

10000000

do not

~~SECRET~~

ANGIOSARCOMI EPATICI IN LAVORATORI ESPOSTI A CLORURO DI VINILE IN ITALIA

Estratto da:
ACTA ONCOLOGICA
Vol. 1, (1-2), 1980

PICCIN EDITORE - PADOVA

Articolo originale

Angiosarcomi epatici in lavoratori esposti a cloruro di vinile in Italia

CESARE MALTONI e RENATO RONDINELLA
Istituto di Oncologia e Centro Tumori, Bologna, Italia.

Received 26th March 1982
[Signature]

INTRODUZIONE

Nel 1971 iniziava presso l'Istituto di Oncologia e il Centro Tumori di Bologna un vasto progetto di ricerche sperimentali integrate per lo studio della cancerogenicità del cloruro di vinile (CV).

Gli esperimenti erano programmati per studiare gli effetti del monomero somministrato per varie vie (inalazione, ingestione ed iniezione endoperitoneale e sottocutanea), a diverse concentrazioni, per vari periodi di tempo, mediante trattamento continuo od intermittente, su animali di diverse specie (ratti, topi, criceti), ceppi (ratti Sprague-Dawley e Wistar), sesso ed età.

Il progetto è durato 10 anni, è stato condotto su circa 7.000 animali, per un totale di oltre 3.000.000 di giornate-roditori, ed ha comportato l'esame di circa 200.000 preparati istologici. Si tratta della più ampia sperimentazione mai condotta su un solo agente, da una unica istituzione.

Questo progetto ha dimostrato che:

- 1) il CV causa tumori nei diversi sistemi animali studiati;

- 2) il CV è un cancerogeno multipotente, poiché causa tumori di diverso tipo in diversi distretti anatomici, tra i quali in maniera prominente l'angiosarcoma epatico (Tabella 1);
- 3) il CV mostra effetti cancerogeni quando è somministrato per inalazione, per ingestione e probabilmente anche per iniezione;
- 4) sia negli esperimenti per inalazione (14 dosi: da 30.000 a 1 ppm), sia negli esperimenti per ingestione (6 dosi: da 50 mg a 0,03 mg/kg di peso corporeo) è stata osservata una chiara relazione di dose e risposta;
- 5) la durata del trattamento e il calendario dello stesso influenzano grandemente l'entità della risposta;
- 6) la risposta neoplastica, in termini qualitativi e quantitativi, è grandemente condizionata dalla specie, dal ceppo, dal sesso e dall'età degli animali;
- 7) gli animali neonati sono estremamente responsivi e facilmente sviluppano tumori del fegato (epatocarcinomi ed angiosarcomi);
- 8) il CV ha effetti cancerogeni anche a basse dosi.

Questi risultati hanno fatto oggetto di una se-

Tabella 1

TUMORI ATTUALMENTE CORRELATI ALL'ESPOSIZIONE A CV. IN RODITORI SPERIMENTALI

TUMORI												
Specie	Angio-sar-comi epatici	Tumori del-l'en-cefalo	Tumori del pol-mone	Linfomi e leu-cemie	Epa-tomi	Angiosar-comi e an-giomi di altri siti	Nefro-bla-stomi	Carci-nomi sebacei cutanei	Altri tu-mori e-piteliali cutanei	Carci-nomi mammari	Papillomi e acanto-mi del presto-maco	Mela-nomi
Ratto	+	+			+	+	+	+	(+)	+	+	
Topo	+		+			+			(+)	+	(+)	
Hamster	+			(+)		(+)			(+)		+	(+)

rie di resoconti dell'Istituto di Oncologia (Maltoni, 1974a, 1977; Maltoni e Lefemine, 1974a, b, 1975; Maltoni *et al.*, 1974, 1980).

Fra tutti i tumori sperimentali osservati, l'angiosarcoma epatico è certamente quello più peculiare per la sua rarità sia negli animali impiegati, sia nell'uomo, e per essere stato osservato in tutte le specie animali studiate, con particolare frequenza nel ratto e nel topo. Esso si presenta in tutti i gradi di differenziazione (figg. 1-6).

Le prime diagnosi di angiosarcomi sperimentali, in animali trattati con CV per via inalatoria furono fatte nell'estate del 1972.

Questo risultato fu reso noto, nei mesi che seguirono, alle maggiori industrie di CV-PCV, europee ed americane, perché fossero intraprese in tal senso indagini epidemiologiche e controlli medici sulle popolazioni esposte e perché fosse dato

inizio alla messa in atto di misure di prevenzione (Maltoni, 1974 a; Maltoni e Lefemine, 1974 a, b).

Il 19/12/1973, presso una fabbrica della B.F. Goodrich (Louisville, Kentucky, U.S.A.), veniva a morte un operaio con sintomatologia addominale. L'autopsia, eseguita in seguito, mostrava trattarsi di angiosarcoma. Questo caso rappresenta la prima osservazione nota di angiosarcoma epatico professionale da CV. Il caso fu pubblicato tre mesi dopo, assieme ad altri due verificatisi in periodo precedente, nella stessa fabbrica, ma che non erano stati correlati prima l'esposizione professionale (Creech e John 1974).

I risultati di cancerogenesi sperimentale da CV, con particolare riguardo all'angiosarcoma epatico, rappresentano al momento attuale il più

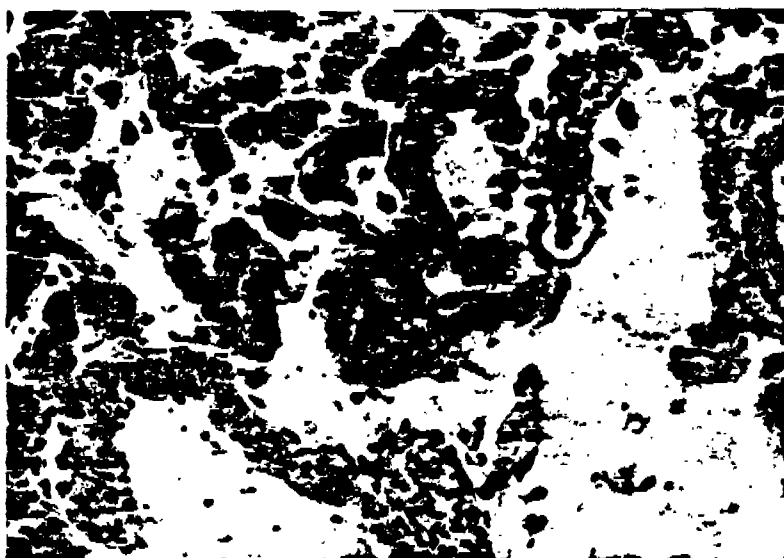


Fig. 1. Angiosarcoma epatico sperimentale da CV, nel ratto, ben differenziato, a stadio iniziale. (Ematossilina-Eosina, x 19C).

Fig. 2. Angiosarcoma epatico sperimentale da CV, nel ratto, ben differenziato. (Ematossilina-Eosina, x 150).

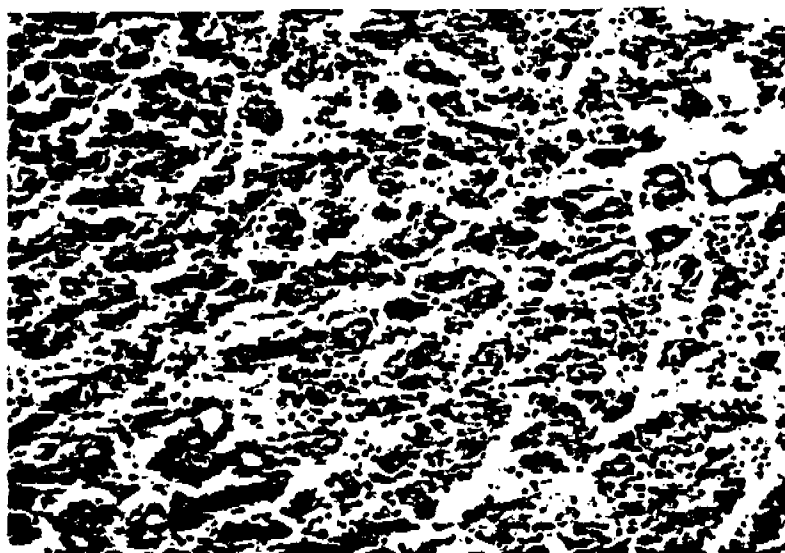
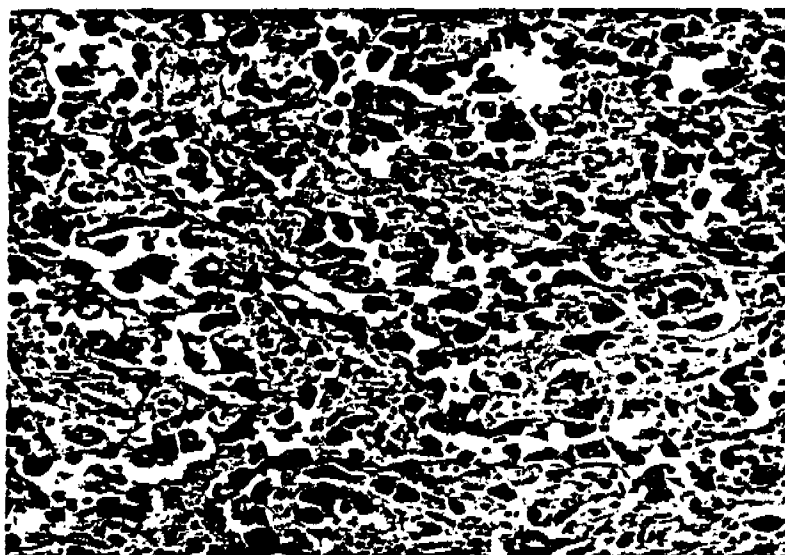


Fig. 3. Angiosarcoma epatico sperimentale da CV, nel ratto, scarsamente differenziato. (Ematossilina-Eosina, x 60).

Fig. 4. Angiosarcoma epatico sperimentale da CV, nel ratto, scarsamente differenziato, con abbondante reazione stromale. (Ematossilina-Eosina, x 150).



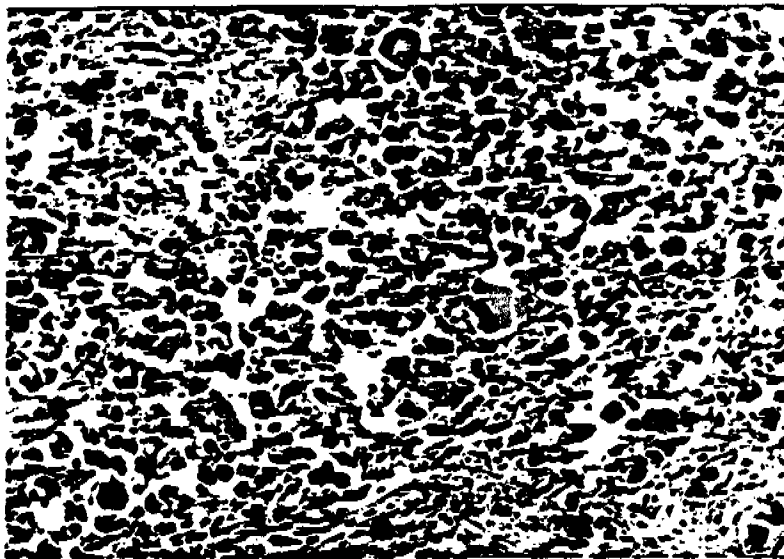


Fig. 5. Angiosarcoma epatico sperimentale da CV, nel ratto, indifferenziato. (Ematossilina-Eosina, x 150).

chiaro esempio di predittività di rischio oncogeno per l'uomo.

Oltre all'angiosarcoma epatico indagini epidemiologiche hanno portato al riscontro, tra popolazioni lavorative esposte, di altri tumori per i quali la sperimentazione aveva indicato un nesso causale con il CV. Si tratta in particolare di tumori encefalici, tumori polmonari, e probabilmente leucemie e linfomi, epatocarcinomi e tumori mammari.

Indagini epidemiologiche retrospettive e prospettive ed osservazioni cliniche casuali hanno portato al riscontro, in vari Paesi (Italia esclusa),

in particolare del Nord-America e dell'Europa Occidentale, di oltre 80 casi di angiosarcoma epatico.

La maggior parte di questi tumori si è verificata dal 1974 in poi. Non pochi di essi tuttavia erano insorti anche negli anni precedenti, fin dal 1955, ma in mancanza dell'indicazione sperimentale, non erano stati correttamente diagnosticati, data anche la difficoltà interpretativa terminata dalla rarità di un tale riscontro, e non correlati all'esposizione al monomero.

La quasi totalità dei casi è stata riscontrata tra lavoratori addetti alla polimerizzazione e solo

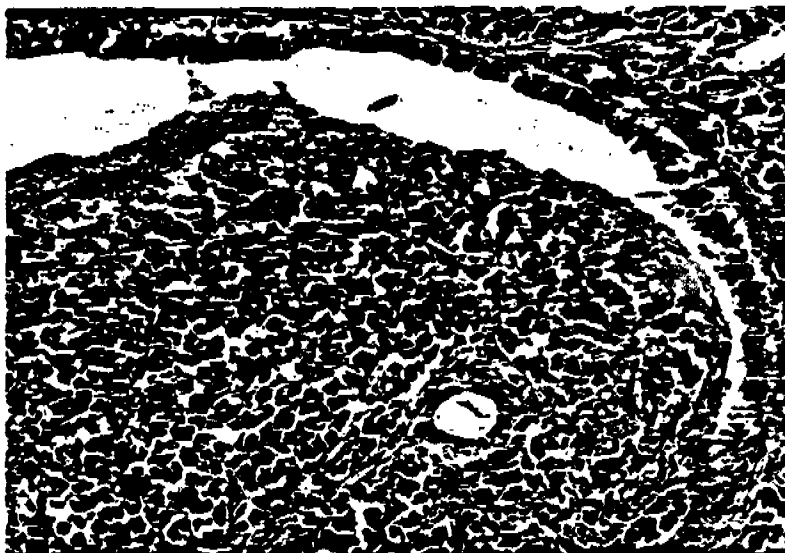


Fig. 6. Metastasi polmonare dell'angiosarcoma della figura precedente. (Ematossilina-Eosina, x 150).

Tabella 2

DISTRIBUZIONE DEI CASI DI ANGIOSARCOMA EPATICO PER PAESI E MANSIONI (ESCLUSI QUELLI ITALIANI)

Paese	N. di casi	MANSIONE		
		POLIMERIZZAZIONE		ALTRE
		N.	N.	
<i>Europa Occidentale</i>				
Belgio	1	1		
Francia	13	13		
Germania	16	15	1	Riempimento di contenitori per aerosol
Norvegia	1	1		
Svezia	4	3	1	Produzione del monomero
U.K.	6	6		
<i>Nord America</i>				
U.S.A.	27	26	1	Riparazioni meccaniche
Canada	10	10		
<i>Altri Paesi</i>				
Cecoslovacchia	2	2		
Giappone	2	2		
Yugoslavia	4	2	2	Produzione del monomero
<i>Sommario</i>				
Europa Occ.	41	39	2	
Nord America	37	36	1	
Altri Paesi	8	6	2	
<i>Totale</i>	86	81	5	

pochi casi in lavoratori esposti in altre circostanze lavorative.

Il numero, la distribuzione geografica e per mansioni, l'incidenza annuale, e il periodo di la-

tenza dei casi di angiosarcoma da CV, osservati fino al momento attuale, esclusi quelli italiani, è esposto nelle Tabelle 2-4.

Il CV non è il solo agente capace di provocare

Tabella 3

INCIDENZA ANNUALE DI ANGIOSARCOMI EPATICI PER ANNO DI MORTE AD AREE GEOGRAFICHE (ESCLUSI QUELLI ITALIANI)

Anno	Europa Occidentale	Nord America	Altri paesi	Totale annuale
1955		1		1
7		1		1
1961		1		1
2		1		1
4		1		1
6			1	1
7	1			1
8		5		5
9	1	2		3
1970	1	1		2
1	1	2		3
2	3	1		4
3	1	4	2	7
4	3	2	1	6
5	5	4	1	10
6	6	3	2	11
7	6	3		9
8	7	2	1	10
9	4			4
1980	2	3		5
	41	37	8	86

Tabella 4

PERIODO DI LATENZA (ANNI DALLA PRIMA ESPOSIZIONE ALLA DIAGNOSI) DEI CASI DI ANGIOSARCOMA EPATICO (ESCLUSI QUELLI ITALIANI)

Paese	N. di casi	Anni totali	Latenza media
<i>Europa Occidentale</i>			
Belgio	1	18	18
Francia	13	298	22,9
Germania	16	283	17,7
Norvegia	1	22	22
Svezia	4	106	26,5
U.K.	6	125	20,8
<i>Nord America</i>			
U.S.A.	27	650	24,1
Canada	10	204	20,4
<i>Altri Paesi</i>			
Cecoslovacchie	2	31	15,5
Giappone	2	39	19,5
Yugoslavia	4	85	21,2
<i>Sommario</i>			
Europa Occ.	41	852	20,8
Nord America	37	854	23,1
Altri Paesi	8	155	19,4
Totale	86	1.861	21,6

Tabella 5

AGENTI E FATTORI CAUSALI (ACCERTATI O SOSPETTATI) DELL'ANGIOSARCOMA EPATICO NELL'UOMO

Agente	DATI SULL'UOMO			Referenze bibliografiche
	Evidenza	Modalità di esposizione	Dati sull'animale da esperimento	
Arsenico	+	Professionale Iatrogena		Roth, 1957 Regelson <i>et al.</i> , 1968 Morris <i>et al.</i> , 1974
Thorotrast	+	Iatrogena	+	da Silva Horta, 1967
Cloruro di vinile	+	Professionale	+	Maltoni, 1974 Creech e Johnson, 1974
Androgeni anabolizzanti	+	Iatrogena		Falk <i>et al.</i> , 1979
Rame	(+)?	Professionale		Pimentel e Menezes, 1977
Emocromatosi (di etiologia sconosciuta)	(+)?			Baker <i>et al.</i> , 1956 Kwitken e Tartow, 1966 Sussman <i>et al.</i> , 1974

angiosarcomi epatici, anche se probabilmente è il più importante: in tempi antecedenti la scoperta degli effetti oncogeni del CV e in anni successivi, sono stati identificati altri agenti capaci di provocare tumori angioblastici del fegato (Tabella 5).

I primi due casi italiani furono riportati in letteratura alcuni anni fa (Maltoni, 1974b). In questi ultimi 6 anni si sono verificati altri due casi.

I quattro casi italiani con i dati dell'anamnesi lavorativa e clinico-patologica disponibili vengono qui presentati come contributo epidemiologico al Registro Internazionale degli Angiosarcomi epatici da CV.

MATERIALI E METODI

Le notizie relative all'anamnesi lavorativa provengono dalla consultazione della documentazione degli uffici del personale e/o da informazioni acquisite direttamente nella fabbrica o dal sindacato.

I dati clinici sono stati raccolti dalle cartelle cliniche degli ospedali ove sono avvenuti i ricoveri e dai servizi sanitari di fabbrica.

Per tutti i casi è stato possibile acquisire i dati autoptici disponibili, e riesaminare tutta la documentazione isto-citopatologica esistente.

RISULTATI (CASISTICA)

Caso 1. De L.G. Nato il 15/6/1934. Fino al 1964 aveva lavorato in una lavanderia. Nel 1965 iniziò a lavorare presso una ditta, la PANSAC di Mira (Venezia), che

produce sacchi e contenitori vari di PCV. Per un anno fu addetto al reparto di estrusione, ove il PCV viene fuso al calore di 120°, e in seguito all'imballaggio di sacchi di plastica. Nel 1968 avrebbe lavorato in Germania (non abbiamo informazioni sul tipo di lavoro) e dall'aprile 1969 ritornò alla PANSAC.

Fino al febbraio 1970 pare che il paziente abbia sempre goduto di ottima salute. In quell'epoca egli si accorse che improvvisamente, durante il lavoro, non riusciva ad usare correttamente gli strumenti con la mano destra, per una improvvisa « diminuzione della forza muscolare ».

— Prima decade gennaio 1971: compaiono colpi di tosse con emissione di espettorato mucoso, striato di sangue rosso vivo. Il paziente lamenta dolore in corrispondenza dell'emiarcata dentaria superiore sn. che non presenta alcuna alterazione rilevabile ispettivamente.

— 12/2/1971: una radiografia del torace non evidenzia segni di lesioni pleuro-parenchimali.

— 18/2/1971: ricovero in una Divisione Pneumologica. Il fegato deborda di un dito dall'arcata costale ed è dolente alla palpazione; la milza è nei limiti. L'esame emocromocitometrico, l'esame dell'urina, la glicemia, l'azotemia, la VES, le prove sierocolloidali, la protidemia, la bilirubinemica, la transaminasemia e l'attività protrombinica sono nei limiti della norma. L'espettorato, sempre più scarso, si mantiene emorragico. Compaiono al mattino, per una-due ore, dolori epigastrici irradiati a sbarra, accompagnati da nausea. Il paziente accusa una persistente dolenzia epigastrica e all'ipocondrio destro.

— 1/3/1971: febbre intermittente, accentuazione dei dolori addominali, e vomito alimentare tale da impedire spesso del tutto l'alimentazione. Vengono rilevati anemia (Hb 11,2 g%, G.R. 3.650.000, V.G. 0,95), leucocitosi (G.B. 10.000) e aumento della VES.

— 2/3/1971: un esame radiologico delle prime vie digestive (esofago, stomaco e duodeno) non mette in evidenza alterazioni degne di nota.

— 4/3/1971: una radiografia del torace dà il seguente esito: « Emidiaframma sn. a contorni un po' irregolari e blocco pleuritico parziale del seno costofrenico. Alcune

*dominant
angioma
con nist.*

chiazze fibrotiche al III inferiore del campo polmonare dello stesso lato. Ombra cardiaca assai ingrandita ».

— 6/3/1971: alla colecistografia, la colecisti non appare opacizzata dal mezzo di contrasto.

— 8/3/1971: un E.C.G. mostra « modeste aspecifiche alterazioni della fase di ripolarizzazione ».

— 17/3/1971: in questo periodo si fa intanto visibile una neoformazione a tipo di epulide in corrispondenza della regione canino-premolare dell'emiarcata superiore sn. Una radiografia dell'emiarcata superiore sn. non mostra lesioni osteoperiosteiche. L'esame istologico di una biopsia di questa neoformazione dà come esito: « epulide angiomatosa ».

— Terza decade marzo 1971: compare dispnea da sforzo, con decubito preferibilmente semiortopnoico e turgore delle giugulari. Un E.C.G. di controllo documenta un'ischemia subepicardica diffusa. Persiste la leucocitosi (G.B. 9.900).

— 27/3/1971: accentuazione della dispnea e del turgore delle giugulari. Il paziente viene sottoposto a pericardiocentesi con estrazione di circa 20 cc di liquido di aspetto ematico. Per l'aggravarsi delle condizioni il paziente è trasferito al reparto di Rianimazione della Clinica Chirurgica dell'Università di Padova ove viene effettuata una nuova pericardiocentesi con l'estrazione di 400 cc di « sangue scuro ». Una radiografia del torace mette in evidenza: « discreta accentuazione del disegno in tutto l'ambito polmonare, più evidente verso le basi. Velatura della metà inferiore del campo polmonare di sn., area di velatura tra III medio e III inferiore del polmone ds. Ili più disegnati. Cuore aumentato in grado marcato, più verso sn., a profili più rettilinei ».

— 28/3/1971: persistente cianosi, turgore delle giugulari e ipotensione arteriosa. Vengono eseguite una terza e una quarta pericardiocentesi con estrazione rispettivamente di 450 cc e di 260 cc di sangue. Una radiografia del torace dimostra: « campi polmonari leggermente meno espansi. Un po' ridotta di volume l'ombra cardiaca. Persiste la disomogenea velatura a ds., che ora sembra più bassa ».

— Il paziente viene trasferito alla Clinica Chirurgica dell'Università di Padova ove al momento del ricovero

presenta febbre (39°) e modesta dispnea da sforzo. Obiettivamente l'area cardiaca è ingrandita in toto, i toni sono ritmici e un po' lontani. È presente modesto versamento addominale. La regione epigastrica è dolente alla palpazione.

— 2/4/1971: toracentesi esplorativa sn. con estrazione di 20 cc di liquido di colore ematico con i caratteri di trasudato.

— 6/4/1971: riduzione del versamento ascitico e pleurico. L'area cardiaca è meno ingrandita e si apprezza qualche sfregamento pericardico.

— 15/4/1971: un vetrino con striscio di liquido pericardico colorato secondo il metodo di Papanicolaou viene portato in visione all'Istituto di Oncologia di Bologna, per parere diagnostico. L'esame del preparato mise in evidenza cellule di natura neoplastica, isolate ed a gruppi (figg. 7-8). Circa l'istotipo fu subito escluso trattarsi di neoplasia epiteliale: siccome le cellule neoplastiche presentavano caratteristiche di elementi di rivestimento fu avanzata l'ipotesi che si potesse trattare di un mesotelioma.

— 16/4/1971: improvviso dolore in regione precordiale sn., accompagnato da ambascia respiratoria, sudorazione profonda e pallore intenso. Decesso.

L'autopsia mise in evidenza:

— *palato duro*: posteriormente 234 sn rilievo a placca di colorito rosso vinoso, con propaggini interdentali sporgenti sulla faccia vestibolare con rilievi polipoidi angiomatosi;

— *polmone*: il parenchima è disseminato di formazioni nodulari a dimensioni variabili da un grano di riso ad una nocciola, di colore rosso scuro ematico. Quelle più superficiali tendono a formare placche o rilievi polipoidi per lo più sessili, quasi ovunque ricoperti da sierosa indenne;

— *cuore*: alquanto aumentato di volume soprattutto in senso trasversale, per una dilatazione di entrambe le cavità ventricolari. I due foglietti della sierosa pericardica sono diffusamente adesi, anche se separabili con discreta facilità. Il cuore in toto appare avvolto da uno strato di materiale di aspetto ematico, di spessore variabile da 1 mm a 1 cm. A prima vista sembra trattarsi di un coagulo ematico intrapericardico, parzialmente

Fig. 7. Caso 1: gruppo di cellule da angiosarcoma nel versamento pericardico. (Colorazione secondo il metodo Papanicolaou, x 960).





Fig. 8. Caso 1: cellula da angiosarcoma nel versamento pericardico. Notare il voluminoso nucleo ipercromico ed i nucleoli prominenti. (Colorazione secondo il metodo Papanicolaou, x 2000).

organizzato, mentre ad un esame attento risulta un tessuto che prolifera in forma di nodi fra pericardio viscerale e grasso subpericardico. L'aspetto a nodi è più evidente a livello della parete posteriore dell'atrio ds., che sembra apparire infiltrato dalla proliferazione neoplastiforme. All'apertura del cuore, oltre ad una intensa dilatazione delle cavità ventricolari, non si apprezzano alterazioni patologiche di rilievo;

- *fegato*: tutta la superficie dell'organo è disseminata di piccole formazioni piane, grandi come capocchie di spillo, di aspetto angiomatico, situate subito al di sotto della capsula, e che alla puntura si afflosciano lasciando gemere sangue. Sulla superficie di taglio si osservano rare formazioni analoghe in profondità, oltre a un nodulo grande come un pisello nel lobo sn., che presenta gli stessi caratteri dei noduli polmonari.

L'esame istologico delle neoformazioni polmonari, pericardiche e epatiche rileva trattarsi di un *angiosarcoma* (fig. 9).

Sulla base di quanto esposto è difficile determinare con sicurezza che la sede primitiva sia quella epatica, anche se questa appare la più probabile sulla base sperimentale ed epidemiologica.

Caso 2. S.E. Nato il 13/11/1929. Nel 1957 iniziò a lavorare in un reparto di CV-PCV dello Stabilimento Montedison di Porto Marghera. Dal 1957 al 1961 fu addetto alle autoclavi (polimerizzazione). Nel 1961 fu nominato capoturno, funzione che egli ricoprì fino al 1972. Il periodo trascorso alle autoclavi sarebbe pertanto di 4 anni. Da altra fonte invece tale periodo viene indicato in 6 anni (ritorno transitorio alle funzioni di autoclavista?).

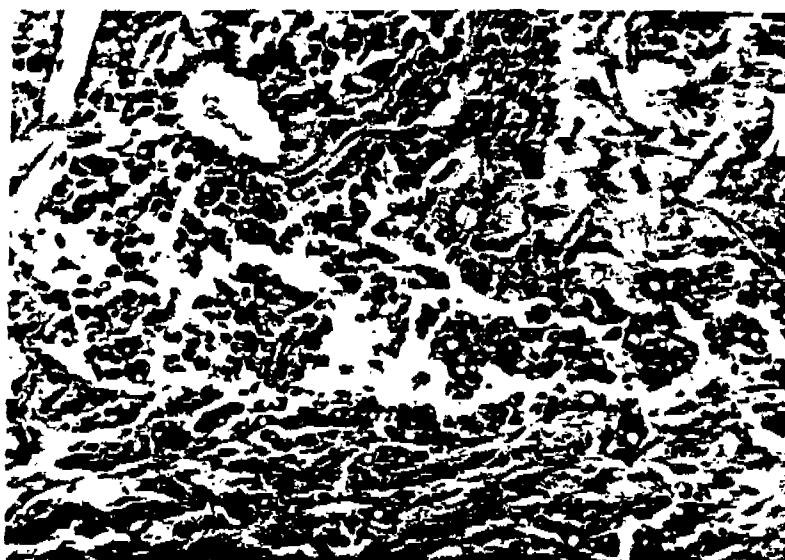
L'anamnesi patologica prima del novembre 1972 registra: asportazione di polipo nasale nel 1961; epistassi nel 1971 e broncopneumite nel marzo 1972.

— 13/11/1972: dolenza profonda all'addome. Una radiografia del torace risulta negativa.



Fig. 9. Caso 1: angiosarcoma in sede pericardica. (Ematossilina-Eosina, x 150).

Fig. 10. Caso 2: angiosarcoma epatico scarsamente differenziato. (Ematosilina-Eosina, x 150).



— 19/11/1972: ricovero all'Ospedale di S. Donà di Piave per melena e anemia acuta.

— 24/11/1972: viene trasferito all'Istituto di Patologia Chirurgica dell'Università di Padova per gravissima ematemesi e melena.

— Una esofagogastroscoopia mette in evidenza: « voluminose varici esofagee sotto notevole tensione. Su alcune di esse si osservano delle soffiusioni emorragiche ».

— 29/11/1972: è sottoposto ad intervento sull'addome. Viene riscontrata « una massa delle dimensioni di un melone, a superficie estremamente irregolare, relativamente molle (sarcomatosa), situata fra fegato, parete addominale laterale e colon. Tale massa sembra solo appoggiare al colon e al duodeno, mentre l'unica zona di sicura adesione è l'angolo infero-laterale del lobo epatico ds. ». Viene eseguita asportazione della neoplasia, di un grosso frammento del lobo epatico ds., e di un linfonodo a ridosso della porta.

L'esame biotico intraoperatorio dà come esito « neoplasia maligna ad elementi scarsamente differenziati di probabile natura epiteliale (epatocellulare) ».

L'esito dell'esame istologico dei pezzi operatori risulta: « epatocarcinoma con metastasi linfonodale ».

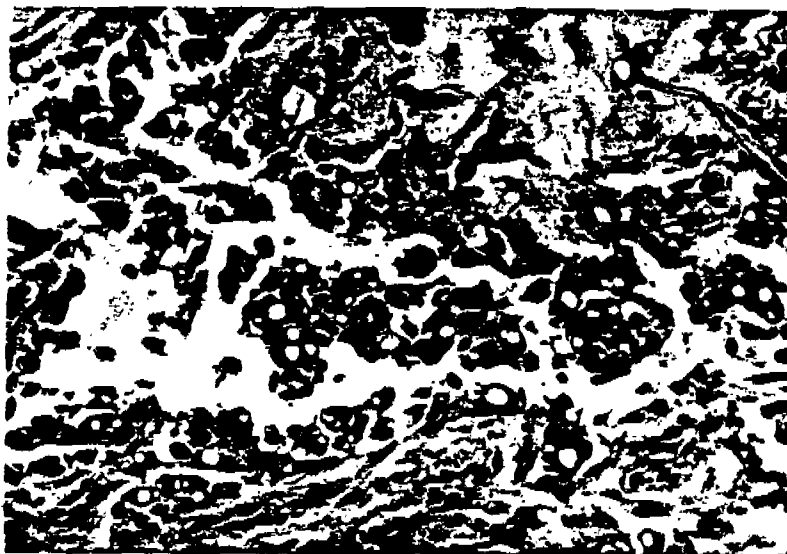
— 15/12/1972: il paziente viene dimesso.

— 27/12/1972: decesso.

Il riesame da noi eseguito delle sezioni istologiche alla luce dei dati sperimentali e delle prime risultanze epidemiologiche, mette in evidenza un *angiosarcoma epatico scarsamente differenziato* (figg. 10-12). L'aspetto del tumore in molte zone è tale da potere in realtà simulare una neoplasia parenchimale.

Caso 3. V.G. Nato il 14/3/1920. Nel 1945 iniziò a lavorare presso lo stabilimento « Società Chimica dell'Aniene » della « Solvay », ove dal 1945 al 1947 ha operato nel reparto chimico e dal 1947 al 1953 nel reparto « acido

Fig. 11. Particolare della figura precedente. (x 240).



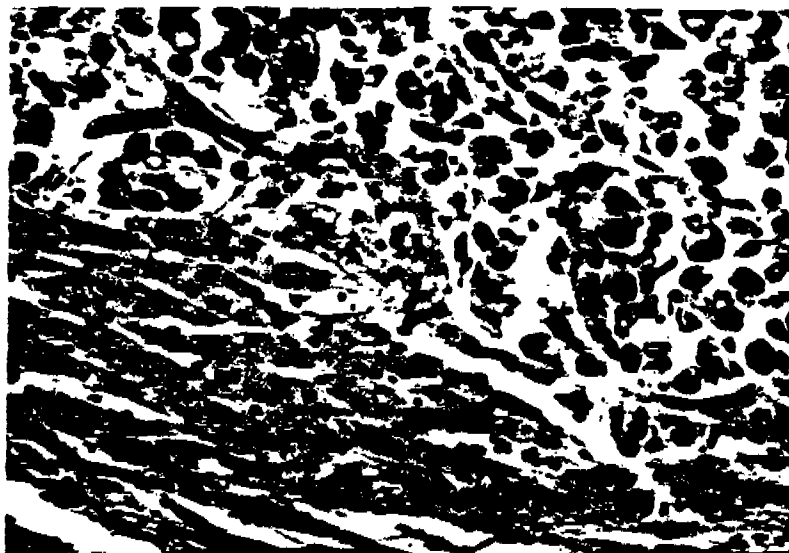


Fig. 12. Caso 2: area periferica di angiosarcoma epatico scarsamente differenziato. (Ematossilina-Eosina, x 240).

cloridrico». Nel 1953 viene trasferito alla « Solvic » di Ferrara. Dal 1953 al 1961 è stato addetto alla pulizia delle autoclavi, dal 1962 al 1974 ha operato come conduttore di autoclavi. Dal 1974 per ragioni di salute è stato trasferito al magazzino con l'incarico di numerare i sacchi vuoti, incarico che ha ricoperto fino al ricovero ospedaliero, al termine del quale è avvenuto il decesso.

In relazione alle condizioni di lavoro negli anni 1953-1961 in cui V.G. è stato addetto alla pulizia delle autoclavi appare utile riferire quanto segue. Dal 1953 al 1967 alla « Solvic » tale operazione veniva condotta nel modo e con l'entità di esposizione qui indicati:

- a polimerizzazione avvenuta l'autoclave veniva vuotata;
- appena vuotata veniva riempita di acqua;
- quindi l'autoclave veniva vuotata dall'acqua;
- una volta vuotata entravano i pulitori (la rapidità dell'entrata degli operai era dovuta al fatto che, a pareti bagnate e raffreddate, la pulizia risultava più agevole);
- secondo informazioni, assunte per via tecnica, nel corso della pulizia condotta con queste modalità, la concentrazione di CV all'interno dell'autoclave variava da 200 a 2.000 ppm;
- il tempo di pulizia per autoclave variava, a seconda del tipo di processo di polimerizzazione. Questo dato ha tuttavia scarso rilievo, in quanto la figura del pulitore professionale presupponeva la permanenza in più autoclavi.

L'anamnesi patologica dal 1965 al 1974 registra: artrosi sacro-lombare, con episodi di artralgie scapolo-omerali, bronchite cronica enfisematosa (in fumatore di circa 20 sigarette al giorno), periodi di depressione alternati a periodi di facile eccitabilità, insonnia, negli ultimi tempi digestione laboriosa, senso di pesantezza, e talvolta dolori acuti alla regione epatica, fegato aumentato di volume, fino a debordare 3 dita dall'arcata costale.

- 23/6/1974-7/12/1974: ricovero, per infarto del miocardio, alla Divisione di Cardiologia dell'Arcispedale S. Anna di Ferrara, dove in seguito è stato periodicamente controllato.

- 3/4/1975: malore, per cui viene ricoverato all'Arcispedale S. Anna di Ferrara per un solo giorno.

- 16/4/1975-24/4/1975: assente dal lavoro per ragioni di salute.

- 5/6/1975: radiografia del torace presso un Radiologo privato. Secondo informazioni pare che « non fossero state riscontrate lesioni pleuro-parenchimali ».

- 9/6/1975: in seguito ad emoftoe e a grave deperimento organico viene inviato al Dispensario Antitubercolare di Ferrara, per accertamenti. Ivi vengono eseguiti un esame radioscopico ed una radiografica del torace, che mettono in evidenza una decina di noduli in sede medio-basale. Il referto, dato verbalmente, sarebbe stato di « spette metastasi polmonari ».

- 12/6/1975: ricovero (ultimo) presso la Divisione di Malattie Infettive dell'Arcispedale S. Anna di Ferrara (cartella n. 18255) per ematemesi (all'anamnesi i parenti fanno rilevare che analoghi episodi si erano verificati, pur con intensità minore, altre volte negli anni passati. Non viene però riferito per quante volte e da quanto tempo). All'esame obiettivo si riscontra epatomegalia cospicua, con fegato debordante tre dita dall'arcata costale, ma non indurito (tale reperto confermava i rilievi precedenti del Medico curante che, già da tempo, controllava il Paziente per epatopatia, senza però correlarla all'anamnesi professionale), e stato anemico grave e segni di collasso cardiocircolatorio.

Venivano effettuati i seguenti accertamenti: due radiografie del torace, con diagnosi di: fibrosclerosi polmonare (tale giudizio diagnostico non coincideva con le conclusioni degli accertamenti radiologici effettuati precedentemente al Dispensario Antitubercolare di Ferrara e su citati, secondo cui si sarebbe trattato di « sospette metastasi polmonari »); radiografia completa del tubo digerente con esito negativo, e colecistografia pure risultata negativa.

Altri accertamenti, fra cui esofagoscopia, scintigrafia epatica ed eventualmente laparoscopia, non sono stati effettuati per le precarie condizioni del paziente. Veniva praticata una intensa terapia trasfusionale.

- 10/7/1975: decesso per emoperitoneo e collasso circolatorio periferico. La diagnosi clinica di morte parla di « grave anemia con ematemesi e melena per sospetta neoplasia dell'apparato digerente, in pregresso infarto miocardico ».

L'autopsia eseguita presso l'Istituto di Anatomia Patologica dell'Arcispedale S. Anna di Ferrara mise in evidenza:

- *cavità cranica*: nulla ai tessuti molli pericranici. *Encefalo* normoconformato, presenza di modesti fenomeni arteriosclerotici a carico dei vasi del poligono; al taglio edema cerebrale discreto;
 - *cavità toracica*: i *cavi pleurici* liberi da aderenze e da versamenti contengono pochi ml di liquido di aspetto trasudatizio. I *polmoni* hanno un volume normale, superficie pleurica liscia, levigata e colorito pallido; al taglio si apprezza diffuso enfisema, e presenza di piccoli focolai di aspetto emorragico, a margini indistinti, di circa 1 cm di diametro: prelievi di minuti frammenti effettuati in corrispondenza di tali focolai, e sottoposti a docimasia, affondano;
 - *cavo pericardico*: contiene pochi ml di liquido giallo-citrino. Il *cuore* ha grasso sull'epicardio normorappresentato; al taglio non si apprezzano lesioni agli apparati valvolari ed il miocardio presenta un'area circoscritta di tessuto biancastro cicatriziale in sede antero-settale; le *coronarie* hanno imbocco beante, decorso tortuoso e a carico della loro superficie intima si apprezzano piccole chiazze lipidiche;
 - *cavità addominale*: il *cavo peritoneale*, libero da aderenze, contiene circa 3 l di materiale ematico. Il *fegato* (gr. 2.300) presenta superficie di colorito giallastro, con aspetto micronodulare; in corrispondenza del lobo destro la glissoniana appare lacerata e fuoriesce materiale necrotico-emorragico coagulato; al taglio si apprezza presenza di una zona necrotico-emorragica di vasta dimensione (del diametro di circa 10 cm) capsulata e ben delimitata dal rimanente parenchima, che ha colorito giallastro con rinforzo dello stroma. La *milza* (gr. 300) a capsula normale, al taglio appare fluente. I *reni* (gr. 130 l'uno) si scapsulano agevolmente, hanno superficie regolare ed al taglio mostrano modici segni di patosi. I *surreni* presentano corticale ridotta e midollare malacica. Nessun reperto patologico a carico dello *stomaco*, del *duodeno*, e del restante *tratto intestinale*. Lo stomaco contiene residui di materiale alimentare di colorito bruno verdastro;
 - *aorta*: mostra presenza di chiazze lipidiche calcifiche in tutto il suo decorso;
 - *vertebre*: assenza di metastasi.
- *Diagnosi anatomica*: arteriosclerosi lipoalinoalcalifica aortica, cerebrale, coronarica (miocardiosclerosi). Voluminosa neoplasia intraepatica emorragica con perforazione della glissoniana ed emoperitoneo imponente. Piccoli focolai emorragici polmonari multipli bilaterali.
- *Causa della morte*: emoperitoneo e neoplasia epatica. I prelievi per l'esame istologico, sono stati eseguiti solo sul fegato.

L'esame istologico mette in evidenza un *angiosarcoma epatico nella quasi totalità indifferenziato o scarsamente differenziato e solo in un'area limitata ancora ben differenziato* (figg. 13-16) (è presumibile che i focolai emorragici polmonari fossero localizzazioni metastatiche). Nel contesto del tessuto angiomaso, si osservano aree di displasia delle cellule parenchimali epatiche (fig. 17).

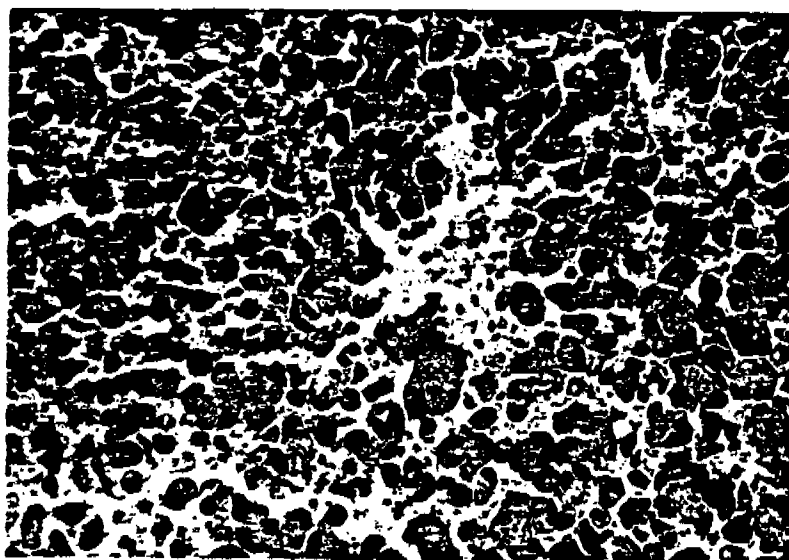
Caso 4. F.B., nato il 20/7/1937. Ha lavorato dall'aprile 1959 al dicembre 1980 presso l'ANIC di Ravenna. I primi 8 mesi è stato addetto alla produzione del monomero. Successivamente ha sempre operato nel reparto di produzione di PVC in sospensione, ricoprendo diverse mansioni per periodi non esattamente precisabili: autoclavista, quadrista (i quadri si trovano nello stesso locale dei reattori), addetto allo scarico delle autoclavi, addetto alla filtrazione del torbido, addetto all'essiccamento. Dal 1963 è stato capo squadra e dal 1975 è stato capoturno sempre operando nello stesso reparto.

- Metà dicembre 1980: compare dolore all'ipocondrio e fianco sinistri con nausea e vomito alimentare che nel giro di pochi giorni si diffonde anche all'ipocondrio destro, e non risponde a terapia antalgica ed antispastica.

- 29/12/1980: viene ricoverato all'Ospedale Civile di Faenza ove viene praticata una laparoscopia ed una biopsia epatica. All'esame istologico della biopsia risulta trattarsi di un *angiosarcoma epatico moderatamente differenziato* (fig. 18).

- 2/1981: viene trasferito presso la Clinica del Lavoro dell'Università di Milano. Una TAC evidenzia una massa interessante diffusamente il lobo sinistro del fegato.

Fig. 13. Caso 3: angiosarcoma epatico, in area con aspetto indifferenziato. (Eratossilina-Eosina, x 240).



R&S 116148

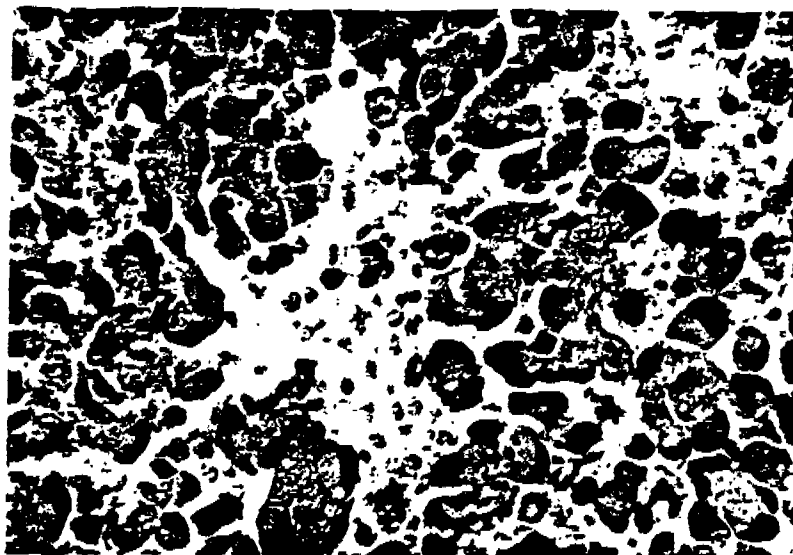


Fig. 14. Particolare della figura precedente. (x 390).

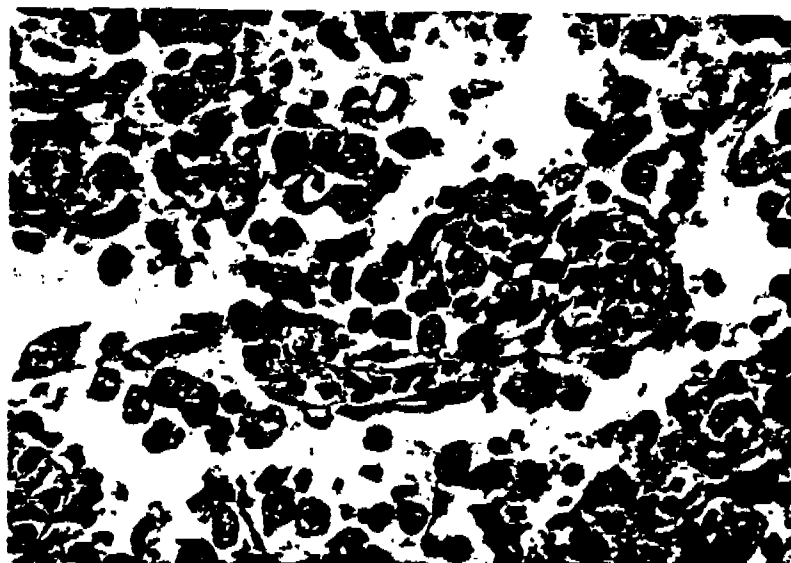


Fig. 15. Caso 3: angiosarcoma epatico, in area con aspetto scarsamente differenziato. (Ematossilina-Eosina, x 390).

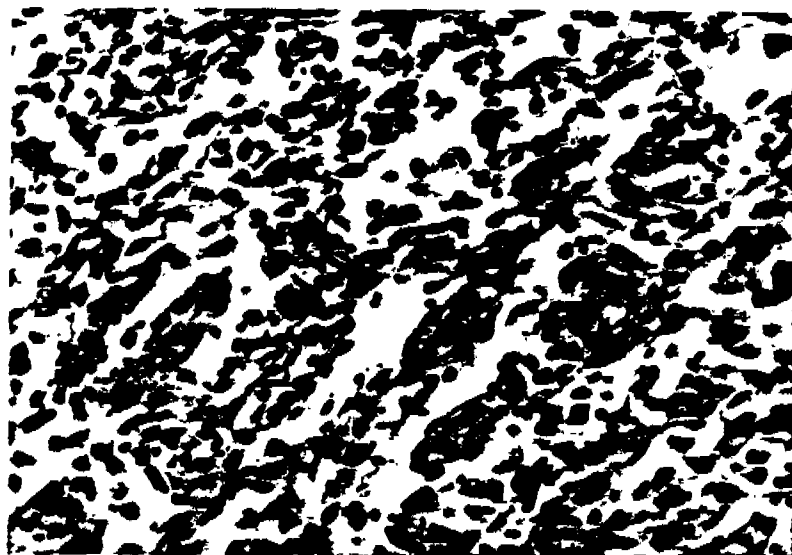
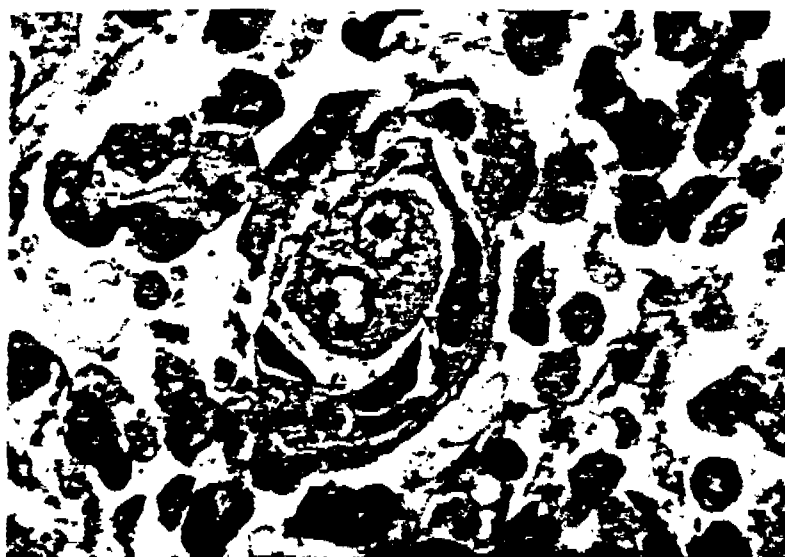


Fig. 16. Caso 3: angiosarcoma epatico, in area con aspetto ben differenziato. (Ematossilina-Eosina, x 240).

Fig. 17. Caso 3: cellule epatiche displastiche nel contesto dell'angiosarcoma. (Ematossilina-Eosina, x 960).



- 2/4/1981: decesso per emoperitoneo.
 L'autopsia mette in evidenza:
 - *cavità addominale*: il *cavo peritoneale* contiene abbondante materiale ematico. Il *fegato* appare diffusamente interessato, nel lobo sinistro, da una massa emorragica. Sull'*omento* vengono riscontrati due piccoli noduli emorragici.
 L'esame istologico conferma la diagnosi biotica di *angiosarcoma epatico moderatamente differenziato*.
 Le mansioni, il periodo di latenza e il periodo intercorso tra i primi sintomi ed il decesso dei 4 casi descritti sono riassunti nella Tabella 6.

CONCLUSIONI

I 4 casi di angiosarcoma epatico da CV, italiani vengono ad aggiungersi agli 86 descritti negli

altri Paesi: pertanto il numero attuale a livello internazionale assomma a 90.

Il periodo di latenza dei singoli casi (con la sola eccezione del Caso n. 1) e medio, il decorso clinico e il quadro autoptico degli angiosarcomi riportati, sono analoghi a quelli dei casi descritti negli altri Paesi (Tabella 6).

Dal punto di vista microscopico gli angiosarcomi riferiti appaiono diffusi e con aspetti multicentrici, e presentano un diverso grading (fino alle forme più scarsamente differenziate: angioblastomi): tale dato ha un preciso riscontro non solo negli angiosarcomi professionali da CV non italiani, ma anche negli angiosarcomi umani da agenti noti, o a causa ignota (« spontanei »), e

Fig. 18. Caso 4: angiosarcoma epatico ben differenziato. (Ematossilina-Eosina, x 240).

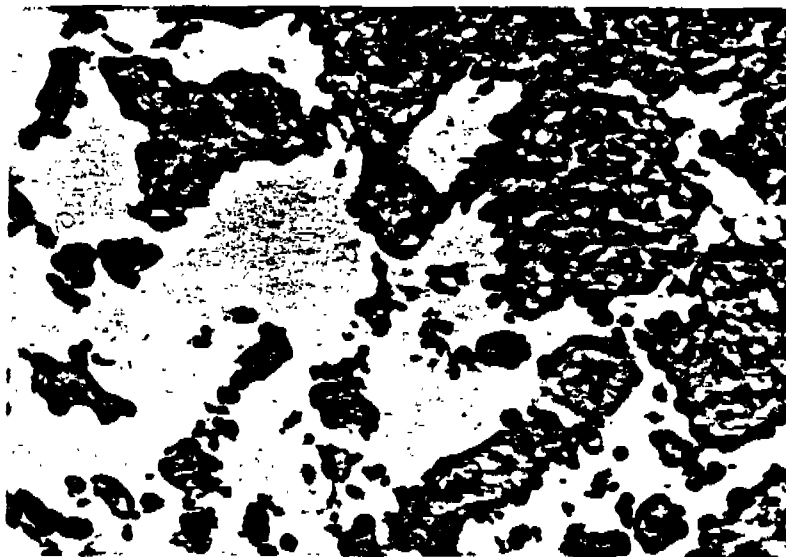


Tabella 6

MANSIONI, PERIODO DI LATENZA (ANNI DALLA PRIMA ESPOSIZIONE ALLA DIAGNOSI) RELATIVI
I CASI DI ANGIOSARCOMA EPATICO RISCONTRATI IN ITALIA

Casi	Mansioni	Periodo di latenza (in anni)	Periodo intercorso tra primi sintomi e decesso (in mesi)
Caso 1	Estrusione PVC	6	3,5
Caso 2	Polimerizzazione	16	1,5
Caso 3	Polimerizzazione	22	3
Caso 4	Produzione monomero Polimerizzazione	22	3,5
Tutti i casi (media)		18,5	<3
Casi addetti alla polimerizzazione (2, 3, 4) (media)		20	<3

negli angiosarcomi sperimentali da CV ed anche da bromuro di vinile.

L'associazione tra angiosarcoma e displasia del tessuto epatico riscontrata nel Caso n. 3 è in linea con l'osservazione sperimentale di angiosarcomi epatici ed epatocarcinomi associati nei ratti trattati con CV in età neonatale e con un caso di associazione angiosarcoma-epatocarcinoma, in un lavoratore canadese di CV-PCV, riferito da Delorme (1978). La possibilità di una tale associazione si comprende dalla storia naturale dell'angiosarcoma, ricostruita sulla base di osservazioni condotte su materiale sperimentale e clinico (Tabella 7).

I nostri dati confermano infine la rapida evolutività della malattia, la cui unica possibilità di controllo si ravvisa sempre di più solo nella mes-

sa in atto di opportune misure di protezione ambientale.

RIASSUNTO

Dopo una breve rassegna dei dati fondamentali sulla cancerogenesi da cloruro di vinile (CV) vengono riferiti i primi 4 casi di angiosarcoma epatico osservati in Italia in operai esposti al monomero.

I primi due casi erano già stati pubblicati in passato (Maltoni, 1974).

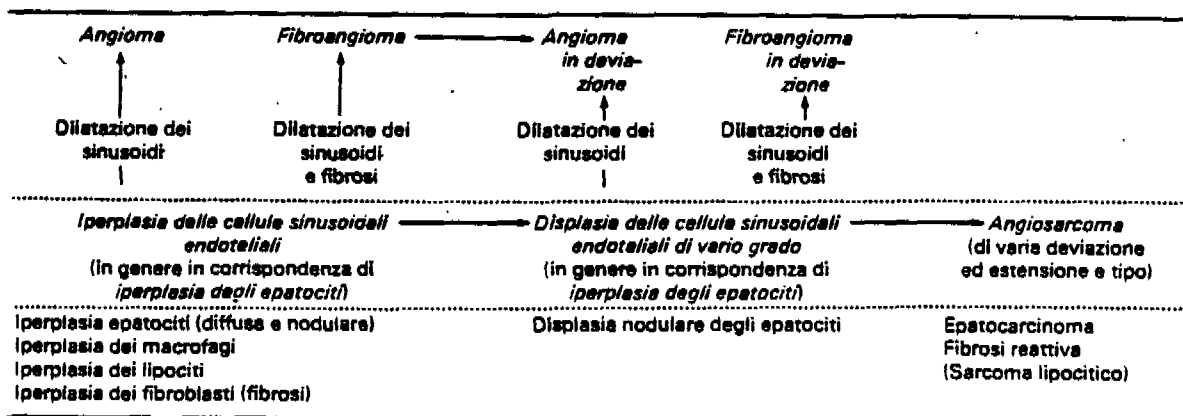
In tre di questi casi (Casi n. 2, 3, 4) si tratta di operai di reparti di polimerizzazione; l'altro caso (Caso n. 1) si riferisce a un operaio addetto all'estrazione di PCV.

Eccetto questo ultimo caso, il periodo di latenza degli angiosarcomi descritti è analogo a quello dei casi non italiani riportati nella letteratura internazionale.

Con questi quattro casi italiani il numero totale degli angiosarcomi epatici in operai esposti a CV, viene ad ammontare, a livello internazionale, a 90.

Tabella 7

SEQUENZA DELLE MODIFICAZIONI LOCALI NELL'ISTOGENESI DELL'ANGIOSARCOMA EPATICO



SUMMARY

After a brief review on the basic data on Vinyl Chloride (VC) carcinogenesis, the first four cases of liver angiosarcomas observed in Italy among workers exposed to the monomer are extensively reported. The cases 1 and 2 were already published (Maltoni, 1974).

Three of the cases (Cases 2, 3 and 4) are dealing with workers of polymerization units; the other one (Case 1) deal with a PVC bag extruder.

A part of this last case, the latency time of the described angiosarcomas is similar to that of the non Italian ones reported in the international Literature.

With these four Italian cases the total number of liver angiosarcomas, among workers exposed to VC, amounts to 90.

BIBLIOGRAFIA

- Baker H.C., Paget G.E., and Davson J.: Hemangioendothelioma (Kupffer cell sarcoma) of the liver. *J. Pathol. Bacteriol.*, 72, 173-182, 1956.
- Creech J.L., and Johnson M.N.: Angiosarcoma of liver in the manufacture of polyvinyl chloride. *J. Occupational Med.*, 16, 150-151, 1974.
- da Silva Horta J.: Late effects of thorstrast on the liver and spleen, and their efferent lymph nodes. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 145, 676-699, 1967.
- Delorme F.: Association of an angiosarcoma of the liver with a hepatoma in a vinyl chloride worker. First case in the literature. *Annales d'Anatomie Pathologique*, —, 105-114, 1978.
- Falk H., Popper H., Thomas L.B., and Ishak K.G.: Epidemiology of cancer: Hepatic angiosarcoma associated with androgenic-anabolic steroids. *Lancet*, 2, 1120-1123, 1979.
- Kwitken J., and Tartow L.R.: Hemochromatosis and Kupffer cell sarcoma with unusual localization of iron. *J. Pathol. Bacteriol.*, 92, 571-573, 1966.
- Maltoni C.: Occupational carcinogenesis. II International Symposium on cancer detection and prevention. Bologna 1973. In: *Advances in tumour prevention, detection and characterisation*. Excerpta Medica, Amsterdam, 2, 19-26, 1974a.
- Maltoni C.: Angiosarcoma epatico in operai esposti a cloruro di vinile. Resoconto dei due primi casi riscontrati in Italia. *Med. Lav.*, 65, 445-450, 1974b.
- Maltoni C.: Vinyl chloride carcinogenicity: an experimental model for carcinogenesis studies. In: *Origins of human cancer*, 119-146. Cold Spring Harbor Laboratory, 1977.
- Maltoni C., and Lefemine G.: Le potenzialità dei saggi sperimentali nella predizione dei rischi oncogeni ambientali. Un esempio: il cloruro di vinile. *Rendiconti della Classe di Scienze Fisiche, Matematiche e Naturali*, vol. LVI, Serie VIII, Fasc. 3. Accademia Nazionale dei Lincei, marzo 1974 a.
- Maltoni C., and Lefemine G.: Carcinogenicity bioassays of vinyl chloride. I. Research plan and early results. *Environmental Res.*, 7, 387-405, 1974 b.
- Maltoni C., Lefemine G., Chieco P., and Carretti D.: La cancerogenesi ambientale e professionale: nuove prospettive alla luce della cancerogenesi da cloruro di vinile. *Gli Ospedali della Vita*, 1, fasc. 5-6, 4-66, 1974.
- Maltoni C., Lefemine G., Ciliberti A., Cotti G., and Carretti D.: Vinyl chloride carcinogenicity bioassays (BT project) as an experimental model for risk identification and assessment in environmental and occupational carcinogenesis. In: *Epidémiologie animale et épidémiologie humaine: le cas du chlorure de vinyle monomère*, 15-112. Publications Essentielles, Paris, 1980.
- Morris J.S., Schmid M., Newman S., Scheuer P.J., and Sherlock S.: Arsenic and noncirrhotic portal hypertension. *Gastroenterology*, 66, 86-94, 1974.
- Pimentel J.C., and Menezes P.: Liver disease in vineyard sprayers. *Gastroenterology*, 72, 275-283, 1977.
- Regelson W., Kim U., Ospina J., and Holland J.F.: Hemangioendothelial sarcoma of liver from chronic arsenic intoxication by Fowler's solution. *Cancer*, 21, 514-522, 1968.
- Roth F.: Arsen-Leber-Tumoren (Hemangioendotheliom). *Z. Krebsforsch.*, 61, 468-503, 1957.
- Sussman E.B., Nydick L., and Gray G.: Hemangioendothelial sarcoma of the liver and hemochromatosis. *Arch. Patol.*, 97, 39-42, 1974.

19 May 1982

R&S 116152

HEPATIC ANGIOSARCOMATA IN WORKERS EXPOSED TO VINYL CHLORIDE IN ITALY

BY: CESARE MALTONI AND RENATO RONDINELLA

(INSTITUTE OF ONCOLOGY AND TUMOUR CENTRE, BOLOGNA)

REFERENCE: ACTA ONCOLOGICA, 1, 1-2, 1980, PP 35-49

INTRODUCTION

1971 marked the start of a large-scale programme of integrated experimental research into the carcinogenic properties of vinyl chloride monomer (VCM) at the Institute of Oncology and Tumour Centre, Bologna.

The experiments were designed to investigate the effect of VCM administered in various ways (by inhalation, ingestion and intraperitoneal and subcutaneous injection) at various concentrations and over various periods, continuously and intermittently, to animals of different species (rats, mice, hamsters), strains (Sprague-Dawley and Wistar rats), sexes and ages.

The project lasted for 10 years, involved some 7000 animals with a total of >3,000,000 days' administration and entailed the examination of about 200,000 histological preparations. It was the most extensive experimental project ever carried out on a single material by a single organisation.

It revealed that:

- 1 VC causes tumours in the various animal systems investigated;
- 2 VC is a versatile carcinogen, as it causes tumours of different types in different anatomical areas, prominent among which are hepatic angiosarcomata (Table 1);
- 3 VC acts as a carcinogen when administered by inhalation and ingestion and probably also by injection;
- 4 An undoubted relationship between dosage and response was observed both in inhalation experiments (14 doses from 30.000 to 1 ppm) and in experiments where VCM was administered by ingestion (6 doses from 50 mg to 0.03 mg per kg body weight);
- 5 The duration and scheduling of the treatment have a marked effect on the magnitude of the response;
- 6 The neoplastic response, in qualitative and quantitative terms, is determined to a great extent by the species, strain, sex and age of the animals;
- 7 New-born animals are extremely responsive and readily develop liver tumours (hepatocarcinomas and angiosarcomata);
- 8 VCM has a carcinogenic effect even in l w dosages.

R&S 116153

TABLE 1

TUMOURS CONFIRMED TO BE ASSOCIATED WITH VOM IN EXPERIMENTAL RODENTS

Species	Hepatic Angio- sarcomata	Brain Tumours	Pulmonary Tumours	Lymphomas and Leukaemias	Hepatomas	Angiosarcomata and angiomas in other sites	Nephro- blastomas	Sebaceous Cutaneous Carcinomas	Other Epithelial Cutaneous Tumours	Mammary Carcinomas	Papillomas and Acanthomas of the Pre-Stomach	Melanomas
Rat	+	+			+	+	+	+	(+)	+	+	
Mouse	+		+			+			(+)	+	(+)	
Hamster	+			(+)		(+)			(+)		+	(+)

YEMS82181530/WPX W1de 82

R&S 116154

These results formed the object of a number of reports issued by the Institute of Oncology (Maltoni, 1974a, 1977; Maltoni and Lefemine, 1974 a, b, 1975; Maltoni et al, 1974, 1980).

Hepatic angiosarcoma is certainly the most noteworthy of the experimental tumours we observed because of its rarity in both experimental animals and man and because it was found in all three species of animal under investigation, being particularly frequent in the rat and mouse. It presents in all degrees of differentiation (Figs 1-6).

Experimental angiosarcomata were first observed in the summer of 1972 in animals to which VCM had been administered by inhalation.

During the next few months these findings were disclosed to the leading European and American VC and PVC producers so that epidemiological investigations and medical checks could be carried out on groups of exposed persons and a start could be made with the implementation of preventive measures (Maltoni, 1974a; Maltoni and Lefemine, 1974a, b).

On 19 December 1973 an operative at a B F Goodrich plant in Louisville, Kentucky, USA died after exhibiting abdominal symptoms. The resulting autopsy revealed the cause to be angiosarcoma. This is the first recorded case of occupational hepatic angiosarcoma attributable to VCM. The case history was published 3 months later together with two others that had occurred earlier at the same plant but had not been thought previously to have any connection with occupational exposure (Creech and Johnson, 1974).

The results of experimental carcinogenesis by VCM with particular reference to hepatic angiosarcomata are currently the most obvious illustration of a predictable oncogenic hazard for man.

Epidemiological investigations on groups of workers exposed to VCM have revealed the existence of tumours other than hepatic angiosarcomata that would appear, from experimental findings, to be attributable to it. In particular brain tumours, pulmonary tumours and probably leukaemias and lymphomas, hepatocarcinomas and mammary tumours have been found.

Retrospective and prospective epidemiological investigations and chance observations have revealed more than 80 cases of hepatic angiosarcoma in a number of countries (not including Italy), particularly in North America and Western Europe.

The majority of these tumours were diagnosed from 1974 onwards. A fair proportion, however, had arisen before this, as far back as 1955, but had not been correctly diagnosed for lack of experimental data since it was difficult to interpret the findings because of the rarity of the condition, and no correlation had been established between the incidence of the tumours and exposure to VCM.

Practically all the cases were observed in operatives employed on polymerisation and only a few involved workers exposed under other circumstances.

R&S 116156

The number of cases of angiosarcoma attributable to VCM observed to date (excluding the figures for Italy) and their breakdown in terms of geographical distribution and the type of work carried out by the operatives concerned are presented in Tables 2-4, together with data on annual incidence and the latency period.

TABLE 2

BREAKDOWN OF CASES OF HEPATIC ANGIOSARCOMA BY COUNTRY AND OCCUPATION
(EXCLUDING ITALY)

Country	Total No of Cases	Occupation		
		Polymerisation	Others	
		No of Cases	No of Cases	Type of Work
<u>Western Europe</u>				
Belgium	1	1		
France	13	13		
Germany	16	15	1	Filling aerosol containers
Norway	1	1		
Sweden	4	3	1	Monomer production
UK	6	6		
<u>North America</u>				
USA	27	26	1	Engineering maintenance
Canada	10	10		
<u>Other Countries</u>				
Czechoslovakia	2	2		
Japan	2	2		
Yugoslavia	4	2	2	Monomer production
<u>Summary</u>				
Western Europe	41	39	2	
North America	37	36	1	
Other Countries	8	6	2	
TOTAL	86	81	5	

R&S 116157

TABLE 3

ANNUAL INCIDENCE OF HEPATIC ANGIOSARCOMA IN TERMS OF YEAR OF DEATH AND
GEOGRAPHICAL AREA (EXCLUDING ITALY)

Year	Western Europe	North America	Other Countries	Annual Total
1955		1		1
1957		1		1
1961		1		1
1962		1		1
1964		1		1
1966			1	1
1967	1			1
1968		5		5
1969	1	2		3
1970	1	1		2
1971	1	2		3
1972	3	1		4
1973	1	4	2	7
1974	3	2	1	6
1975	5	4	1	10
1976	6	3	2	11
1977	6	3		9
1978	7	2	1	10
1979	4			4
1980	2	3		5
	41	37	8	86

R&S 116158

TABLE 4

LATENCY PERIOD (YEARS ELAPSING BETWEEN FIRST EXPOSURE AND DIAGNOSIS) OF
CASES OF HEPATIC ANGIOSARCOMA (EXCLUDING ITALY)

Country	No of Cases	Total No of Years	Average Latency Period
<u>Western Europe</u>			
Belgium	1	18	18
France	13	298	22.9
Germany	16	283	17.7
Norway	1	22	22
Sweden	4	106	26.5
UK	6	125	20.8
<u>North America</u>			
USA	27	650	24.1
Canada	10	204	20.4
<u>Other Countries</u>			
Czechoslovakia	2	31	15.5
Japan	2	39	19.5
Yugoslavia	4	85	21.2
<u>Summary</u>			
Western Europe	41	852	20.8
North America	37	854	23.1
Other Countries	8	155	19.4
TOTAL	86	1861	21.6

R&S 116159

VCM is not the only agent that can induce hepatic angiosarcomata although it is probably the most important. Other agents capable of inducing angioblastic liver tumours were identified both before and after the discovery of the oncogenic effect of VCM (Table 5).

R&S 116160

TABLE 5

HEPATIC ANGIOSARCOMA IN MAN : CONFIRMED OR SUSPECTED CAUSAL FACTORS AND AGENTS

Agent	Data on Man		Data on Experimental Animals	Literature References
	Proven	Method of Exposure		
Arsenic	+	Occupational Iatrogenic		Roth, 1957 Regelson et al, 1968 Morris et al, 1974
Thorotrast	+	Iatrogenic	+	da Silva Horta, 1967
Vinyl Chloride	+	Occupational	+	Maltoni, 1974 Creech & Johnson, 1974
Anabolic Steroids	+	Iatrogenic		Falk et al, 1979
Copper	(+)?	Occupational		Pimentel & Menezes, 1977
Haemochromatosis (of unknown etiology)	(+)?			Baker et al, 1956 Kwittken & Tartow, 1966 Sussman et al, 1974

The first two cases in Italy were reported in the literature a few years ago (Maltoni, 1974b). Two more cases have occurred during the last 6 years.

The four Italian cases, with such data as are available on the patients' occupational and clinico-pathological case history, are presented here as an epidemiological contribution to the International Register of Hepatic Angiosarcomata Attributable to VCM.

MATERIALS AND METHODS

The notes on the occupational case histories are based on personnel department records and/or information obtained directly from the plant or trade union concerned.

The clinical data were obtained from the files of the hospitals to which the patients were referred and from the works medical departments.

In all cases we were able to consult such autopsy findings as were available and to re-examine all the existing histopathological and cytopathological records.

CASE HISTORIES

Case 1

De L G. Born 15 June 1934. Worked in a laundry up to 1964. In 1965 started work at PANSAC, a company that manufactured a variety of PVC bags and containers at Mira (Venice). Employed for one year in the extrusion shop, where PVC was melted at 120°C, and subsequently in the bag packaging section. Worked in Germany during 1968 (we have no information on the type of work) and returned to PANSAC in April 1969.

R&S 116161

The patient appears to have enjoyed excellent health up to February 1970, at which point he noticed that at unpredictable intervals during his work he was unable to use tools correctly with his right hand because of sudden "muscular weakness".

- First 10 days of January 1971: fits of coughing, expectorating mucus streaked with bright red blood. The patient complained of pain in the left superior dental arch which exhibited no visible signs of deterioration.
- 12 February 1971: A chest X-ray showed no signs of pleuro-parenchymal lesions.
- 18 February 1971: Admitted to a chest unit. The liver was found to project beyond the costal arch by the width of a finger and was painful on palpation. The spleen remained within bounds. Haematocrit level tests, urine and blood sugar tests, test for azotaemia, VES, tests for serocolloids, proteinaemia, bilirubinaemia, transaminases and prothrombin activity were within the normal limits. The sputum, which became progressively more scanty, still contained blood. Outwardly radiating epigastric pains occurred for one to two hours in the mornings, accompanied by nausea. The patient complained of a persistent ache in the epigastric region and right hypochondrium.
- 1 March 1971: Intermittent fever, accentuation of abdominal pains and vomiting of such severity that it was often impossible to take food at all.
Signs of increasing anaemia were observed (Hb 11.2 g%, red cells 3,650,000, CI (colour index) 0.95), also leucocytosis (GB 10,000) and increase in the VES.

R&S 116162

- 2 March 1971: Radiological examination of the oesophagus, stomach and duodenum revealed no deterioration worth noting.
- 4 March 1971: An X-ray of the thorax produced the following findings: "outline of left hemidiaphragm somewhat irregular with partial pleuritic block of costophrenic angle. Some fibrotic spots in lower third of pulmonary field on the same side. Cardiac shadow greatly enlarged".
- 6 March 1971: On colicystography the gall bladder was not rendered opaque by the contrast medium.
- 8 March 1971: An ECG revealed "moderate non-specific deterioration of the repolarisation phase".
- 17 March 1981: A neoplasm of the epulis type had meanwhile appeared in the canine/premolar region of the left superior dental arch. An X-ray of the left superior dental arch revealed no periosteal lesions. Biopsy showed that the neoplasm was an "angiomatous epulis".
- Last 10 days of March 1971: The patient exhibited dyspnoea on exertion and swelling of the jugular veins and breathing was easiest in the semi-recumbent position. An ECG check revealed widespread cardiac ischaemia. Leucocytosis was still present (GB 9,900).

R&S
116163

- 27 March 1971: Accentuation of dyspnoea and swelling of the jugular veins. Pericardiocentesis was performed and some 20 cc of a fluid of haematic appearance were extracted. As his condition had worsened, the patient was transferred to the intensive care unit of the Surgical Department of the University of Padua, where pericardiocentesis was again carried out, resulting in the extraction of 400 cc of "dark coloured blood". An X-ray of the thorax revealed "slight accentuation of the outline throughout the pulmonary region, more noticeable towards the base of the lungs. Clouding of the left lower half of the pulmonary area, clouding between the middle and lower third of the right pulmonary area. Hilum more clearly defined. Marked enlargement of the heart, more towards the left side, more rectilinear in outline".

- 28 March 1971: Persistent cyanosis, swelling of jugular veins and arterial hypotension. A third and fourth pericardiocentesis were performed, with the extraction of 450 cc and 260 cc of blood respectively. An X-ray of the thorax revealed "pulmonary areas slightly less distended. Volume of cardiac shadow slightly reduced. Non-homogeneous clouding on the right still present but now appears to be lower down".

- The patient was transferred to the Surgical Department of the University of Padua and was found on admission to have a high temperature and moderate dyspnoea on exertion. On examination the whole of the cardiac area was found to be enlarged, the heart beats were rhythmical and somewhat faint. The epigastric region was painful on palpation.

R&S 116164

- 2 April 1971: Explorative thoracocentesis on the left side, resulting in the extraction of 20 cc of a fluid the colour of blood with the characteristic features of a transudate.
- 6 April 1971: Reduction of ascites and pleural effusion. The cardiac area was less enlarged and a certain amount of pericardial friction was observed.
- 15 April 1971: A glass slide bearing a smear of pericardial fluid coloured by Papanicolaou's method was examined at the Institute of Oncology, Bologna for diagnostic purposes. Examination of the preparation revealed cells of a neoplastic nature, both isolated and in groups (Figs 7-8). It was immediately concluded from the histological findings that there was no question of epithelial neoplasia. As the neoplastic cells exhibited the characteristics of lining elements, the hypothesis was advanced that this could be a case of mesothelioma.
- 16 April 1971: Sudden pain in the left precordial region accompanied by breathlessness, heavy sweating and intense pallor. Death.

Autopsy Findings

- Hard Palate: Behind upper 234 teeth left, flat wine-coloured excrescence with interdental offshoots projecting over the vestibular aspect with angiomatous polypoid excrescences.
- Lungs: The parenchyma was scattered with nodular formations varying in size from a grain of rice to a hazel nut and deep blood red in colour. The more superficial tended to form flat or polypoid excrescences, mostly sessile and covered almost everywhere with unbroken serous membranes.

- Heart: Somewhat increased in volume, particularly in the transverse direction through dilation of both ventricles. The two flaps of pericardial membrane exhibited widespread adhesions although they could be separated fairly easily. The heart as a whole appeared to be wrapped in a layer of material of haematic appearance (sic) whose thickness varied from 1 mm to 1 cm. At first sight this appeared to be a partially organised intrapericardial haematic coagulum, but closer examination revealed it to be a tissue proliferating in the form of nodules between the visceral pericardium and the subpericardial fat. The nodular appearance could be more clearly seen at the posterior wall of the right atrium which appeared to have been infiltrated by the proliferating neoplasm. No pathological deterioration of any significance apart from marked dilation of the ventricular cavities was found when the heart was opened.
- Liver: The entire surface was scattered with small flat formations the size of pinheads, angiomatous in appearance and located just below the capsule, which became flabby and exuded blood when punctured. The cut surface also exhibited a few formations of similar depth as well as a nodule the size of a pea in the left lobe which presented the same characteristics as the pulmonary nodules.

Histological examination of the pulmonary, pericardial and hepatic neoplasms revealed that they were angiosarcomata (Fig 9).

It is difficult to establish for certain on the basis of the above report whether the primary site was the liver, though this would appear to be the most likely in the light of the experimental and epidemiological findings.

Case 2

S E, born 13 November 1929. Started work in the VC/PVC division of the Montedison plant at Porto Marghera in 1957. Worked on the autoclaves (polymerisation) from 1957 to 1961. Appointed shift foreman in 1961, a position he held until 1972. He would therefore appear to have spent 4 years working on the autoclaves.

Another source gives this period as 6 years, however (did he perhaps have another temporary stint as autoclave operator?).

Case history before November 1972: Removal of a nasal polyp in 1961; nosebleeds in 1971 and bronchial pneumonia in March 1972.

- 13 November 1972: Severe abdominal pain. Chest X-ray negative.
- 19 November 1972: Admitted to Ospedale di S Dona, Piave, with melaena and acute anaemia.
- 24 November 1972: Transferred to Department of Surgical Pathology, University of Padua with very severe haematemesis and melaena.

Oesophagogastrosocopy revealed: "Massive oesophageal varices under considerable tension, some of which exhibited haemorrhagic suffusion".

R&S 116167

- 29 November 1972: Abdominal operation. Finding: "a mass the size of a melon with an extremely irregular surface, relatively soft (sarcomatous) situated between the liver, lateral abdominal wall and colon. It seemed merely to be resting against the colon and duodenum and the only confirmed point of attachment was the lower lateral angle of the right lobe of the liver". The neoplasm, a large portion of the right lobe of the liver and a lymph node behind the hepatic-portal vein were removed.

An intraoperative biopsy revealed "a malignant neoplasm with poorly differentiated elements probably epithelial (hepatocellular) in nature".

Result of the histological examination of the material removed during the operation: "Hepatocarcinoma with lymphonodal metastases".

- 15 December 1972: Patient discharged.
- 27 December 1972: Death.

Our re-examination of the histological sections in the light of the experimental data and the initial results of the epidemiological study revealed the presence of a poorly differentiated hepatic angiosarcoma (Figs 10-12). The appearance of many parts of the tumour was such that it could in fact be taken for a parenchymal neoplasm.

R&S 116168

Case 3

V G. Born 14 March 1920. Started to work at the Società Chimica dell'Aniene, which is owned by Solvay, in 1945. Worked in the Chemical Section from 1945 to 1947 and the Hydrochloric Acid Section from 1947 to 1953. Transferred to Solvic Ferrara in 1953, where he was employed as an autoclave cleaner from 1953 to 1961 and an autoclave operator from 1962 to 1974. In 1974 he was transferred for health reasons to the Stores where he was responsible for counting empty bags. He continued to work at this until his admission to hospital, which preceded death.

It will be helpful to outline the conditions under which VG worked when employed as an autoclave cleaner from 1953 to 1961. The way in which cleaning was carried out at Solvic from 1953 to 1967 and the degree of exposure of the operatives were as follows:

- The autoclave was discharged when polymerisation was terminated.
- As soon as the contents had been removed it was filled with water;
- The water was then discharged;
- Once the autoclave was empty, the cleaners entered (they came in quickly because they found the autoclaves easier to clean while the walls were wet and cool);
- According to information obtained by technical means the VC concentration in the autoclave during cleaning by this method varied from 200 to 2000 ppm;

R&S 116169

- The cleaning time per autoclave varied with the type of polymerisation. This factor is of minor importance however as the job of autoclave cleaner presupposes that the cleaner spends time in several autoclaves.

The patient's pathological case history from 1965 to 1974 records: sacrolumbar arthrosis with episodes of scapulohumeral arthralgia, chronic emphysematous bronchitis (he smoked about 20 cigarettes a day), periods of depression alternating with periods of ready excitability, insomnia, poor digestion in the later stages, a feeling of heaviness, sometimes acute pain in the hepatic region and an increase in the volume of the liver which extended 3 fingers' width beyond the costal arch.

- 23 June 1974 to 7 December 1974: Admission to Cardiology Unit of the Arcispedale* S Anna, Ferrara due to myocardial infarction, followed by regular check-ups.
- 3 April 1975: Illness which resulted in admission to the Arcispedale S Anna, Ferrara for 1 day only.
- 16-24 April 1975: Absent from work for health reasons.
- 5 June 1975: Chest X-ray by a private radiologist. According to our information "no pleuro-parenchymal lesions were found".
- 9 June 1975: Following haemoptysis and a serious deterioration in his general condition the patient was sent to the TB Clinic, Ferrara for tests. A radiosopic examination was carried out together with a chest X-ray, which revealed around 10 nodules in the mediobasal area. The verdict, given verbally, was said to be "suspected pulmonary metastases".

* Translator's Note: An "arcispedale" is the principal hospital in its area.

R&S 116170

R&S 116171

- 12 June 1975: (Final) admission to the Infectious Diseases Unit of the Arcispedale S Anna, Ferrara (File No 18255) due to haematemesis (according to the case history, relatives said that similar but less severe episodes had occurred on other occasions in previous years. How often they occurred and how long they had been doing so was not disclosed). Examination revealed pronounced hepatomegaly, with the liver extending 3 fingers' width beyond the costal arch, though not sclerotic (this confirms the earlier findings of the doctor in charge of the case who had been treating the patient for liver dysfunction for some time but without correlating it with VG's occupational case history); the patient also presented severe anaemia and signs of cardiocirculatory collapse.

The following tests were carried out: two chest X-rays leading to the diagnosis of pulmonary fibrosclerosis (this diagnosis conflicted with the conclusions of the radiological checks carried out earlier at the Ferrara TB Clinic as reported above where the verdict was "suspected pulmonary metastases"), radiography of the complete digestive tract (negative) and colecystography (again negative).

The patient's condition was too precarious to permit further tests such as oesophagoscopy, hepatic scintigraphy or a possible laparoscopy. Intensive transfusion therapy was carried out.

- 10 July 1975: Death due to haemoperitoneum and peripheral circulatory collapse. Clinical diagnosis of the cause of death was "severe anaemia with haematemesis and melaena due to suspected neoplasia of the digestive organs preceded by myocardial infarction".

The findings of the autopsy performed at the Department of Pathological Anatomy at the Arcispedale S Anna, Ferrara were as follows:

R&S 116172

- Cranial Cavity: Nothing on the soft pericranial tissues.

Configuration of the encephalon normal, slight evidence of arteriosclerosis in the vessels of the brain. Moderate cerebral oedema observed on section.

- Thoracic Cavity: The pleural cavities, which were free from adhesions and effusions, contained a few ml of a fluid resembling a transudate in appearance. The lungs were of normal volume. The surfaces of the pleurae were smooth, glossy and pallid. Section revealed widespread emphysema and the presence of small areas of haemorrhagic appearance about 1 cm in diameter and with indistinct boundaries. Minute fragments taken from these areas and subjected to docimasia sank.

- Pericardial Cavity: Contained a few ml of a lemon-coloured fluid. Fat was observed on the epicardium. Incision revealed no damage to the valves of the heart but the myocardium exhibited a circumscribed area of whitish scar tissue in the antero-septal region; the coronary vessels were open-mouthed and tortuous and the intimal surfaces exhibited small lipidic spots.

- Abdominal Cavity: The peritoneal cavity, which was free from adhesions, contained about 3 l of haematic material. The liver (2,300 gr) was yellowish in colour and micronodular in appearance; the capsule of the right lobe appeared to be torn and coagulated necrotic haemorrhagic material was emerging. Incision revealed a vast necrotic haemorrhagic area (about 10 cm in diameter) with a capsule and clearly distinguished from the remaining parenchyma which was yellowish in colour with stiffening of the stroma.

The spleen (300 gr) had a normal capsule and appeared fluid* when cut. The kidneys (130 gr each) could be readily decapsulated, had a uniform surface and showed signs of moderate pathosis after section. The suprarenal glands exhibited a shrunken cortex and abnormally softened medulla. No pathological findings were obtained in respect of the stomach, the duodenum and the rest of the intestinal tract. The stomach contained residues of greenish-brown food.

- Aorta: Calcific lipidic spots throughout its length.

- Vertebrae: Absence of metastases.

- Anatomical diagnosis: Lipohyalinocalcific, aortic and cerebral arteriosclerosis, also coronary arteriosclerosis (myocardiosclerosis). Massive haemorrhagic intrahepatic neoplasia with perforation of the liver capsule and considerable haemoperitoneum. Numerous small bilateral haemorrhagic areas on the lungs.

- Cause of Death: Haemoperitoneum and hepatic neoplasia.

Histological tests were carried out on tissues from the liver only. They revealed the presence of an almost completely undifferentiated or poorly differentiated hepatic angiosarcoma within a restricted area that was still clearly differentiated (Figs 13-16) (the haemorrhagic areas on the lungs may well be localised metastases). Areas of dysplasia in the hepatic parenchymal cells were observed against the surrounding angiomatous tissue (Fig 17).

* Translator's Note: Sic. ? engorged.

Case 4

F B. Born 20 7 1937. Worked at ANIC Ravenna from April 1959 to December 1980. He was employed on monomer production for the first 8 months. From then onwards he worked exclusively in the suspension PVC production plant where he carried out various functions for periods that cannot be specified precisely; he worked as an autoclave operator and console operator (the control panels were in the same shop as the reactors) and was also employed on discharging the autoclaves, filtering the slurry and drying the product. He was team leader from 1963 onwards and shift foreman from 1975 onwards, still working in the same department.

- Middle of December 1980: Complained of pain in the left hypochondrium and left side with nausea and the vomiting of food. Over the next few days this spread to the right hypochondrium and did not respond to analgesic and antispasmodic therapy.
- 29 December 1980: Admitted to the Ospedale Civile, Faenza where laparoscopy and a liver biopsy were performed. Histological examination of the resulting tissues revealed the presence of a moderately differentiated hepatic angiosarcoma (Fig 18).
- February 1981: Transferred to the Clinica del Lavoro of the University of Milan. A scan revealed a mass extensively involving the left lobe of the liver.
- 2 April 1981: Death due to haemoperitoneum.

R&S 116174

Autopsy Findings

- Abdominal Cavity: The peritoneal cavity contained a large amount of haematic material. A haemorrhagic mass involving the left lobe of the liver was also present. Two small haemorrhagic nodules were found on the omentum.

Histological examination confirmed the biopsy diagnosis of moderately differentiated hepatic angiosarcoma.

The type of work carried out by the patient, the latency period and the period that elapsed between the first symptoms and death are presented in Table 6 for all four cases.

CONCLUSIONS

The 4 Italian cases of hepatic angiosarcoma attributable to VCM plus the 86 recorded in other countries make an international total of 90.

The latency period in the individual cases (apart from Case 1) is of average length and the clinical history and autopsy findings on the angiosarcomata are similar to those described in other countries (Table 6).

TABLE 6

OCCUPATIONS AND LATENCY PERIODS (YEARS ELAPSING BETWEEN FIRST EXPOSURE AND DIAGNOSIS) APPLICABLE TO THE CASES OF HEPATIC ANGIOSARCOMA OCCURRING IN ITALY

Case No	Occupation	Latency Period (Years)	Period Elapsing Between First Symptoms and Death (Months)
Case 1	PVC extrusion	6	3.5
Case 2	Polymerisation	16	1.5
Case 3	Polymerisation	22	3
Case 4	Monomer production Polymerisation	22	3.5
All Cases (Mean)		18.5	< 3
Patients having worked on polymerisation (2, 3, 4) (mean)		20	< 3

R&S 116176

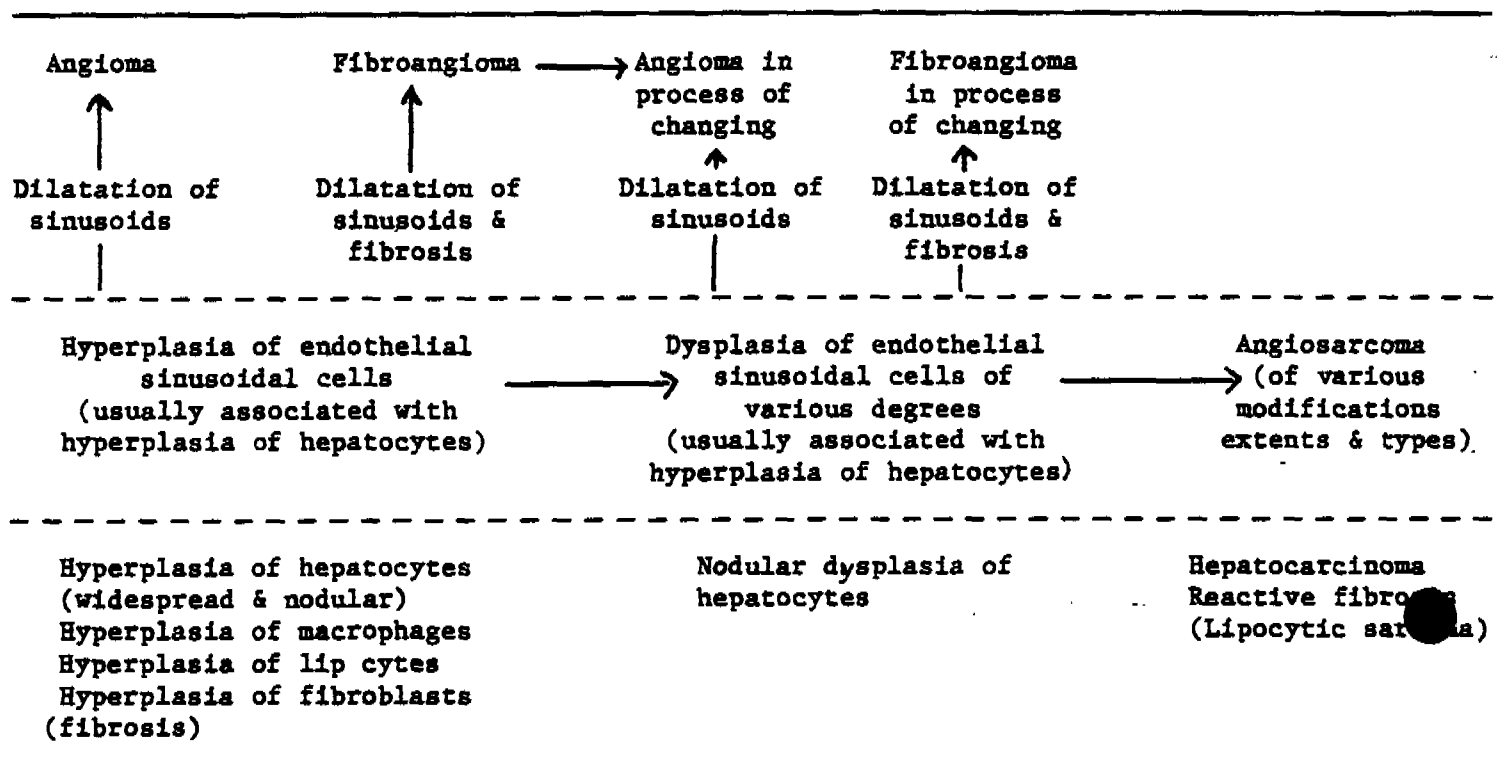
When examined under the microscope the angiosarcomata were found to be widespread, multi-centred and of various gradings (down to the forms most difficult to differentiate : angioblastomas). Exactly the same findings were obtained in the VCM-induced cases of occupational angiosarcoma outside Italy, in human angiosarcomata of both known and unknown ("spontaneous") origin and the experimental angiosarcomata induced by VCM and vinyl bromide.

The association between angiosarcoma and dysplasia of the hepatic tissue observed in Case 3 is consistent with the experimental observation of associated hepatic angiosarcomata and hepatocarcinomas in rats treated with VCM at the neonatal stage and a case of associated angiosarcoma and hepatocarcinoma in a Canadian VC/PVC worker reported by Delorme in 1978. The possibility that such an association may exist is apparent from the natural history of angiosarcomata reconstructed from observations on experimental and clinical material (Table 7).

R&S 116177

TABLE 7

SEQUENCE OF LOCAL CHANGES OBSERVED DURING THE HISTOGENESIS OF HEPATIC ANGIOSARCOMA



Finally, our data confirm the rapid development of the disease and the fact that the only possible method of checking it is by carrying out the appropriate environmental protective measures.

SUMMARY

After a brief survey of the basic data on vinyl chloride (VCM) carcinogenesis a report is given on the first 4 cases of hepatic angiosarcoma observed in Italy in workers exposed to the monomer.

The first two cases had already been published (Maltoni, 1974).

Three of the cases (Cases 2, 3 and 4) concerned workers in polymerisation plants. The other cases (Case 1) involved an operative employed in a PVC extrusion shop.

Except for this latter case, the latency periods of the angiosarcomata described in this paper are similar to those of the non-Italian cases reported in the international literature.

These four Italian cases bring the total number of cases of hepatic angiosarcoma in workers exposed to vinyl chloride to 90.

R&S 116178

LITERATURE REFERENCES

Baker HC, Paget GE and Davson J: Hemangioendothelioma (Kupffer cell sarcoma) of the liver. J Pathol Bacteriol, 72, 173-182, 1956

Creech J L, and Johnson M N: Angiosarcoma of liver in the manufacture of polyvinyl chloride. J Occupational Med, 16, 150-151, 1974.

de Silva Horta J: Late effects of Thorotrast on the liver and spleen and their efferent lymph nodes. Ann NY Acad Sci, 145, 676-699, 1967.

Delorme F: Association of an angiosarcoma of the liver with a hepatoma in a vinyl chloride worker. First case in the literature. Annales d'Anatomie Pathologique, -, 105-114, 1978.

Falk H, Popper H, Thomas L B and Ishak K G: Epidemiology of cancer: Hepatic angiosarcoma associated with androgenic-anabolic steroids. Lancet, 2, 1120-1123, 1979.

Kwittken J, and Tartow L R: Hemochromatosis and Kupffer cell sarcoma with unusual localization of iron. J Pathol Bacteriol, 92, 571-573, 1966.

Maltoni C: Occupational carcinogenesis. II International Symposium on cancer detection and prevention, Bologna 1973. In: Advances in tumour prevention, detection and characterisation. Excerpta Medica, Amsterdam, 2, 19-26, 1974a.

R&S 116179

Maltoni C: Angiosarcoma epatico in operai esposti a cloruro di vinile.

Res conto dei due primi casi riscontrati in Italia (Hepatic angiosarcoma in workers exposed to vinyl chloride. Report on the first 2 cases encountered in Italy). Med. lav., 65, 445-450, 1974b.

Maltoni C: Vinyl chloride carcinogenicity: an experimental model for carcinogenesis studies. In: Origins of human cancer, 119-146. Cold Spring Harbor Laboratory, 1977.

Maltoni C and Lefemine G: Le potenzialità dei saggi sperimentali nella predizione dei rischi oncogeni ambientali. Un esempio: il cloruro di vinile. (The usefulness of experiments as a means of predicting oncogenic environmental hazards. Example: vinyl chloride). Rendiconti della Classe di Scienze Fisiche Matematiche e Naturali, vol LVI, Series VIII, No 3. Accademia Nazionale dei Lincei, March 1974a.

Maltoni C and Lefemine G: Carcinogenicity bioassays of vinyl chloride. I Research plan and early results. Environmental Res, 7, 387-405, 1974b.

Maltoni C, Lefemine G, Chieco P and Carretti D: La cancerogenesi ambientale e professionale: Nuove prospettive alla luce della cancerogenesi da cloruro di vinile. (Environmental and occupational carcinogenesis: New prospects in the light of VC carcinogenesis). Gli Ospedali della Vita, 1, Nos 5-6, 4-66, 1974.

Maltoni C, Lefemine G, Ciliberti A, Cotti G and Carretti D: Vinyl chloride carcinogenicity bioassays (BT project) as an experimental model for risk identification and assessment in environmental and occupational carcinogenesis. In: Epidémiologie animale et épidémiologie humaine: le cas du chl rure de vinyle monomère, 15-112, Publications Essentielles, Paris, 1980.

Morris J S, Schmid M, Newman S, Scheuer P J and Sherlock S: Arsenic and noncirrhotic portal hypertension. *Gastroenterology*, 66, 86-94, 1974.

Pimentel J C and Menezes P: Liver disease in vineyard sprayers. *Gastroenterology*, 72, 275-283, 1977.

Regelson W, Kim U, Ospina J, and Holland J F: Hemangioendothelial sarcoma of liver from chronic arsenic intoxication by Fowler's solution. *Cancer*, 21, 514-522, 1968.

Roth F: Arsen-Leber-Tumoren (Haemangioendotheliom). (Arsenic-induced liver tumours (haemangioendothelioma). *Z Krebsforsch*, 61, 468-503, 1957.

Sussman E B, Nydick I and Gray G: Hemangioendothelial sarcoma of the liver and hemochromatosis. *Arch Patol*, 97, 39-42, 1974.

CIRCULATION

Dr J Stafford	DSO-16
Dr W G F Adams	F-11
Dr D P Duffield	Division Medical Officer, Mond Division, The Heath, Runcorn
Dr A P Wright	Wilton
Dr T R Torkelson	Health & Environmental Science, Dow Chemical
Dr J G Kammuller	Shell Internationale Chemie Maatschappij BV, Holland
Languages Unit	RJ-G/5

Fig 1: Experimental VCM-induced hepatic angiosarcoma in the rat, well differentiated, at the primary stage (haematoxylin-eosin, X 190)

Fig 2: Well differentiated experimental VCM-induced hepatic angiosarcoma in the rat (haematoxylin-eosin, X 150)

R&S 116183

Fig 3: Poorly differentiated experimental VCM-induced hepatic angiosarcoma in the rat (haematoxylin-eosin, X 60)

Fig 4: Poorly differentiated experimental VCM-induced hepatic angiosarcoma in the rat, with a high degree of stromal reaction (haematoxylin-eosin, X 150)

Fig 4: Undifferentiated experimental VCM-induced hepatic angiosarcoma in the rat (haematoxylin-eosin, X 150)

R&S 116184

Fig 6: Pulmonary metastases from the angiosarcoma in the previous photograph (haematoxylin-eosin, X 150)

Fig 7: Case 1: Group of angiosarcoma cells in the pericardial cavity fluid
(stained by Papanicolaou's method, X 960)

R&S 116185

Fig 8: Case 1: Angiosarcoma cell in the pericardial cavity fluid. Note massive
hyperchromic nucleus and prominent nucleoli
(stained by Papanicolaou's method, X 2000)

Fig 9: Case 1: Angiosarcoma in the pericardial region
(haematoxylin-eosin, X 150)

Fig 10: Case 2: Poorly differentiated hepatic angiosarcoma
(haematoxylin-eosin, X 150)

R&S 116186

Fig 11: Detail of the previous photograph (X 240)

R&S 116187

Fig 12: Case 2: Periphery of a poorly differentiated hepatic angiosarcoma
(haematoxylin-eosin, X 240)

Fig 13: Case 3: Hepatic angiosarcoma, undifferentiated against its background
(haematoxylin-eosin, X 240)

R&S 116188

Fig 14: Detail of previous photograph (X 390)

R&S 116189

Fig 15: Case 3: Hepatic angiosarcoma poorly differentiated against its background (haematoxylin-eosin, X 390)

Fig 16: Case 3: Hepatic angiosarcoma well differentiated against its background (haematoxylin-eosin, X 240)

Fig 17: Case 3: Dysplastic hepatic cells observed in angiosarcoma
(haematoxylin-eosin, X 960)

Fig 18: Case 4: Well differentiated hepatic angiosarcoma
(haematoxylin-eosin, X 240)

YEMS82181530/WPX7-1