

Arh. hig rada, 26 (1975) 275.

DVA SLUCAJA ANGIOSARKOMA JETRE  
U EKSPozICIJI VINILKLORIDU

M. ZORICA, M. ŠARIĆ, M. KONSTANTINović i I. KOVAČ

*Zavod za zaštitu zdravlja, Split, Institut za medicinska istraživanja i medicinu rada JAZU, Zagreb, Centar za tumore Opće bolnice, Split i Dom zdravlja, Split*

*(Primljeno 2. IX 1975)*

Opisana su dva slučaja angiosarkoma jetre u ekspoziciji vinilkloridu. Prvi slučaj odnosi se na radnika rođenog 1914. godine koji je radio na polimerizaciji vinilklorida oko 18 godina (od 1953. do 1969.), a 4 posljednje godine u preradi PVC-a. Bolest se očitovale klinički u travnju 1973., a završila se smrtno u kolovozu iste godine. Drugi slučaj odnosi se na radnika rođenog 1931. godine, koji je od 1950. do 1972. god., tj. oko 23 godine radio u proizvodnji vinilklorida, od čega je 5 godina proveo u pogonu klorovodika. Simptomi bolesti počeli su u kolovozu 1972. Smrt je nastupila u srpnju 1973. godine. I u jednom i u drugom slučaju tumor je histološki verificiran.

Može se pretpostaviti da su opisani slučajevi angiosarkoma profesionalno uvjetovani, odnosno da su nastali kao rezultat ekspozicije vinilkloridu.

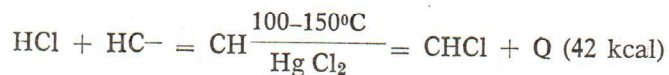
U siječnju 1974. postavljena je prvi put opravdana sumnja da se u ekspoziciji vinilkloridu može očekivati pojava angiosarkoma jetre - tumora koji je inače neobično rijedak. Prema podacima Nacionalnog instituta za sigurnost na radu i medicinu rada SAD iz siječnja 1975 (1), u razdoblju od godine dana nakon toga, u različitim zemljama registrirana su ukupno 32 slučaja angiosarkoma jetre u radnika zaposlenih na polimerizaciji vinilklorida, a u 6 slučajeva u ekspoziciji vinilkloridu izvan polimerizacije. Od toga je u 27 slučajeva angiosarkom potvrđen mikroskopski.

U ovom radu prikazana su dva histološki potvrđena angiosarkoma jetre u radnika iz jednog poduzeća za proizvodnju i preradu PVC u Jugoslaviji.

### PODACI O PODUZEĆU I TEHNOLOŠKOM PROCESU

Poduzeće je počelo proizvodnjom 1949. god.

Vinilklorid se proizvodi adicijom klorovodika na aceten, nakon što su iz acetilena kemijskim i mehaničkim putem otklonjena onečišćenja koja potječu iz sirovina iz kojih se dobiva aceten. Sinteza vinilklorida ide prema reakciji:



Živin klorid je katalizator reakcije. Sama reakcija nastajanja vinilklorida je egzotermna, ali da bi došlo do reakcije, potrebno je u početku dovoditi toplinu. Reakcija teče najbrže pri temperaturi od 100 do 150°C.

Dobiveni vinilklorid pere se otopinom natrijeve lužine da se ukloni višak solne kiseline, a zatim se suši natrijevom lužinom u krutom stanju. Prisutni vodik, dušik i etilen uklanjaju se destilacijom, a vinilklorid se ponovo pretvara u tekućinu rashlađivanjem.

Polimerizacija se vrši emulzijskom i suspenzijskom tehnikom. Emulzijska polimerizacija odvija se u horizontalnim autoklavima na 80°C. U »floti« se pored vode nalaze alkalijski fosfati kao pufer, vodikov peroksid ili benzoil-peroksid kao katalizator, razni sapuni kao emulgator i metalne soli kao aktivator. Nakon završene polimerizacije emulzija se neutralizira natrijevom lužinom, a nakon toga se suši u rotacijskom raspršivaču, pri čemu se dobija PVC prah.

Suspenzijska polimerizacija je vrsta blok-polimerizacije, samo s tom razlikom da se reakcija odvija u svakoj globuli monomera koja predstavlja samostalni blok, a reakcija se hladi vodom. Za dobivanje suspenzijskog polivinilklorida upotrebljavaju se fiksni autoklavi. Suspenzija iz autoklava ispušta se u homogenizator, tj. spremnik s miješalom, koji sprečava koagulaciju polivinilklorida. Iz homogenizatora se suspenzija pumpom prebacuje na sušenje.

U toku proizvodnje i polimerizacije vinilklorida radnici su izloženi vinilklorid monomeru.

Ekspozicija se kreće u granicama od 40 do 55 ppm u tlačnoj destilaciji uz katalitičke peći u pogonu vinilklorida i ispuštanju suspenzije pri suspenzijskoj polimerizaciji, 160 ppm u pogonu emulzijske polimerizacije prilikom ispuštanja emulzija iz autoklava i 385 ppm u blizini rotacijskih bubnjeva gdje se nakon polimerizacije emulzija suši, odnosno gdje se PVC prah odvaja od vode. Pri čišćenju autoklava, koji posao radnik obavlja 30–40 min. u toku smjene, koncentracije vinilklorida znaju biti i znatno veće od najviših koje su prethodno navedene.

U pogonu polimerizacije bilo je do 1973. god. u prosjeku zaposleno oko 120 radnika, a na proizvodnji vinilklorida oko 60 radnika.



## OPIS OBOLJELIH RADNIKA

Dva slučaja angiosarkoma jetre utvrđena su u skupini od ukupno 62 radnika zaposlenih u proizvodnji i preradi PVC koji su u međuvremenu umrli ili poginuli. Ukupno je 15 radnika umrlo od malignih tumora. Pored spomenuta 2 slučaja angiosarkoma jetre, zabilježeni su kao uzroci smrti još ovi malignomi: karcinom bronha u 5 slučajeva, te po jedan slučaj karcinoma larinksa, rebra, dojke, sjemenovoda, glioma mozga, melanosarkoma, leukemije i limfogranuloma.

1. B. V. rođen 1914. god., upućen je na bolničko liječenje 29. svibnja 1973. zbog naglog mršavljenja, mučnine i povraćanja, sa žuticom i nalazom povećane jetre.

Počeo se loše osjećati otprilike 1,5 mjesec prije toga. Bio je »gripozan«, dosta je kašljao i osjećao se klonuo. Nije imao povišenu temperaturu. Vidno je počeo mršaviti – kroz kratko vrijeme smršavio je 14 kg. Primijetio je da je požutio. Od početka tegoba imao je težinu u gornjem dijelu trbuha, mučninu i povraćao je pojedenu hranu 2-3 puta dnevno. Posljednjih desetak dana s kašljem je izbacio manje količine krvi, čini mu se, iz ždrijela. Trbuh mu je naduven. Apetit mu se nije bitnije smanjio. Nije nikada pio mnogo alkohola. Do prije dva mjeseca pušio je do 20 cigareta na dan. Sada ne puši.

U obiteljskoj anamnezi ništa osobito. U osobnoj anamnezi navodi da je prebolio u nekoliko navrata upalu pluća – posljednji put prije 2 godine, a posljednjih 10 godina ima ishijatične tegobe.

Fizikalnim pregledom ustanovljeno je povećanje jetre. Jetra se pipa pod desnim rebranim lukom za oko 3 poprečna prsta a u epigastriju se pipa za cijeli dlan i seže do lijeve medioklavikularne linije, tvrda je i lagano bolna na palpaciju. Ostalo u statusu je bez osobitosti.

Laboratorijski nalazi ne pokazuju u početku bitnijih odstupanja od normale. Postepeno raste bilirubin: od 2,38 mg % po primitku na bolničko liječenje, do 6,30 mg % nakon 40 dana (direktni bilirubin 3,18 a indirektni 3,12 mg %), ali bez promjena u flokulacijskim testovima jetre. Alkalna fosfataza također je u porastu: od 23 B. j. pri primitku na liječenje, na 44,5 B. j.; BSP — 29%; Protrombinski kompleks: faktor II 80%, faktor V 85%, faktor VII 73%, protrombinski indeks 75%. Postepeno se razvija anemija: eritrociti padaju od 3,600.000 pri primitku na liječenje na 2,720.000 nakon 40 dana, a Hb od 11 g% na 7,2 g%. Trombociti sniženi: 51.900. Ukupni proteini: 7,47 — albumini 3,13, globulini 4,34 g%. Elektroforeza bjelančevina: albumina 42,0, globulina  $\alpha_1$ -6,0,  $\alpha_2$ -7,0,  $\beta$ -15,0,  $\gamma$ -30,0.

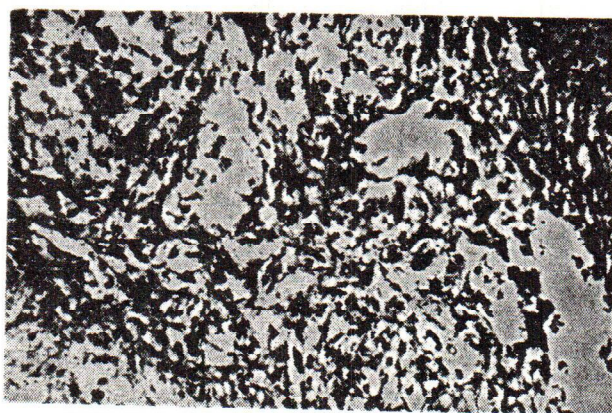
Scintigrafija jetre pokazuje da je jetra u cijelosti nešto povećana, prožeta hladnim područjem u predjelu kranio-lateralnog dijela desnog režnja kao i donjim dijelovima lijevog režnja. Nalaz upućuje na mogućnost postojanja intrahepatalnog ekspanzivnog procesa. Laparoskopija također upozorava da se radi o tumoru jetre, najvjerojatnije karcinomu.

Postepeno dolazi do stvaranja ascitesa.

Nakon provedenih ispitivanja i konzervativnog liječenja vitaminima, infuzijama i transfuzijama krvi, bolesnik je 10. 7. 1973. otpušten iz bolnice na kućnu njegu. Stanje se, međutim, brzo pogoršalo, pa je 30. 7. 1973. ponovno primljen na bolničko liječenje sa simptomima abdominalnog krvarenja, izraženim ascitesom, edemom skrotuma i potkoljenica te dispnejom. Ikterus se povećava. Opće stanje je sve teže i 4. 8. 1973. bolesnik umire.

Izvršena biopsija pokazuje varikozitete ezofagusa, purulentnu bronhopneumoniju desno, hemoragični infarkt desnog pluća i trombotičnu emboliju pulmonalne arterije, krvarenja u malom mozgu i nadbubrežnoj žlijezdi, izražen ikterus, anasarku i ascites te karcinom jetre.

Naknadna histološka analiza sačuvanog tumorskog tkiva jetre pokazala je da se radi o angiosarkomu jetre (sl. 1).



Sl. 1. Tumorsko tkivo prilično degenerativno promijenjeno, ali se ipak vidi građa od nepravilnih vaskularnih prostora obloženih atipičnim endotelom. Hemalaun-eozin  $\times 120$

Uvidom u podatke o poslu koji je bolesnik obavljao ustanovljeno je da je radio na polimerizaciji vinilklorida od 1953. god. — 4 prve godine, tj. do 1957. na čišćenju autoklava, zatim od 1957. do 1969. kao vođa smjene u pogonu autoklava. Od 1969. do 1973. radio je kao kontrolor u preradi PVC-a.

2. P. A. rođ. 1931. god. upućen je na bolničko liječenje 11. 7. 1973. zbog nadutosti i otoka trbuha te tupog bolnog pritiska pod desnim rebranim lukom uz osjećaj difuzne abdominalne distenzije. Smetnje su naročito izražene posljednjih dvadesetak dana.



Od bolesnika se doznaje da su prve smetnje počele gotovo godinu dana ranije (kolovoz 1972). Javile su se jake boli pod desnim rebranim lukom koje su iradirale u desnu lopaticu — bez mučnine i povraćanja. Boli su trajale 48 sati. Obrada nije pokazala ništa osobito. Jetreni testovi su bili u granicama normale.

Prije pojave opisanih smetnji bolesnik je duži niz godina patio od migrenskih glavobolja zbog čega je uzimao analgetike (obično Plivadon). Ne puši; nije nikada uživao alkohol.

U siječnju 1973. javile su se ponovno slične boli nešto slabijeg intenziteta i kraćeg trajanja, te opet u veljači iste godine. Provedeno ispitivanje pokazalo je malformaciju žučnog mjehura, ali bez drugih patoloških nalaza. Bolesniku je savjetovana eksplorativna laparotomija, što nije prihvatio. Dne 22. 2. 1973. učinjena je scintigrafija jetre koja je pokazala povećanje jetre, a u srednjim dijelovima desnog režnja manje hladno područje. Slezena je također bila povećana.

Pri primitku na liječenje fizikalni pregled pokazuje da je trbuh napet, baloniran, postoje znaci ascitesa koji distendira trbušnu stijenku. Moguće je ipak palpirati za oko 4 poprečna prsta povećani medijsalni jetreni režanj, a lateralni za oko 3 poprečna prsta. Jetra je mekše konzistencije i vrlo je bolno osjetljiva na palpaciju s prisutnim fenomenom »sante leda«. Na obim potkoljenicama edemi. Na prsima nekoliko manjih spider-nevusa. Subikterus.

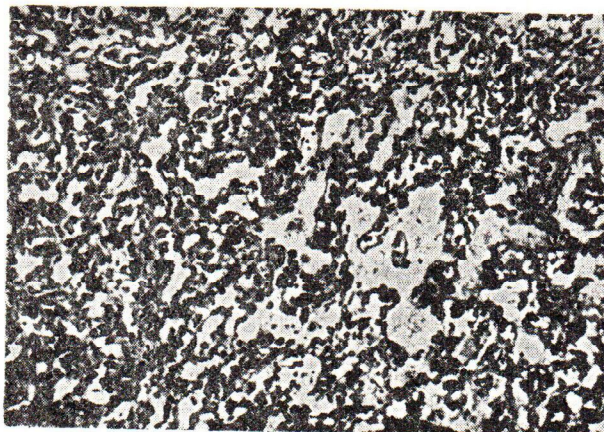
Laboratorijski nalazi pokazuju povišen bilirubin — 2,38 mg<sup>o</sup>/<sub>o</sub> (direktni: 0,88 mg<sup>o</sup>/<sub>o</sub>, indirektni 1,50 mg<sup>o</sup>/<sub>o</sub>). BSP 5,6<sup>o</sup>/<sub>o</sub>, SGOT 120 W. j., SGPT 38 W. j. Ukupni proteini 6,14 g<sup>o</sup>/<sub>o</sub>, albumini 3,14 g<sup>o</sup>/<sub>o</sub>, globulini 3,0 g<sup>o</sup>/<sub>o</sub>; elektroforeza serumskih bjelančevina: albumini 51,0<sup>o</sup>/<sub>o</sub> globulini  $\alpha_1$  — 4,0<sup>o</sup>/<sub>o</sub>,  $\alpha_2$  — 6,0<sup>o</sup>/<sub>o</sub>,  $\beta$  — 11,5<sup>o</sup>/<sub>o</sub>,  $\gamma$  — 27,5<sup>o</sup>/<sub>o</sub>. Faktori koagulacije su sniženi — protrombinski indeks 60<sup>o</sup>/<sub>o</sub>.

Učinjena je laparoskopija koja pokazuje da je jetra u cijelosti povećana, posebno na račun lijevog režnja. Rub jetre je zadebljan i zaobljen, površina je neravna, reznjasta s uvučenjima različite veličine. Zbog niskog protrombinskog kompleksa nije učinjena biopsija jetre. U evakuiranom ascitesu (oko 5 litara) nisu nađene maligne stanice.

Tokom boravka u bolnici bolesnik je mršavio i postajao sve više ikteričan (bilirubin raste na 3,87 mg<sup>o</sup>/<sub>o</sub>). 20. 6. 1973. dobiva jaku epistaksu. U trbušnoj šupljini opetovano se nakupljaju velike količine ascitesa koji je u nekoliko navrata evakuiran. 25. 6. bolesnik zapada u komu i nemiran je. Uz povremene intervale bistrije svijesti, 11. 7. bolesnik ponovno upada u komu iz koje se više ne budi. 12. 7. uz izražen pad krvnog tlaka nastupa smrt.

Učinjena biopsija daje ovaj nalaz: karcinom jetre s metastazama u tvrdu moždanu opnu i kosti krova lubanje, upala pluća, ikterus, ascites, edem i staza mozga.

Ponovljenim histološkim pregledom sačuvanog tumorskog tkiva jetre ustanovljeno je da se radi o angiosarkomu jetre (sl. 2).



Sl. 2. Tumorsko tkivo građeno od različito širokih vaskularnih prostora obloženih visokim atipičnim endotelom. Mjestimice (desno gore) solidne nakupine tumorskih stanica. Hemalaun-eozin  $\times 120$

Podaci o poslu koji je bolesnik obavljao pokazuju da je od 1950. god. pa sve do 1972. god. radio u proizvodnji vinilklorid monomera. Kroz to vrijeme 5 je godina proveo u pogonu klorovodika, zatim od 1955. do 1968. u proizvodnji vinilklorida, a od 1968. do 1972. na tlačnoj destilaciji.

#### ZAKLJUČAK

U oba prikazana slučaja patohistološki je verificiran angiosarkom jetre. Jedan i drugi radnik bili su duži niz godina zaposleni u polimerizaciji odnosno u proizvodnji vinilklorida. Na tim su poslovima — kako to pokazuju i provedena mjerenja — bili izloženi koncentracijama vinilklorida iznad onih koje se, naročito prema sadašnjem shvaćanju, smatraju dopuštenima (ispod 50 ppm, a prema Američkom ministarstvu rada — Služba za sigurnost i zdravstvenu zaštitu na radu (2) čak ne više od koncentracija koja se može otkriti, tj. od 1 ppm!).

Angiosarkom jetre je maligni tumor čija je očekivana incidencija u općem stanovništvu neobično malena. Na širem području tvornice koje ima oko 185.000 stanovnika u razdoblju 4 godine (1968—1971), pored opisana dva slučaja, nije registriran nijedan drugi slučaj angiosarkoma jetre. Bilo je ukupno 8 primarnih karcinoma jetre verificiranih obdukcijom (3). Kad se i to ima u vidu, može se s velikom vjerojatnošću pretpostaviti da su opisani slučajevi angiosarkoma profesionalno uvjetovani, odnosno da su nastali kao rezultat ekspozicije vinilkloridu.

\* Histološku verifikaciju angiosarkoma jetre u ovom kao i u prethodnom slučaju obavio je prof. dr R. Hirtzler, Zavod za opću patologiju i patološku anatomiju Medicinskog fakulteta, Zagreb.



Predstoji da se ispita nije li možda i zabilježena incidencija nekih drugih malignoma u radnika zaposlenih u ekspoziciji vinilkloridu, npr. karcinoma bronha, veća od očekivane, odnosno dijelom u vezi s profesijom.

#### *Literatura*

1. Reported cases of angiosarcoma of the liver among vinyl chloride polymerization workers (Table I), and non-polymerization workers exposed to vinyl chloride (Table II), NIOSH, January 22, 1975.
2. Department of Labor, Occupational Safety and Health Administration 29 CFR Part 1910 Vinyl Chloride Proposed Standard, Federal Register, 39, № 92, May 10, 1974, p. 16896.
3. Podaci Republičkog registra za rak, Republički zavod za zaštitu zdravlja, Zagreb.

#### *Summary*

#### TWO CASES OF THE ANGIOSARCOMA OF THE LIVER IN EXPOSURE TO VINYL CHLORIDE

Two cases of the angiosarcoma of the liver in exposure to vinyl chloride are described. Both cases relate to the factory for the production and processing of PVC which started operating in 1949. The first case concerns a worker born in 1914 who worked on the polymerization of vinyl chloride for about 18 years (from 1953 to 1969), and spent the last four years in the PVC processing works. The disease became clinically manifest in April 1973 and terminated with a lethal issue the same year in August.

The other case was a worker born in 1931 who worked in vinyl chloride production for about 23 years (from 1950 to 1972), five of which he spent in the hydrogen chloride works. The symptoms appeared in August 1972. The patient died in July 1973.

In both cases the tumour was microscopically verified.

It is assumed that the two described cases of angiosarcoma are occupationally conditioned and that they occurred as a result of exposure to vinyl chloride.

*Institute of Public Health, Split,  
Institute for Medical Research and  
Occupational Health, Zagreb,  
Centre for Tumours, General Hospital,  
Split, and Health Centre, Split*

*Received for publication  
September 2, 1975.*