di vario tipo comprendenti numerose, voluminose ed ipercromiche cellule di Kupffer, nidi di tessuto emopoietico ed abbondanti depositi di emosiderina (figura 1).

Le condizioni di salute del paziente cominciarono a peggiorare nei primi giorni di gennaio quando comparvero succulenza agli arti inferiori, ascite, ittero, ecchimosi in sede di banali traumi. Il volume del fegato è andato aumentando, fino a 10 cm dall'arcata costale, è comparsa encefalopatia portosistemica di II grado ed il paziente è morto il 13 febbraio 1986 per emorragia digestiva dovuta a rottura di varici esofagee, come confermato dal riscontro autopsico.

All'autopsia il fegato, di 2400 grammi, si presentava con uno spiccato aumento della consistenza, di aspetto granulare ed irregolare, di colorito rosso-bruno con micronodulazioni di colorito biancastro alternate ad aree violacee. Sulla faccia inferiore del lobo destro era visibile una neoformazione rotondeggiante biancastra, lardacea e dura di circa 6 cm di diametro ed a margini sfumati ed indistinti (figura 2). All'esame istologico la massa risultava essere costituita da una proliferazione irregolare di cellule neoplastiche immerse in un denso stroma collagene talora riunite a formare strutture vascolari capillari e papillari con aspetti tipici di angiosarcoma (figure 3, 4).

L'istologia evidenziava inoltre una fibrosi diffusa ad ampie bande sclerotiche con spiccata proliferazione settale di duttuli biliari e diffusa emosiderosi. Confermava inoltre la diffusa iperplasia atipica delle cellule di Kupffer e la presenza di nidi intrasinusoidali di ematopoiesi eterotopica già segnalati alla biopsia laparoscopica (figure 5, 6, 7, 8).



Figura 1 - Aspetto del fegato all'autopsia, nei quali si nota, non è evidente.



65 66

Figura 2 - Aspetto della neoformazione sul fegato.



Figura 1 - Aspetto microscopico di frammento ottenuto da agobiopsia epatica: dilatazione marcata dei sinusoidi nei quali si notano numerosi elementi cellulari talora con aspetti ipercromici. L'architettura lobulare è conservata, non è evidente la fibrosi perisinusoidale (Ematossilina-Eosina 100 X).

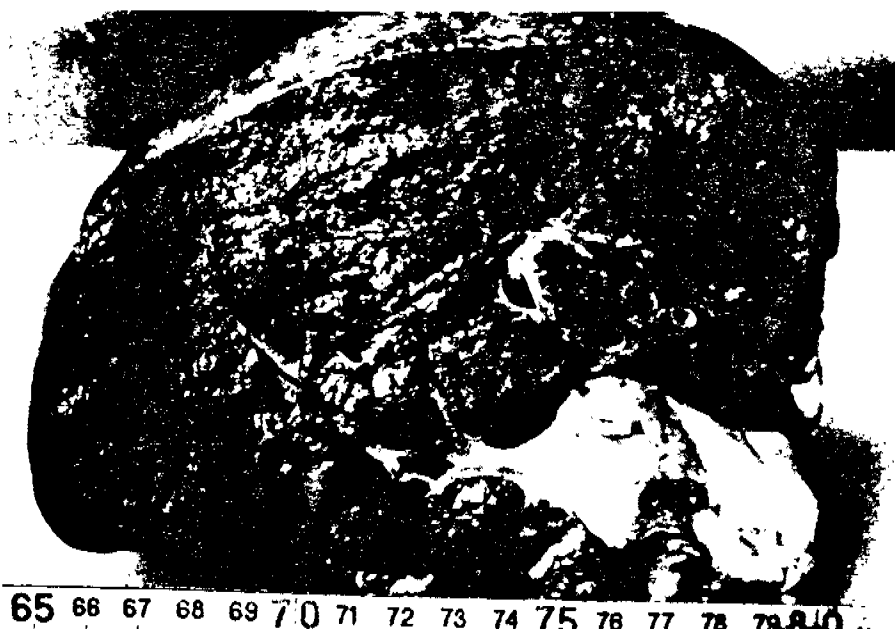


Figura 2 - Aspetto macroscopico del fegato: sulla superficie di taglio si osserva l'aspetto variegato e in basso a sx. una formazione nodulare sottocapsulare.

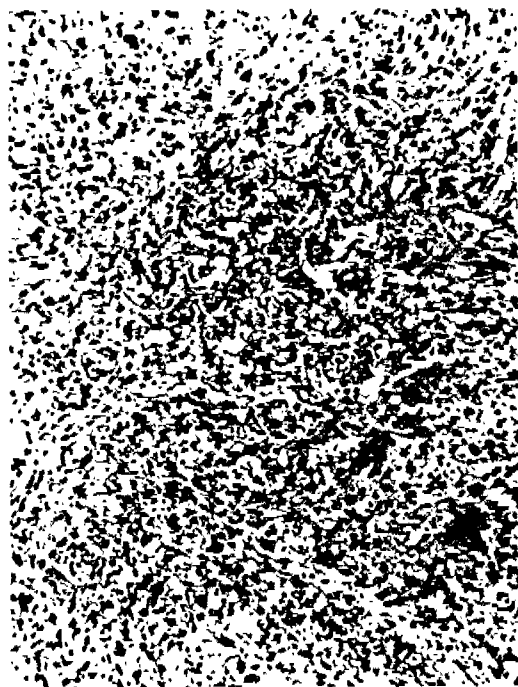


Figura 3 - Aspetto microscopico: tipico aspetto vascolare angiosarcomatoso: si osservano in alto a dx alcuni dotti biliari neolformati (Ematossilina-Eosina 100 X)



Figura 4 - Aspetto microscopico: tipico aspetto vascolare angiosarcomatoso con ricca componente fibrosa (Ematossilina-Eosina 100 X)



Figura 6
mono-str.
proliferaz
atipici de
100 X).



Figura 5 - Aspetto microscopico: spesse bande collagene separano noduli di parenchima epatico. Si osserva la disposizione monolaminare degli epatociti nelle aree preservate dalla fibrosi (Gomori 100 X).

Figura 8
Kupffer



aspetto vasco-
nente fibrosa



ico. Si osserva la



Figura 6 - Aspetto microscopico: singole lamine mono-stratificate di epatoenti separate da una estesa proliferazione connettivale perisinusoidale ed aspetti atipici delle cellule di Kupffer (Ematossilina-Eosina 100 X)



Figura 7 - Aspetto microscopico: proliferazione nodulare pseudoadenomatosa di dotti biliari e, alla periferia, ricca proliferazione dutturale (Ematossilina-Eosina 100 X)

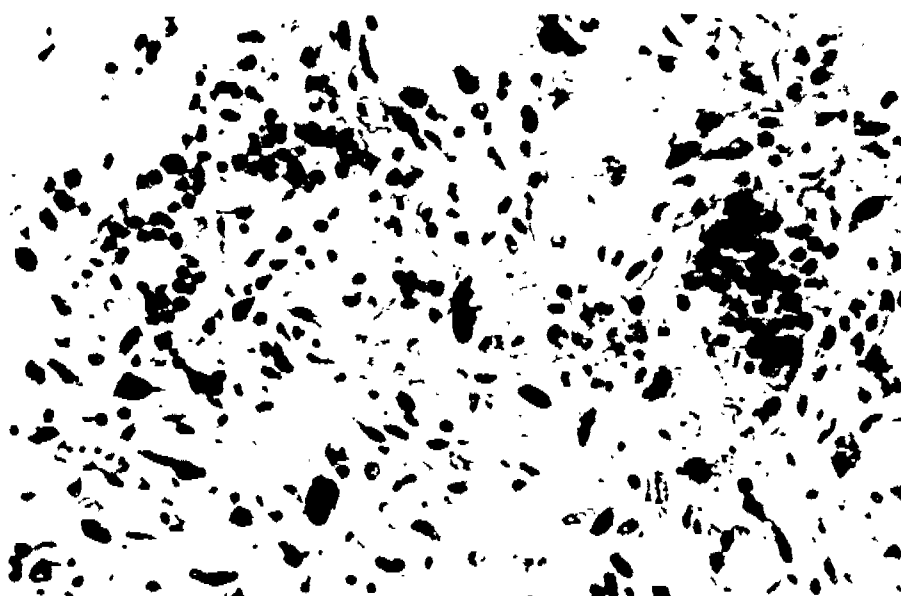


Figura 8 - Aspetto microscopico: due nidi di eritroblasti nei sinusoidi dilatati accompagnati da elementi di Kupffer atipici (Ematossilina-Eosina 250 X)

DISCUSSIONE

Molte ricerche epidemiologiche hanno concorso nel definire i danni epatici riscontrati in lavoratori esposti al CVM. Rara e peculiare è l'evenienza di angiosarcoma epatico e importante ne risulta un'accurata identificazione di tutti i casi e una raccolta uniforme di tutte le possibili informazioni con l'intento di capire meglio gli aspetti che sono fondamentali alla cancerogenesi.

I risultati di cancerogenesi sperimentali da CVM, con particolare riguardo all'angiosarcoma epatico, rappresentano un chiaro esempio di predittività di rischio oncogeno per l'uomo. I primi studi epidemiologici sui lavoratori esposti a CVM rivelano un eccesso di mortalità per angiosarcoma epatico di ben 400 volte rispetto alla popolazione generale (8). Sarà importante studiare e meglio definire le relazioni tra tipo, entità e/o durata dell'esposizione alla sostanza, il periodo di latenza e, più in generale, le complesse relazioni esistenti nel sistema sostanza-uomo-tumore.

Forman (6) in una recente revisione di tutti i casi registrati evidenzia come, nei soggetti colpiti da questa forma neoplastica, l'età media alla diagnosi è di 52 anni, mentre la durata del periodo di induzione è mediamente di 22,6 anni. Nello stesso lavoro si evidenzia inoltre che il 43% dei casi di angiosarcoma epatico si è verificato tra gli autoclavisti della polimerizzazione, mansione che più di ogni altra ha contribuito all'esposizione professionale al CVM. Un numero molto inferiore di casi di angiosarcoma epatico fu osservato tra lavoratori con altre attività attinenti al CVM, per esempio addetti al riempimento dei contenitori di aerosol, alla riparazione delle macchine, alla produzione del monomero, addetti all'estrusione.

In accordo con quanto descritto in letteratura anche questo caso si è manifestato in un operaio di 49 anni addetto per 11,

dal 1960 al 1971, alla polimerizzazione del CVM con la mansione di autoclavista; l'esposizione in quel periodo storico e per quella specifica mansione si può ragionevolmente stimare in circa 500 ppm di CVM. La durata del periodo di induzione è di 26 anni. Non sono presenti nella storia del paziente manifestazioni extraepatiche della «malattia da CVM» quali disturbi circolatori, acroosteolisi, modificazioni cutanee.

Il danno epatico era certamente presente da tempo come si evidenzia anche dalle lesioni fibrotiche e probabilmente precedeva la comparsa dell'angiosarcoma. La disseminazione neoplastica in tante piccole neoformazioni a carico di entrambi i lobi anche se è presente una grossa massa neoplastica nel lobo destro, suggerisce l'evenienza di un'origine multifocale della neoplasia come è già stato documentato in via sperimentale con alte esposizioni (10) ed è forse correlato alla tossicità vascolare della sostanza (21).

La completa assenza di metastasi, in contrasto con la malignità del tumore e con la tendenza alla proliferazione intravasale – che è stata sempre osservata in letteratura – sembra essere una caratteristica peculiare dell'angiosarcoma epatico da CVM (15), contrariamente alle altre forme non correlate a sostanze tossiche (1, 16).

Anche questo caso conferma la rapida evolutività della malattia: infatti il nostro paziente, che prima dell'insorgenza dei sintomi – peraltro lievi ed aspecifici – godeva di pieno benessere, ha subito un rapido deterioramento clinico dovuto all'insufficienza epatica ed è deceduto a distanza di tre mesi e mezzo dal ricovero.

Anche i comuni indici bioumorali non sono stati utili quale spia della malattia nella fase preclinica: unico dato particolare è risultata la poliglobulia non giustificata da lesioni renali né polmonari. Gli stessi esami strumentali, comprese la T.A.C. addominale e l'arteriografia del tripode celiaco

non hanno potuto verso questa rai-

Ciò conferma il controllo di questa sostanza solo con la messa in opera di misure di protezione che per il futuro si spera possano evitare il danno epatico.

Sebbene sia stata l'esposizione all'angiosarcoma, la sua rimozione rimangono i problemi istogenetici e di tumore associato.

Studi sulla polimerizzazione del CVM sul fegato mostrano che questa sostanza induce in cellule sinusoidali e negli epatociti la prima tappa nella formazione del tumore, come possa essere la distruzione delle cellule endoteliali, la dilatazione e la proliferazione, la lussazione consistendo di atipia e di infiltrazione endoteliale con cellule infiltrative. Ciò deriva dalle cellule mostrate da studi sulle cellule tumorali, che dimostrano che le cellule tumorali sono sensibili per la prima volta se sembra che le cellule endoteliali, altrettanto si può ipotizzare che la distruzione delle cellule endoteliali sia la prima tappa nella formazione del tumore.

Nel nostro caso, logicamente il sistema reticolo-endoteliale è verosimilmente coinvolto nel CVM sulle cellule endoteliali, che danno con una serie di alterazioni morfologiche con un'ipotesi unitaria di lesioni osservate.

erizzazione del
autoclavista:
o storico e per
i può ragione-
500 ppm di
o di induzione
enti nella storia
extraepatiche
quali disturbi
modificazioni cu-

mente presente
sia anche dalle
mente precede-
rcoma. La dis-
tante piccole
entrambi i lobi
ossa massa neo-
uggerisce l'ave-
ocale della neo-
umentato in via
si (10) ed è
a vascolare della

li metastasi, in
à del tumore e
razione intrava-
sservata in lepe-
na caratteristica
ma epatico da
alle altre forme
ossiche (1, 16).
ferma la rapida
infatti il nostro
l'insorgenza dei
l aspecifici - go-
a subito un rapi-
dovuto all'insuf-
luto a distanza di
vero.

bioumorali non
ia della malattia
o dato particola-
lia non giustifica-
monari. Gli stessi
se la T.A.C. addo-
el tripode celiaco

non hanno potuto indirizzare la diagnosi
verso questa rara forma angioblastica.

Ciò conferma che l'unica possibilità di
controllo di questo tipo di tumore si attua
solo con la messa in atto di opportune mi-
sure di protezione ambientale anche se in
futuro si spera di potersi avvalere del tra-
pianto epatico.

Sebbene sia accettata la correlazione tra
l'esposizione al CVM e l'insorgenza del-
l'angiosarcoma epatico, aperti alla discus-
sione rimangono i meccanismi con i quali
il CVM stimola la cancerogenesi ed i pro-
blemi istogenetici di questo particolare ti-
po di tumore angioblastico.

Studi sulla patogenesi degli effetti del
CVM sul fegato hanno mostrato che que-
sta sostanza induce un'iperplasia sia delle
cellule sinusoidali epatiche e spleniche,
che degli epatociti. Sembra quindi che la
prima tappa nello sviluppo dell'angiosar-
coma possa essere la proliferazione delle
cellule endoteliali sinusoidali associata ad
una dilatazione focale dei sinusoidi: l'evol-
uzione consisterebbe in un crescente gra-
do di atipia e di proliferazione delle cellule
endoteliali culminante nell'angiosarcoma
infiltrativo. Che l'angiosarcoma epatico
derivi dalle cellule endoteliali sembra di-
mostrato da studi di immunoistochimica:
le cellule tumorali sono infatti risultate po-
sitive per la presenza del fattore VIII, nor-
malmente contenuti in tali cellule. Tutta-
via se sembra dimostrato il ruolo delle cel-
lule endoteliali nella genesi tumorale, non
altrettanto si può dire per l'iperplasia epa-
tocitaria dalla quale peraltro si può svilup-
pare l'epatocarcinoma (19).

Nel nostro paziente si conferma morfo-
logicamente il danno diffuso a tutto il si-
stema reticolo-istiocitario del fegato quale
verisimile conseguenza dell'azione del
CVM sulle cellule di Kupffer che rispon-
dono con una proliferazione atipica. I dati
morfologici consentono inoltre di avanzare
un'ipotesi unitaria istogenetica per tutte le
lesioni osservabili nell'angiosarcoma da

PVC. La cellula di Kupffer oltre alla fun-
zione fagocitica possiede una funzione di
controllo della proliferazione dei fibrociti
e, nell'epoca fetale, funzione emopietica. Il
CVM potrebbe pertanto determinare da un
lato la stimolazione proliferativa diretta
sulla cellula di Kupffer fino alla formazio-
ne di masse neoplastiche vere e proprie e
l'attivazione indiretta, mediata dalla stessa
cellula di Kupffer, della proliferazione fi-
broblastica con conseguente produzione di
tessuto connettivo e scompaginamento ar-
chitetture. D'altro canto sbloccerebbe
la repressione della funzione ematopoei-
tica della cellula di Kupffer, persa durante
lo sviluppo, e potrebbe spiegare la poliglo-
bulia con la quale si è presentato questo
quadro clinico. La proliferazione duttale
diffusa potrebbe essere pertanto conse-
guente al riarrangiamento architetture
del fegato analogamente a quanto avviene
in alcune forme di cirrosi epatica non cor-
relate al CVM oppure essere conseguente
alla stimolazione proliferativa diretta del
CVM analogamente alla iperplasia epato-
citaria descritta in letteratura.

L'effetto carcinogenetico non sarebbe
imputabile ai monomeri del CV, di per sé
poco tossici, ma ad alcuni loro metaboliti.
Il CVM inalato viene metabolizzato negli
epatociti da tre sistemi enzimatici: l'alcool
deidrogenasi che lo trasforma in cloroacetal-
deide ed acido monocloroacetico, la peros-
sidasi catalasi che produce cloroacetaldei-
de e l'ossidasi con produzione di ossido di
cloroetilene. Quest'ultimo è un metabolita
altamente reattivo che può trasformarsi
spontaneamente in cloroacetaldeide e clo-
roetanolo. Anche gli elementi endoteliali
sono in grado di ossidare il CVM mediante
il sistema enzimatico del reticolo endoplas-
matico liscio.

Tuttavia la loro capacità detossificante è
da 50 a 500 volte inferiore a quella degli
epatociti e limitata a certi substrati. L'ossi-
do di cloroetilene e la cloroacetaldeide, per
la loro alta capacità reattiva, se non vengo-

no ossidati o coniugati con gruppi sulfidrilici finiscono per legarsi chimicamente alle proteine ed al DNA (2). La carcinogenesi si realizzerebbe quindi con un'azione diretta e mutagena sul DNA cellulare, tanto negli epatociti che nelle cellule endoteliali, con insorgenza, dopo una «tappa» iperdisplasica, rispettivamente di epatocarcinoma ed angiosarcoma epatico.

Numerosi altri fattori possono avere un effetto cocarcinogenetico, o comunque favorente, interferendo nel metabolismo del CVM. È il caso, ad esempio, dell'alcool il quale compete con il CVM per il sistema detossificante alcooldeidrogenasi. Il CVM deve perciò seguire la via metabolica del sistema ossidativo con formazione di ossido di cloroetilene che, come abbiamo visto, è un metabolita altamente reattivo. Questo avviene già a bassi livelli di esposizione al CVM. Nell'assunzione cronica di alcool si ha inoltre interferenza con la sintesi proteica come pure si ha riduzione della disponibilità di gruppi sulfidrilici necessari alla detossificazione (17).

Rimane pure sconosciuta la relazione che intercorre tra fibrosi epatica, sempre presente nei casi di angiosarcoma, e lo stesso tumore. Quella da CVM è una fibrosi che presenta delle caratteristiche peculiari e che si distingue soprattutto per tre aspetti. Innanzitutto è una fibrosi portale di grado variabile nell'ambito dello stesso fegato: può assumere aspetti aggressivi estendendosi nel parenchima lobulare e nella parete dei rami della vena porta. Ci può essere una proliferazione di dotti biliari e un infiltrato infiammatorio periduttale. In secondo luogo, nota più caratteristica, si tratta di una fibrosi capsulare e sottocapsulare. Infine si tratta di una fibrosi «sottile» che, al microscopio elettronico, risulta di fine connettivo addensato e circondante, come un involucro, gli epatociti e contenente molti fibroblasti e cellule di Ito (2). Tuttavia se da un lato è vero che nei pazienti con angiosarcoma si è dimo-

strata la presenza di tale fibrosi, è anche vero che non tutti i pazienti con fibrosi da CVM hanno sviluppato un angiosarcoma. La relazione tra le due lesioni necessita perciò di ulteriori studi anche se la proliferazione focale di cellule endoteliali ed epatociti nella fibrosi suggerisce il passaggio dalla forma fibrotica al tumore (3). La fibrosi epatica però assieme alla splenomegalia, conseguenza dell'iperplasia delle cellule sinusoidali spleniche, è la causa dell'ipertensione portale di cui le varici esofagee ne sono l'espressione (18); la rottura di queste è stata infatti la causa di morte del caso da noi osservato.

RIASSUNTO

Viene descritta la storia clinica di un uomo di 49 anni affetto da angiosarcoma epatico e deceduto a distanza di soli tre mesi e mezzo dall'insorgenza dei primi sintomi. Costui aveva lavorato per complessivi 26 anni in reparti di polimerizzazione di cloruro di vinile (CVM), svolgendo per 11 anni la mansione di autoclavista. Particolare risalto è stato posto all'analisi dei reperti micro e macroscopici ottenuti dopo esame autoptico. Dalla loro discussione si può desumere che la neoplasia è preceduta da lesioni epatiche diffuse di natura sclerogena, che ha un'origine multicentrica e che, nonostante l'alta malignità locale, non è in grado di dare metastasi. Viene sottolineata in questo caso la precoce presenza di poliglobulia, che potrebbe essere considerata un segno clinico precoce della malattia. Questo caso costituisce il sesto descritto in Italia, tra i lavoratori esposti al CVM, e il 120° comunicato alla registrazione mondiale.

BIBLIOGRAFIA

1. ADAM Y.G. *Angiosarcoma of the liver*. *Ann. Surg.* 1972; 175.
2. BERK P.D., CH J., SEI P., POPPER H. *Angiosarcoma of the liver associated with vinyl chloride*. *Cancer* 1976; 84.
3. CAPONY P., J. *Hemangioendothelioma of the liver: a patient at expository terol. Clin. Oncol.* 1976; 84.
4. CRECH J.L. *Angiosarcoma of the liver in cup. Med.*
5. CHIAPPINO MASINI T. *Angiosarcoma of the liver. Med. Lav.*
6. FORMAN D. R. *Expos. sarcoma of cases.* 750-753.
7. GOODMAN J. *Angiosarcoma of the liver. In F. delphia, S.*
8. HEATH C.V. *Angiosarcoma of the liver among United States workers.* 246: 231-2.
9. MALTONI C. *Angiosarcoma of the liver: exposure and early detection.* 1974.
10. MALTONI C. *Angiosarcoma of the liver: exposure and early detection.* 387-405.
11. MALTONI C. *Angiosarcoma of the liver. Proceedings of the International Conference on the Prevention of Cancer.*

Accettato il 1.

BIBLIOGRAFIA

1. ADAM Y.G., HAYON A.G., HAIDU S.I.: Malignant vascular tumors of liver. *Ann. Surg.*, 1972; 175: 375-383.
2. BERK P.D., MARTIN J.F., YOUNG R.S., CREECH J., SELIKOFF I.J., FALK H., WATANABE P., POPPER H., THOMAS L.: Vinyl chloride-associated liver disease. *Ann. Int. Med.*, 1976; 84: 717-731.
3. CAPONY P., FRICAMP C., FAURE H., FORNET J.: Hemangiosarcoma hépatique chez un patient atteint de fibrose portale après exposition au chlorure de vinyle. *Gastroenterol. Clin. Biol.*, 1987; 11: 344.
4. CREECH J.L., JOHNSON M.N.: Angiosarcoma of liver in the manufacture of PVC. *J. Occup. Med.*, 1974; 16: 150-151.
5. CHIAPPINO G., BERTAZZI P.A., BARONI M., MASINI T.: Hepatic angiosarcoma from vinyl chloride. Report of a new Italian case. *Med. Lav.*, 1982; 73: 555-563.
6. FORMAN D., BENNETT B., STAFFORD J., DOLL R.: Exposure to vinyl chloride and angiosarcoma of the liver: a report of the register of cases. *Br. J. Ind. Med.*, 1985; 42: 750-753.
7. GOODMAN Z.D., ISHAK K.G.: Non-parenchymal and metastatic malignant tumors of the liver. In: Bockus: *Gastroenterology*. Philadelphia, Saunders, 1985: 3377-3387.
8. HEATH C.W., FALK H., CREECH J.L.: Characteristics of cases of angiosarcoma of the liver among vinyl chloride workers in the United States. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1975; 246: 231-236.
9. MALTONI C.: Angiosarcoma epatico in operai esposti a cloruro di vinile. Resoconto dei primi due casi riscontrati in Italia. *Med. Lav.*, 1974; 65: 445-450.
10. MALTONI C., LEFEMINE G.: Carcinogenicity bioassay of vinyl chloride. I. Research plan and early results. *Environ. Res.*, 1974; 7: 387-405.
11. MALTONI C.: Occupational carcinogenesis. In: *Proceedings of the Symposium on Cancer Detection and Prevention*, Bologna, 1973. *Advances in tumor prevention, detection and characterization*. Amsterdam, Excerpta Medica, 1977; 2: 19-26.
12. MALTONI C., RONDINELLA R.: Angiosarcomi epatici in lavoratori esposti a cloruro di vinile in Italia. *Acta Oncologica*, 1980; 1: 35-49.
13. MALTONI C., CLINI C., VICINI F., MASINA A.: Two cases of liver angiosarcoma among polyvinyl chloride (PVC) extruders of an Italian factory producing PVC bags and other containers. *Am. J. Ind. Med.*, 1984; 5: 297-302.
14. MALTONI C.: *Vinyl chloride carcinogenicity, available scientific evidence and control measures*. Association of plastics manufacturers in Europe (APME). Brussels, December 1986: 1-36.
15. MARR L., DELMORE F., CREECH J., OGDEN L., FADILL H., SONGSTER C., CLANTON J., JOHNSON M.N.: Clinical and morphological feature of hepatic angiosarcoma in vinyl chloride workers. *Cancer*, 1976; 37: 149-163.
16. POLLARD S.M., MILLWARD-SADLER G.H.: Malignant haemangioendothelioma involving the liver. *J. Clin. Pathol.*, 1974; 27: 214-221.
17. RADIKI M.J., STEMMER K.L., BINGHAM E.: Effect of ethanol on vinyl chloride carcinogenesis. *Environ. Health Perspect.*, 1981; 41: 59-62.
18. SMITH P.M., CROSSLEY I.R., WILLIAMS D.M.J.: Portal hypertension in vinyl chloride production workers. *Lancet*, 1976; ii: 602-604.
19. TAMBURRO C.H.: Relationship of vinyl monomers and liver cancers: angiosarcoma and hepatocellular carcinoma. In: *Seminars in liver disease*. New York, Thieme-Stratton Inc., 1984; 4: 158-169.
20. VIOLA P.L.: Pathology of vinyl chloride. *Med. Lav.*, 1970; 61: 174-180.
21. WILSON R.H., McCORMICK W.E., TATUM C.F., CREECH J.L.: Occupational acroosteolysis: report of 31 cases. *JAMA*, 1967; 201: 577-581.

Accettato il 12.1.1988