

FLUOROURACYL I DOKSORUBICyna – KARDIOTOKSYCZNE CYTOSTATYKI W MIEJSCU PRACY

FLUOROURACIL AND DOXORUBICIN –
CARDIOTOXIC CYTOSTATICS IN THE WORKPLACE

Małgorzata Kupczewska-Dobecka, Sławomir Czerczak

Instytut Medycyny Pracy im. prof. J. Nofera / Nofer Institute of Occupational Medicine, Łódź, Poland
Zakład Bezpieczeństwa Chemicznego / Department of Chemical Safety

STRESZCZENIE

Celem pracy jest analiza potencjalnych zagrożeń zawodowych związanych z fluorouracylem (FU) i doksorubicyną (DOX). Przegląd piśmiennictwa przeprowadzono, korzystając z faktograficznych i bibliograficznych baz naukowych obejmujących czasopisma recenzowane oraz z tzw. szarej literatury. W Polsce od 2014 r. trwa proces ustalania dopuszczalnych poziomów narażenia zawodowego dla wybranych leków przeciwnowotworowych, a podstawą do wyznaczenia najwyższych dopuszczalnych stężeń jest zwykle stężenie ekwiwalentne 0,1% najmniejszej znalezionej w piśmiennictwie dawki terapeutycznej. Stosuje się także współczynniki niepewności, które uwzględniają: mechanizm działania cytostatyku, dynamikę metabolizmu, ocenę klasyfikacji i oznakowania pod kątem właściwości rakotwórczych, mutagennych oraz genotoksycznych, szkodliwego działania na rozrodczość, działania toksycznego na narządy, zdolność kumulacji cytostatyku, ocenę działania łącznego z innymi cytostatykami, postać fizykochemiczną oraz kompletność danych. Jeśli jest to możliwe, szacuje się ryzyko wystąpienia dodatkowego nowotworu. W Unii Europejskiej kluczowym rozwiązaniem prawnym dotyczącym zdrowia publicznego, ukierunkowanym na problematykę nowotworów zawodowych, jest dyrektywa CMD (*carcinogens and mutagens directive*). Omawiane cytostatyki wykazują działanie genotoksyczne i są zaliczone do grupy leków niebezpiecznych. Ich poważnym działaniem ubocznym jest zagrażające życiu uszkodzenie serca. W przeprowadzonej analizie wykazano, że włączenie leków niebezpiecznych do wykazu substancji podlegających wymaganiom dyrektywy CMD jest całkowicie uzasadnione. Procedura klasyfikacji i oznakowania cytostatyków powinna zostać zharmonizowana w całej Unii Europejskiej: zapewniłoby to rzetelne i wiarygodne zarządzanie ryzykiem. Med. Pr. 2020;71(3):363–373

Słowa kluczowe: narażenie zawodowe, cytostatyki, toksyczność, fluorouracyl, doksorubicyna, dyrektywa CMD

ABSTRACT

The aim of the study is to analyze the potential occupational hazards of fluorouracil (FU) and doxorubicin (DOX). The literature review was based on factual and bibliographic scientific databases of the available peer-reviewed journals and the so-called gray literature. In Poland, the process of determining the acceptable levels of occupational exposure for selected anticancer drugs has been underway since 2014, and the basis for determining the maximum allowable concentration values is usually the concentration equivalent to 0.1% of the lowest therapeutic dose found in the literature. In addition, uncertainty coefficients are used, which take into account the mechanism of action of the cytostatics, the dynamics of metabolism, the assessment of classification and labeling for carcinogenic, mutagenic, genotoxic, reproductive toxicity, organ toxicity, the ability to accumulate cytostatics, the assessment of cumulative effects with other cytostatics, the physicochemical form and data completeness. Where possible, the risk of additional cancer is estimated. Directive 2004/37/EC on the protection of workers from the risks related to exposure to carcinogens at work (the carcinogens and mutagens directive – CMD) is a key legal solution in the field of public health in the European Union, focused on the issue of occupational cancer. These cytostatics, FU and DOX, are genotoxic and are classified as hazardous. Life-threatening heart damage is a serious side effect of both FU and DOX. The analysis has shown that the inclusion of dangerous drugs in the list of substances subject to the requirements of the CMD is completely justified. The cytostatics classification and labeling procedure should be harmonized throughout the European Union, which will ensure a reliable and credible risk management in this area. Med Pr. 2020;71(3):363–73

Key words: occupational exposure, cytostatics, toxicity, fluorouracil, doxorubicin, CMD directive

Finansowanie / Funding: praca sfinansowana przez Ministerstwo Rodziny, Pracy i Polityki Społecznej oraz w zakresie badań naukowych i prac rozwojowych ze środków Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego / Narodowego Centrum Badań i Rozwoju (nr projektu PW.II.N.21 Program wieloletni pn. „Poprawa bezpieczeństwa i warunków pracy” IV etap, okres realizacji: lata 2017–2019. „Część B: Program realizacji projektów w zakresie badań naukowych i prac rozwojowych. Opracowanie dokumentacji dopuszczalnych poziomów narażenia zawodowego dla 30 czynników chemicznych szkodliwych dla zdrowia, w tym rakotwórczych”, kierownik projektu: prof. dr hab. S. Czerczak) oraz w ramach tematu statutowego (nr IMP 24.20 pt. „Wytypowanie najbardziej rozpowszechnionych wśród kobiet zawodowych chemicznych czynników rakotwórczych i mutagennych – analiza przestrzenna ich występowania i opracowanie zaleceń zmierzających do zmniejszenia niedoszacowania narażenia kobiet”, kierownik projektu: mgr inż. A. Niepsuj).

Autorka do korespondencji / Corresponding author: Małgorzata Kupczewska-Dobecka, Instytut Medycyny Pracy im. prof. J. Nofera, Zakład Bezpieczeństwa Chemicznego, ul. św. Teresy 8, 91-348 Łódź, e-mail: małgorzata.dobecka@imp.lodz.pl
Nadesłano: 10 stycznia 2020, zatwierdzono: 2 marca 2020

WSTĘP

Fluorouracyl (FU) – organiczna substancja chemiczna z grupy zasad pirymidynowych i doksorubicyna (DOX) – substancja z grupy antracyklin glikozydowych należą do grupy leków cytostatycznych. Fluorouracyl jest jednym z najskuteczniejszych chemioterapeutyków w leczeniu raka jelita grubego. Działa na komórki syntetyzujące DNA. W postaci kremu jest stosowany miejscowo na skórę w leczeniu raka podstawnokomórkowego. Doksorubicynę wykorzystuje się w leczeniu raka piersi, jajnika, drobnokomórkowego raka płuca oraz innych typów nowotworów.

Dla substancji tych nie ustalono zharmonizowanej w całej Unii Europejskiej (UE) klasyfikacji pod kątem stwarzanych zagrożeń [1], ale w wyniku autoklasyfikacji dostawców zostały one zaklasyfikowane pod względem odległych skutków narażenia do kategorii 1B jako działające mutagenie na komórki rozrodcze [2,3]. Doksorubicyna jest także genotoksycznym kancerogenem o działaniu bezprogowym i jest klasyfikowana jako substancja rakotwórcza kategorii 1B [3]. Oba leki posiadają szczególną, wspólną cechę wyróżniającą je spośród cytostatyków – mają działanie kardiotoksyczne.

W świetle prawa farmaceutycznego FU i DOX spełniają kryteria leku niebezpiecznego opracowane przez stowarzyszenia producentów leków oraz ekspertów z instytucji naukowo-badawczych. Taka klasyfikacja uwzględnia działanie genotoksyczne, rakotwórcze, mutagenne i szkodliwe na rozrodczość oraz działanie narządowe w małych dawkach (zbliżonych do dawek terapeutycznych lub mniejszych od nich). Definicję leku niebezpiecznego spełniają również substancje, dla których maksymalne stężenie w powietrzu środowiska pracy wynosi $<0,01 \text{ mg/m}^3$ [4].

W żadnym kraju nie określono administracyjnie dopuszczalnych wartości narażenia zawodowego dla DOX i FU. Bezpieczne poziomy oszacował ich producent: $0,0005 \text{ mg/m}^3$ dla DOX i $\leq 0,001 \text{ mg/m}^3$ dla FU [5,6]. W Polsce trwają prace nad ustaleniem dla cytostatyków wartości dopuszczalnych w powietrzu środowiska pracy. Obecnie przepisami określone są wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) dla cyklofosfamidu, metotreksatu, cisplatyny, N-hydroksymocznika

i etopozydu. Dla FU wartość normatywna obowiązuje od 17 stycznia 2020 r. i wynosi $0,0035 \text{ mg/m}^3$ [7].

Celem pracy jest analiza zagrożeń zawodowych potencjalnie stwarzanych przez FU i DOX.

METODY PRZEGLĄDU

Przegląd piśmiennictwa przeprowadzono, korzystając z faktograficznych i bibliograficznych baz naukowych obejmujących dostępne dla autorów recenzowane czasopisma oraz z tzw. szarej literatury dostępnej na stronie Europejskiej Agencji Chemikaliów (European Chemicals Agency – ECHA) [2,3]. Wykorzystano dane z dokumentacji dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego sporządzonych przez Zespół Ekspertów ds. Czynników Chemicznych Międzyresortowej Komisji do spraw Najwyższych Dopuszczalnych Stężeń i Natężeń Czynników Szkodliwych dla Zdrowia w Środowisku Pracy działający w Instytucie Medycyny Pracy w Łodzi oraz kart charakterystyki substancji opracowanych przez ich dostawców.

WYNIKI PRZEGLĄDU

Narażenie zawodowe na FU i DOX

Według „Centralnego rejestru danych o narażeniu na substancje, mieszaniny, czynniki i procesy technologiczne o działaniu rakotwórczym lub mutagennym” [8] w 2017 r. łącznie na DOX i jej chlorowodorek w Polsce było narażone 1188 osób (w tym 1099 kobiet ogółem: 482 kobiety do 45 r.ż.), a na FU – 1077 osób (odpowiednio: 969 i 406 kobiet). Z sektora opieki zdrowotnej i firm sprzątających zgłaszano znacznie więcej przypadków narażenia kobiet niż mężczyzn na substancje cytotoksyczne.

W 1983 r. w powietrzu na stanowiskach pracy przygotowywania leków cytostatycznych dla pacjentów wykryto FU w stężeniu maks. $0,000082 \text{ mg/m}^3$ [9], tj. prawie 1000 razy mniejszym niż stężenie w powietrzu środowiska pracy podczas wytwarzania i konfekcjonowania leku ($0,075 \text{ mg/m}^3$) [10]. Fluorouracyl był wykrywany na rękawicach techników farmacji i pielęgniarek przygotowujących leki cytostatyczne w aptekach szpitalnych, na wszystkich powierzchniach w pomieszczeniach

przygotowawczych oraz na opakowaniach gotowych leków [11,12]. Wykryto go także w próbkach pościeli pacjentów onkologicznych (0,000032 mg/cm²) [13]. Autorzy niniejszej publikacji nie znaleźli w literaturze danych dotyczących stężeń DOX w powietrzu środowiska pracy.

Narażenie zawodowe na obie substancje potwierdza ją wyniki badań moczu personelu medycznego zatrudnionego przy pracy z nimi oraz – w przypadku FU – także analizy moczu pracowników zakładów farmaceutycznych zajmujących się jego wytwarzaniem i konfekcjonowaniem. Największe stężenie głównego metabolitu FU – α -fluoro- β -alaniny (FBAL) (64 μ g/l) wykryto w moczu pracownika przygotowującego naważki [10]. Kontrola 121 próbek moczu pracowników apteki szpitalnej i oddziału onkologii wykazała mierzalne ilości FBAL w 29% próbek: stężenia wahały się od poziomu oznaczalności metody analitycznej (*limit of detection* – LOD 1 μ g/l) do 22,7 μ g/l [14]. W kilku badaniach stwierdzono, że u pracowników personelu medycznego, u których w moczu wykryto FBAL, obserwowano skutki działania kardiotoksycznego FU: wzrost ciśnienia tętniczego krwi oraz arytmie i kardiomiopatie [15–17].

Doksorubicynę wykryto w moczu techników farmacji przygotowujących roztwory do chemioterapii oraz w moczu pielęgniarek oddziałowych: po zakończeniu zmiany roboczej stężenie wynosiło maks. 0,593 ng/ml u techników i 0,834 ng/ml u pielęgniarek [18]. W pobranych pod koniec pracy przy przygotowaniu i podawaniu m.in. cytostatyków antracyklinowych (tygodniowo maks. 150 mg DOX) próbkach moczu pielęgniarek (N = 56, staż pracy >5 lat) z 2 szpitali onkologicznych w południowych Włoszech wykazano stężenie DOX do 33,9 ng/ml [19]. Stężenie w próbkach moczu pobranych od 100 pielęgniarek i techników farmaceutycznych z 14 niemieckich szpitali onkologicznych wynosiło 0,005–0,127 ng/ml [20]. Wyniki pozytywne uzyskano w 4,5% badanych próbek.

Dowody na działanie mutagenne i/lub rakotwórcze u ludzi i zwierząt

Fluorouracyl powoduje mutacje w komórkach ludzkich i zwierzęcych, takie jak nieplanowa synteza i zahamowanie DNA. Lek ma potencjał klastogeny i genotoksyczny. Analiza cytogenetyczna wykazała wzrost częstości aberracji chromosomowych i wymiany chromatyd siostrzanych (*sister chromatid exchange* – SCE) [21,22]. Ocena ryzyka genotoksycznego za pomocą testu mikrojądrowego u pielęgniarek onkologicznych narażonych na FU wykazała, że średnia częstość występowania

mikrojąderek w hodowlach limfocytów krwi obwodowej była istotnie większa w porównaniu z grupą kontrolną [23].

Doksorubicyna działa mutagenie i genotoksycznie. Działanie mutagenne wykazano w testach *in vitro* na bakteriach, na komórkach V79 chomika i w linii komórkowej chłoniaka myszy [24–26]. Działanie klastogenne manifestowało się indukowaniem złamań chromosomu i zwiększeniem częstości SCE w hodowli komórkowej *in vitro* z użyciem linii komórek jajnika chomika chińskiego [24,25,27,28]. Doksorubicyna w stężeniu 0,02 μ g/ml/d powodowała uszkodzenia chromosomów w hodowlach *in vitro* komórek ludzkich leukocytów obwodowych [29]. Zidentyfikowano aberracje wszystkich możliwych typów: rozrywanie połączeń między chromatydami i wymianę odcinków chromatyd pomiędzy chromosomami. *In vivo* obserwowano genotoksyczne działanie na komórki somatyczne i zarodkowe myszy (aberracje chromosomowe w komórkach szpiku kostnego i komórkach jądra) [27]. Stwierdzono wzrost częstości SCE w komórkach szpiku kostnego u ciężarnych samic myszy i ich płodów [30].

U pacjentów leczonych DOX wzrost częstości występowania aberracji chromosomowych i SCE był znaczący. Mechanizm działania obejmuje interkalację sąsiednich par zasad podwójnej helisy DNA, zapobiegając ich replikacji i skutkując uszkodzeniem DNA oraz wiązaniem enzymów sprzężonych z DNA (np. topoizomerazy II). Generuje to stres oksydacyjny przyczyniający się do rozwoju mutagenności i genotoksyczności [31,32].

U niektórych pacjentów onkologicznych otrzymujących DOX ze środkami alkilującymi i/lub radioterapią rozwinęła się wtórna ostra białaczka nielimfocytowa. Okres utajenia trwał 1–3 lat. Opisano także przypadki wtórnego raka kości [33,34]. Badania na zwierzętach wykazały, że DOX jest rakotwórcza u szczurów SD: po podaniu dożylnym w dawkach 8 mg/kg m.c. i 5 mg/kg m.c. powodowała głównie guzy gruczołu sutkowego, przede wszystkim włókniakomięsaki [26], a po podaniu podskórnym w dawkach 0,5 mg/kg m.c. lub 0,75 mg/kg m.c. – przede wszystkim gruczolaki sutka, gruczolakowłókniaki sutka, ale także nowotwory umiejscowione w innych narządach [35].

Inne skutki działania toksycznego

Główne skutki opisano na podstawie obserwacji pacjentów poddawanych chemioterapii. Działania niepożądane FU i DOX zgłaszane podczas terapii dotyczą przede wszystkim działania supresyjnego na szpik kostny, manifestującego się leukopenią, trombocytope-

nią i niedokrwistością, działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego (mdłości, wymioty, owrzodzenie żołądka, krwawienie z przewodu pokarmowego, biegunka, krwotoki) oraz odczynu ze strony śluzówek jamy ustnej, gardła i krtani, a także łysienia. Miejscowe zastosowanie roztworów lub kremów zawierających 1–5% FU powodowało podrażnienie, zapalenie i reakcje alergiczne skóry [36,37].

Zwraca się uwagę na toksyczne działanie obu substancji na układ sercowo-naczyniowy. Najpoważniejszym działaniem ubocznym jest zagrażające życiu uszkodzenie serca. Skutki uboczne występują u 1,2–7,6% pacjentów leczonych FU [38]. Kardiotoxyczność manifestuje się objawami od łagodnej stenokardii do ciężkiego zawału mięśnia sercowego krótko po podaniu leku [17,39]. Ostra kardiotoxyczność występuje podczas infuzji lub bezpośrednio po niej. Obejmuje nieprawidłowości w EKG, zapalenie osierdzia i zespół zapalenia mięśnia sercowego oraz dysfunkcję komorową z zastoinową niewydolnością serca. Za potencjalny mechanizm działania kardiotoxycznego uznaje się niedokrwienie mięśnia sercowego [38,40].

Terapia antracyklinami wiąże się z dużym ryzykiem wystąpienia działania kardiotoxycznego, manifestującego się kardiotoxycznością ostrą lub opóźnioną. Raz rozwinięta kardiomiopatia wywołana DOX ma złe rokowanie i często prowadzi do zgonu. Zdarzenie ostre obejmuje głównie przyspieszenie zatokowe i nieprawidłowości w elektrokardiogramie, a także częstoskurcze, w tym przedwczesne pobudzenia komorowe i częstoskurcz komorowy, bradykardię, blok przedsionkowo-komorowy i blok odnogi pęczka Hisa. Opóźniona kardiotoxyczność zazwyczaj rozwija się po zakończeniu leczenia w ciągu 2–3 miesięcy, jednak może wystąpić później (nawet po latach). Charakteryzuje się zmniejszeniem frakcji wyrzutowej lewej komory oraz objawami podmiotowymi i przedmiotowymi zastoinowej niewydolności serca, m.in. takimi jak duszność, obrzęk płuc, obrzęki ortostatyczne, kardiomegalia i hepatomegalia, wodobrzusze, skąpomocz, wysięk w opłucnej i rytm cwałowy. Mogą wystąpić skutki podostre, takie jak zapalenie osierdzia czy zapalenie mięśnia sercowego. Zagrażająca życiu zastoinowa niewydolność serca, której prawdopodobieństwo wystąpienia szacowane jest na ok. 1–2% przy dawce skumulowanej 300 mg/m² (7,5 mg/kg m.c.), jest najcięższą postacią kardiomiopatii indukowanej DOX. Rokowanie u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca jest złe (50% śmiertelności w pierwszym roku). Kardiotoxyczność antracyklinowa występuje także po podaniu DOX w mniejszych

dawkach skumulowanych, szczególnie jeśli u chorego są obecne inne czynniki ryzyka choroby układu sercowo-naczyniowego [31,36].

Ocena profilu toksyczności inhalacyjnej

Narażenie inhalacyjne na pary DOX i FU uważa się za nieistotne ze względu na bardzo niskie ciśnienie pary nasyconej. Jednak aerozol leku może stanowić dla personelu medycznego zajmującego się pacjentem większe zagrożenie niż lek w postaci ciekłej.

Obecnie obie substancje mogą być stosowane w postaci aerozolu do inhalacji w leczeniu raka płuca. Chemioterapia dożylna lub doustna stopniowo zastępowana jest innymi metodami leczenia, które nie powodują tak wielu skutków ubocznych i nie uszkadzają zdrowych komórek. W literaturze opisano koncepcje wykorzystania nanostruktur na bazie polimerów jako nośników leków cytostatycznym, w tym FU [41–44]. Część opracowanych strategii została wdrożona klinicznie, inne pozostają w fazie badań lub projektów. W literaturze dostępne są opisy przypadków stosowania FU w postaci aerozolu [45,46]. Nie obserwowano skutków toksyczności układowej ani objawów ze strony drzewa oskrzelowego i miąższu płuc u pacjentów z rakiem płuca poddanych terapii aerozolem FU w dawce do 2,5 mg/kg m.c., o średnicy aerodynamicznej średniej masy generowanych cząstek 2,8 μm (stwierdzono zapalenie błony śluzowej jamy ustnej oraz zapalenie głośni).

Ocenę profilu toksyczności inhalacyjnej DOX przeprowadzono u pacjentów z chorobą nowotworową płuc (głównie mięsak i niedrobnokomórkowy rak płuca). Aerozol o wielkości cząstek 2–3 μm podawano w dawkach 0,01–0,235 mg/kg m.c. U 2 pacjentów leczonych najwyższą dawką stwierdzono ciężką toksyczność objawiającą się niewydolnością oddechową. U niektórych pacjentów, którzy otrzymali dawkę $\geq 4,8$ mg/m² (0,117 mg/kg m.c.) >2 razy, wystąpiło nieznaczne zmniejszenie wartości należnej natężonej pojemności życiowej (*forced vital capacity* – FVC), natężonej pierwszosekundowej objętości wydechowowej (*forced expiratory volume in 1 second* – FEV₁) oraz zdolności dyfuzyjnej tlenku węgla w płucach (*diffusion lung capacity for carbon monoxide* – DL_{CO}). Ze względu na działanie toksyczne na płuca dawkę 0,235 mg/kg m.c. przyjęto za tzw. dawkę ograniczającą leku. Skutki niepożądane niezależne od dawki to: kaszel, duszność, ból w klatce piersiowej, świszczący oddech, chrypka, krwioplucie oraz skurcz oskrzeli. Toksyczność ogólnonarządowa była określona jako łagodna i przejściowa. Jej objawy to: ból gardła, anoreksja, zaburzenia smaku, zmęczenie, nudności, ból języ-

ka, tachykardia i dyspepsja [47]. Kolejni pacjenci włączeni do tego badania otrzymujący dawki 0,15 mg/kg m.c. i 0,1875 mg/kg m.c. skarżyli się na łysienie, zmęczenie, nudności, biegunkę, brak łaknienia i kaszel o łagodnym nasileniu [48].

Skutki narażenia zawodowego wskazywane przez dostawców w kartach charakterystyki

Dostawcy FU podają, że w przypadku długotrwałego narażenia drogą oddechową i przez skórę wykazuje on działanie ogólnoustrojowe manifestujące się prowadzącym do anemii zahamowaniem czynności szpiku kostnego oraz działanie kardiotoksyczne charakteryzujące się zmianami w EKG. Narażenie na FU może być przyczyną spłycenia oddechu, pieczenia w gardle, drgawek oraz utraty przytomności. Substancja podrażnia skórę, oczy i błony śluzowe dróg oddechowych, wywołuje zaczerwienienie i łzawienie oczu, przebarwienia i wysypki skórne, zmiany na paznokciach, a w wyniku ekspozycji przewlekłej – zmianę koloru skóry i łysienie. Według dostawców może powodować uszkodzenie nerek, wątroby, serca oraz działa na układ endokryny i krew w wyniku przewlekłego narażenia drogą pokarmową [6,49–51].

W kartach charakterystyki DOX jej producenci podają, że inhalacja pyłu lub aerozolu jest niebezpieczna dla zdrowia. Może być uciążliwa, powodować dyskomfort, nudności, wymioty, supresję szpiku kostnego, zapalenie jamy ustnej, utratę włosów i kardiotoksyczność. Kontakt z oczami może być przyczyną przemijającego dyskomfortu, łzawienia i zaczerwienienia spojówek. Kontakt ze skórą może skutkować działaniem układowym, szczególnie w przypadku otwartych ran lub uszkodzonej skóry. Długotrwałe narażenie na pył może powodować zmiany parametrów funkcji płuc oraz reakcje alergiczne [52].

Działanie na rozrodczość, embriotoksyczne i teratogenne

Przeprowadzono analizę 18 recenzowanych publikacji dotyczących wpływu narażenia zawodowego pracowników opieki zdrowotnej na cytostatyki (w tym FU i DOX) na reprodukcję. Stwierdzono, że zwiększa ono ryzyko zarówno wad wrodzonych, jak i poronień. Oceniłono, że ryzyko wystąpienia niekorzystnego wpływu na rozrodczość u pracowników opieki zdrowotnej narażonych zawodowo przewlekłe na cytostatyki o małym stężeniu jest zwiększone. Niewiele jest informacji na temat stosowania FU w czasie ciąży u ludzi. Opisano wady rozwojowe u abortowanych płodów kobiet narażonych na FU w pierwszym trymestrze ciąży [53].

Podczas leczenia DOX może występować bezpłodność (brak miesiączki i owulacji, które zwykle wracają po zakończeniu leczenia), a także przedwczesna menopauza. Substancja podana dożylnie w dawce 0,1 mg/kg m.c. lub 0,25 mg/kg m.c. powodowała atrofię jąder i oligospermie u szczurów. W przypadku dawki 5 mg/kg m.c. obserwowano zmniejszenie liczby plemników, wakuolizację kanalików nasiennych, zmniejszenie ich objętości i średnicy oraz prowadzące do niepłodności zmniejszenie spermatogenezy. U samic myszy po podaniu 7,5 mg/kg m.c. DOX dootrzewnowo obserwowano zmniejszenie rozmiaru i masy jajników [54].

Wchłanianie przez skórę

Fluorouracyl w kremie zawierającym substancję czynną w dawce 50 mg/g, stosowany miejscowo na skórę, wchłania się w 5–6%. Obserwuje się skutki uboczne takie jak: zapalne lub alergiczne zmiany skórne, pieczenie, świąd, bolesność skóry, sączenie się wydzieliny, wysypka skórna, ciemne zabarwienie skóry, złuszczenie naskórka, łzawienie, bezsenność, drażliwość, zapalenie jamy ustnej, nieprzyjemny posmak w ustach, utrata włosów, wykwity skórne o charakterze pęcherzycopodobnym, pokrzywka, ropnie, podrażnienie spojówki, rogówki i błony śluzowej nosa, opryszczka zwykła, eozynofilia, małopłytkowość oraz toksyczne ziarnistości granulocytów [37].

W przypadku DOX autorzy niniejszego artykułu nie znaleźli danych ilościowych dotyczących wchłaniania przez skórę. Jednoznacznym dowodem wchłaniania się substancji jest jej obecność w moczu pobranym po zakończeniu zmiany roboczej od techników farmacji i pielęgniarek przygotowujących roztwory do chemioterapii [18–20].

OMÓWIENIE

Zgodnie z dzisiejszym stanem wiedzy uważa się, że każdy kontakt z lekiem cytostatycznym może być szkodliwy dla zdrowia. Wiele substancji czynnych leków stosowanych w terapii nowotworów podlega przepisom prawa farmaceutycznego, ale pozostaje poza kontrolą, gdy problem dotyczy narażenia zawodowego personelu medycznego.

Raport „Observatory on current biosafety practice in European Oncology” z 2019 r. [55] został zlecony przez European Biosafety Network, europejską grupę utworzoną przez pielęgniarzy i związkowców opieki zdrowotnej, która promuje zdrowie i bezpieczeństwo pracowników i pacjentów oraz prowadzi związane z tym kampa-

nie. Międzynarodowa organizacja Ipsos MORI przeprowadziła badanie w 14 krajach UE, m.in. w Polsce, które obejmowało farmaceutów szpitalnych i pielęgniarki onkologiczne, koncentrując się przede wszystkim na narażeniu na leki cytotoksyczne. W raporcie przedstawiono zagrażające życiu pielęgniarek i farmaceutów, pozostałego personelu, opiekunów i pacjentów warunki sanitarne panujące w szpitalach w całej UE. Ujawniono m.in. poważne zaniedbania dotyczące czystości i warunków pracy ambulatoryjnych oddziałów onkologicznych, w których niebezpieczne leki cytotoksyczne są przygotowywane przede wszystkim przez pielęgniarki: 45% respondentów nie przeprowadza standardowego, rutynowego monitorowania zanieczyszczeń, a 42% personelu nie podlega regularnym badaniom lekarskim. Wykazano, że regularne monitorowanie zanieczyszczeń powierzchni jest prowadzone tylko w 55% ambulatoryjnych oddziałów onkologicznych. Wiele pielęgniarek jest narażonych na ryzyko rozlania i wycieków leków niebezpiecznych, ponieważ 14% procedur związanych z ich przygotowaniem i 59% czynności polegających na przekłuwaniu worków z lekami nie odbywa się w aptekach. Raport ujawnił również nieprawidłowości w aptekach szpitalnych, w których przygotowuje się i przechowuje wiele leków niebezpiecznych.

W sytuacji ekspozycji zawodowej na niebezpieczne cytostatyki nie ma możliwości zastąpienia ich innymi, mniej toksycznymi mieszaninami. Jeżeli nie można wykluczyć lub zastąpić danej substancji czy procesu, należy zapobiegać narażeniu pracowników przez zastosowanie rozwiązań technicznych i prawnych minimalizujących stężenie tych substancji w miejscach narażenia.

W UE kluczowym rozwiązaniem prawnym dotyczącym zdrowia publicznego, ukierunkowanym na problematykę nowotworów zawodowych, jest dyrektywa w sprawie ochrony pracowników przed zagrożeniem dotyczącym narażenia na działanie czynników rakotwórczych lub mutagenów podczas pracy, zwana dyrektywą CMD (*carcinogens and mutagens directive*) [56]. Większość państw członkowskich ustala krajowe normatywy higieniczne dla wielu substancji rakotwórczych, jednak w niektórych państwach są one mniej restrykcyjne niż w innych. Oznacza to, że pracownicy nie są jednakowo chronieni na całym rynku unijnym, a warunki funkcjonowania przedsiębiorstw są odmienne. W przypadku leków niebezpiecznych istotna jest konieczność unikania kontaktu ze wszystkimi genotoksycznymi czynnikami rakotwórczymi na wszystkich poziomach, zgodnie z zasadą ALARA (*as low as reasonably achievable*) –

„tak małe dawki, jak to możliwe”. Przepisy nie określają poziomów dopuszczalnych.

Trudno jest oszacować progowe poziomy narażenia zawodowego, ponieważ większość obserwacji, które stanowią punkt wyjścia dla szacowania najwyższych dopuszczalnych stężeń, pochodzi z monitoringu stanu zdrowia leczonych pacjentów, a skutki zdrowotne występują przy bardzo niskich dawkach terapeutycznych. Doświadczenia na zwierzętach są ograniczane do schematów ekspozycji odzwierciedlających procedurę podawania leku pacjentowi i zwykle nie są uwzględniane drogi narażenia istotne dla sytuacji zawodowej. Na przykład schemat badania toksyczności DOX u zwierząt obejmował zwykle jednorazowe lub kilkukrotne podanie substancji dożylnie w odstępach najczęściej 21-dniowych. Ponieważ badania te nie spełniają wymagań stawianych badaniom toksyczności podprzewlekłej i przewlekłej, trudno jest je wykorzystać jako podstawę do oszacowania wartości dopuszczalnych. Należy również podkreślić, że w większości raportów badawczych ich autorzy podają dawki cytostatyku użyte do eksperymentu w mg/m² powierzchni ciała, a przeliczenie podanych dawek na 1 kg m.c. zwierzęcia nie zawsze jest możliwe (zazwyczaj masa ciała nie jest podawana).

W Polsce od 2014 r. trwa proces ustalania dopuszczalnych poziomów narażenia zawodowego dla wybranych leków przeciwnowotworowych, a podstawą do wyznaczenia NDS jest zwykle stężenie ekwiwalentne 0,1% najmniejszej znalezionej w piśmiennictwie dawki terapeutycznej. Stosuje się także współczynniki niepewności, które uwzględniają mechanizm działania cytostatyku, jego wchłanianie i wydalanie oraz dynamikę metabolizmu, ocenę klasyfikacji i oznakowania pod kątem właściwości rakotwórczych, mutagennych oraz genotoksycznych, szkodliwego działania na rozrodczość, działania toksycznego na narządy, zdolność do kumulowania się, ocenę działania łącznego z innymi cytostatykami, postać fizykochemiczną (możliwość narażenia inhalacyjnego na pary, aerozol bądź pył), właściwości fizykochemiczne leku oraz kompletność danych. Jeśli jest to możliwe, szacuje się ryzyko wystąpienia dodatkowego nowotworu, jak to miało miejsce w przypadku cyklofosfamidu.

Dyrektywa CMD [56] ustanawia wspólne ramy prawne dla zarządzania ryzykiem zachorowania na nowotwory w miejscu pracy, w którym występuje narażenie na czynniki rakotwórcze i mutagenne. Każdy kraj UE implementuje dyrektywę do swojego prawa krajowego, a Komisja Europejska monitoruje, czy prawo unijne jest stosowane prawidłowo. Aby lepiej chronić pracow-

ników przed rakotwórczymi substancjami chemicznymi, komisja aktualizuje dyrektywę i dostosowuje ją do postępu technicznego. Parlament Europejski 19 lutego 2019 r. jednogłośnie zatwierdził zmiany dyrektywy CMD, które zobowiązały Komisję Europejską do przeprowadzenia konsultacji i niezbędnych prac naukowych uzasadniających włączenie leków niebezpiecznych do wykazu substancji podlegających wymaganiom tej dyrektywy [57].

W Polsce przepisami prawa określony jest zakres gromadzenia danych o narażeniu zawodowym na czynniki zaklasyfikowane jako rakotwórcze i mutagenne kategorii 1A lub 1B w „Centralnym rejestrze danych o narażeniu na substancje, mieszaniny, czynniki i procesy technologiczne o działaniu rakotwórczym lub mutagennym” [8]. W przypadku cytostatyków producenci, importerzy lub dalsi użytkownicy muszą klasyfikować je sami, ponieważ nie ma klasyfikacji zharmonizowanej pod kątem wskazanych zagrożeń.

W przypadku FU różnice w autoklasyfikacji dokonanej przez kilku dostawców są zasadnicze. Merck [58] klasyfikuje go pod kątem odległych skutków narażenia jako rakotwórczy kategorii 2, ale niemutageny. Pharma Cosmetic Sp. z o.o. [59] nie klasyfikuje substancji pod kątem działania rakotwórczego, lecz wyłącznie jako czynnik mutageny kategorii 1A oraz działający szkodliwie na rozrodczość kategorii 1A. Tocris Bioscience [60] w ogóle nie klasyfikuje go pod kątem właściwości CMR (*carcinogenic, mutagenic and reprotoxic*), czyli jako rakotwórczy, mutageny lub działający szkodliwie na rozrodczość. Zatem całość informacji o narażeniu na taką substancję nie jest rzetelna, umożliwia manipulację danymi i generuje inne obowiązki prawne.

Uzgodnienie na poziomie UE zharmonizowanej, czyli ujednoliconej, klasyfikacji substancji chemicznych będących składnikami czynnymi leków cytostaticznych w zakresie zagrożeń związanych z odległymi następstwami narażenia (tj. działanie rakotwórcze i mutagenne) spowodowałoby lepsze zarządzanie ryzykiem zdrowotnym w miejscu pracy. Identyfikacja zagrożeń stwarzanych przez substancję lub mieszaninę cytostaticzną byłaby odpowiednio udokumentowana, wiarygodna i zgodna z kryteriami klasyfikacji określonymi w rozporządzeniu w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin (*classification, labelling and packaging* – CLP) [1].

Wniosek o zharmonizowaną klasyfikację i oznakowanie substancji na szczeblu UE lub jej przegląd może przedłożyć do ECHA właściwy organ państwa członkowskiego. Wniosek taki powinien zawierać dane iden-

tyfikujące substancję oraz propozycję zharmonizowanej klasyfikacji i oznakowania oraz ich uzasadnienie. Mogą go złożyć także producenci, importerzy lub dalsi użytkownicy substancji. Przedkładana dokumentacja klasyfikacji podlega konsultacjom społecznym, konsultacjom na poziomie instytucji naukowych oraz eksperckiej ocenie członków Komitetu ds. Oceny Ryzyka (Risk Assessment Committee – RAC) działającego przy ECHA. Komitet zapewnia wsparcie naukowe i techniczne oraz posiada kompetencje w zakresie rzetelnego zarządzania chemikaliami. Nie ma wątpliwości, że tak przeprowadzona analiza zagrożeń będzie przemysłowa i wiarygodna. Klasyfikacja zharmonizowana będzie stosowana przez wszystkich wytwórców, importerów i dalszych użytkowników tych substancji oraz mieszanin, w skład których wchodzi substancje zaklasyfikowane urzędowo. Odpowiedzialność podmiotu wynikająca z zaklasyfikowania substancji będzie jednakowa.

Do czasu wprowadzenia odpowiednich rozwiązań prawnych, zapewniających zharmonizowaną klasyfikację cytostatyków, wykonanie badań i pomiarów stężeń cytostatyku w środowisku pracy oraz ocenę narażenia i ryzyka zawodowego, bezwzględny priorytetem w systemie opieki zdrowotnej powinno być rygorystyczne przestrzeganie zasad BHP na stanowiskach pracy, aby nie przenosić zagrożenia w inne miejsca, oraz zwiększenie wykorzystania wszystkich form i środków ochrony indywidualnej. Obecnie nie ma wymogu dostarczania kart charakterystyki gotowych produktów leczniczych. Dostępne są karty charakterystyki dla substancji czynnych sporządzone przez producenta. Zatem dostęp użytkownika do informacji o stosowanych środkach ochrony indywidualnej w przypadku gotowego produktu jest utrudniony. Obowiązki związane z zapewnieniem bezpiecznego stosowania środków ochrony zbiorowej i indywidualnej przy pracy z cytostatykami spoczywają na pracodawcy. Jeśli jest to możliwe, należy dokładać starań, aby hermetyzować czynności zawodowe.

WNIOSKI

Główne skutki działania toksycznego FU i DOX – działanie supresyjne na szpik kostny i działania niepożądane ze strony układu pokarmowego – opisano na podstawie obserwacji dotyczących pacjentów poddawanych chemioterapii.

Wyniki monitoringu biologicznego personelu medycznego pracującego z tymi substancjami potwier-

dzają, że istnieją związane z nimi narażenie zawodowe, wchłanianie i wczesne skutki narażenia.

W kartach charakterystyki dostawcy informują, że inhalacja pyłu lub aerozolu FU i DOX jest niebezpieczna dla zdrowia oraz bywa uciążliwa, może powodować dyskomfort, nudności, wymioty, supresję szpiku kostnego, zapalenie jamy ustnej, utratę włosów i wiąże się z ryzykiem wykształcenia kardiotoxyczości. Poważnym działaniem ubocznym FU i DOX jest zagrażające życiu uszkodzenie serca. Konieczne jest monitorowanie stanu zdrowia personelu medycznego narażonego na te substancje pod kątem działań niepożądanych dotyczących układu sercowo-naczyniowego.

W przeprowadzonej analizie wykazano, że włączenie leków niebezpiecznych do wykazu substancji podlegających wymaganiom dyrektywy CMD jest uzasadnione. Omawiane cytostatyki wykazują działanie genotoksyczne i zostały zaliczone do grupy leków niebezpiecznych.

Konieczne jest szybkie przeprowadzenie działań zwiększających świadomość pracodawców i pracowników dotyczącą zagrożeń wynikających z narażenia na cytostatyki, szczególnie w sektorze opieki zdrowotnej, i zapewnienie szczegółowych wytycznych (w postaci kieszonkowych informatorów, przewodników, właściwych kompendiów, kart zagrożeń zawodowych). Może to przyczynić się do lepszego zarządzania ryzykiem zdrowotnym.

Istniejące strategie i przepisy unijne mogą zminimalizować narażenie pracowników na działanie leków niebezpiecznych, zapewniając dostęp do danych rejestracyjnych i informacji, które trudno znaleźć poza stroną ECHA (np. bazy danych zawierające otrzymane od producentów i importerów informacje na temat klasyfikacji i oznakowania zgłoszonych i zarejestrowanych substancji). Pomimo że zgłoszona klasyfikacja nie została do tychczas uzgodniona na szczeblu UE, może pomóc stworzyć lepsze podstawy wiedzy niezbędnej do uwzględnienia wpływu cytostatyków na zdrowie pracowników.

Procedura klasyfikacji i oznakowania cytostatyków powinna zostać zharmonizowana w całej UE, by zapewnić rzetelne i wiarygodne zarządzanie ryzykiem. Dzięki temu przewidywanie i ocena zagrożeń, na jakie narażeni są pracownicy, oraz ocena ryzyka przygotowana dla miejsca pracy byłyby łatwiejsze, spójne i wysokiej jakości. Wnioski wynikające z opracowania zharmonizowanej klasyfikacji jasno wskażą obszary dalszych badań lub działań. Kolejnym krokiem powinno być wprowadzenie obowiązku sporządzania kart charakterystyki dla leków niebezpiecznych.

PIŚMIENNICTWO

1. Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniającego i uchylającego dyrektywy 67/648/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie WE nr 1907/2006. DzU UE L 353 z 2008 r.
2. European Chemicals Agency [Internet]. Agency, Helsinki [cytowany 28 marca 2020]. Substance Infocard Fluorouracil. Adres: https://echa.europa.eu/pl/substance-information/-/substanceinfo/100.000.078?_disssubinfo_WAR_disssubinfoportlet_backURL=https%3A%2F%2Fecha.europa.eu%2Fpl%2Fhome%3Fp_p_id%3Ddisssimplesearchhomepage_WAR_dissearchportlet%26p_p_lifecycle%3D0%26p_p_state%3Dnormal%26p_p_mode%3Dview%26p_p_col_id%3Dcolumn-1%26p_p_col_count%3D3%26_disssimplesearchhomepage_WAR_dissearchportlet_sessionCriteriaId%3D
3. European Chemicals Agency [Internet]. Agency, Helsinki [cytowany 28 marca 2020]. Substance Infocard (8S-cis)-10-[(3-amino-2,3,6-trideoxy- α -L-lyxo-hexopyranosyl)oxy]-7,8,9,10-tetrahydro-6,8,11-trihydroxy-8-(hydroxyacetyl)-1-methoxynaphthacene-5,12-dione hydrochloride. Adres: <https://echa.europa.eu/pl/substance-information/-/substanceinfo/100.042.548>
4. Galwas M., Pośniak M.: Kryteria oceny narażenia zawodowego na niebezpieczne substancje farmaceutyczne. Podst. Metod. Ocen. Środ. Pr. 2007;2(52):5-16
5. Karta charakterystyki (Safety Data Sheet): Pfizer Ltd.: Doxorubicin Hydrochloride Powder for Injection [Internet]. Pfizer Pharmaceuticals Group, New York 2017 [cytowany 5 grudnia 2019]. Adres: https://pfe-pfizercom-prod.s3.amazonaws.com/products/material_safety_data/doxorubicin_HCl_powder_inj_21-Jun-2017.pdf
6. Karta charakterystyki (Safety Data Sheet): Pfizer Ltd.: Fluorouracil Injection [Internet]. Pfizer Pharmaceuticals Group, New York 2012 [cytowany 5 grudnia 2019]. Adres: https://www.pfizer.com/files/products/material_safety_data/FLUOROURACIL%20INJECTION.pdf
7. Rozporządzenie Ministra Rodziny, Pracy i Polityki Społecznej z dnia 3 lipca 2018 r. w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy. DzU z 2018 r., poz. 1286 z późn. zm., DzU z dnia 15 stycznia 2020 r. poz. 61
8. Centralny rejestr danych o narażeniu na substancje, mieszaniny, czynniki i procesy technologiczne o działaniu rakotwórczym lub mutagennym. Instytut Medycyny Pracy, Łódź 2016. Praca niepublikowana
9. De Werk Neal A., Wadden R.A., Chiou W.L.: Exposure of hospital workers to airborne antineoplastic agents. Am. J. Hosp. Pharm. 1983;40:597-601

10. Sessink P, Timmermans J.L., Anzion R., Bos R.: Assessment of occupational exposure of pharmaceutical plant workers to 5-fluorouracil. Determination of σ -fluoro- β -alanine in urine. *J. Occup. Med.* 1994;36:79–83
11. Sessink P.J., Anzion R.B., van den Broek P.H.H., Bos R.B.: Detection of contamination with antineoplastic agents in a hospital pharmacy department. *Pharm. Weekbl. Sci.* 1992;14(1):16–22, <https://doi.org/10.1007/bf01989220>
12. Harrison B.R., Peters B.G., Bing M.R.: Comparison of surface contamination with cyclophosphamide and fluorouracil using a closed-system drug transfer device versus standard preparation techniques. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 2006;63(18):1736–1744, <https://doi.org/10.2146/ajhp050258>
13. Fransman W., Vermeulen R., Kromhout H.: Dermal exposure to cyclophosphamide in hospitals during preparation, nursing and cleaning activities. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 2005;78:403–412, <https://doi.org/10.1007/s00420-004-0595-1>
14. Ndaw S., Denis F., Marsan P., d'Almeida A., Robert A.: Biological monitoring of occupational exposure to 5-fluorouracil: Urinary α -fluoro- β -alanine assay by high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry in health care personnel. *J. Chromatogr. B.* 2010;878:2630–2634, <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2010.02.011>
15. Connor T.H., DeBord G., Pretty J.R.: Evaluation of antineoplastic drug exposure of health care workers at three university-based US cancer centers. *J. Occup. Environ. Med.* 2010;52(10):1019–1027, <https://doi.org/10.1097/JOM.0b013e3181f72b63>
16. Schimmel K.J., Richel D.J., van den Brink R.B., Guchelaar H.J.: Cardiotoxicity of cytotoxic drugs. *Canc. Treat. Rev.* 2004;30(2):181–191, <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2003.07.003>
17. Lamberti M., Porto S., Zappavigna S., Addeo E., Marra M., Miraglia N. i wsp.: A mechanistic study on the cardiotoxicity of 5-fluorouracil in vitro and clinical occupational perspectives. *Toxicol. Lett.* 2014;227:151–156, <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2014.03.018>
18. Sottani C., Porro B., Comelli M., Imbriani M., Minoia C.: An analysis to study trends in occupational exposure to antineoplastic drugs among health care workers. *J. Chromatogr. B.* 2010;878:2593–2605, <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2010.04.030>
19. Pieri M., Castiglia L., Basilicata P., Sannolo N., Acampora A., Miraglia N.: Biological monitoring of nurses exposed to doxorubicin and epirubicin by a validated liquid chromatograph/fluorescence detection method. *Am. Occup. Hyg.* 2010;54(4):368–376, <https://doi.org/10.1093/annhyg/meq006>
20. Pethran A., Schierl R., Hauff K.: Uptake of antineoplastic agents in pharmacy and hospital personnel. Part I: monitoring of urinary concentrations. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 2003;76:5–10, <https://doi.org/10.1007/s00420-002-0383-8>
21. Drug leaflet: ICN Pharmaceuticals, Inc.: Efudex (fluorouracil) topical solution and cream [Internet]. ICN Plaza, Costa Mesa California, 2005 [cytowany 5 grudnia 2019]. Adres: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2005/016831s049lbl.pdf
22. Roberts J., Powell L.: Accidental 5-fluorouracil exposure in a dog. *J. Vet. Emerg. Crit. Care* 2001;11(4):281–286, <https://doi.org/10.1111/j.1476-4431.2001.tb00067.x>
23. Ladeira C., Viegas S., Pádua M., Gomes M., Carolino E., Gomes M.C. i wsp.: Assessment of genotoxic effects in nurses handling cytostatic drugs. *J. Toxicol. Environ. Health Part A* 2014;77(14–16):879–887, <https://doi.org/10.1080/15287394.2014.910158>
24. Au W.W., Butler M.A., Matney T.S., Loo T.L.: Comparative structure-genotoxicity study of three aminoanthraquinone drugs and doxorubicin. *Cancer Res.* 1981;41(2):376–379
25. Bhuyan B.K., Zimmer D.M., Mazurek J.H., Trzos R.J., Harbach P.R., Shu V.S.: Comparative genotoxicity of adriamycin and menogarol, two anthracycline antitumor agents. *Cancer Res.* 1983;43(11):5293–5297
26. Marquardt H., Philips F., Sternberg S.: Tumorigenicity in vivo and induction of malignant transformation and mutagenesis in cell cultures by adriamycin and daunomycin. *Cancer Res.* 1976;36(6):2065–2069
27. Au W.W., Johnston D.A., Collie-Bruyere C., Hsu T.C.: Short-term cytogenetic assays of nine cancer chemotherapeutic drugs with metabolic activation. *Environ. Mutagen.* 1980;2(4):455–464, <https://doi.org/10.1002/em.2860020404>
28. Au W.W., Hsu T.C.: The genotoxic effects of adriamycin in somatic and germinal cells of the mouse. *Mutat. Res.* 1980;79(4):351–361, [https://doi.org/10.1016/0165-1218\(80\)90160-3](https://doi.org/10.1016/0165-1218(80)90160-3)
29. Vig B.K.: Chromosome aberrations induced in human leukocytes by the antileukemic antibiotic adriamycin. *Cancer Res.* 1971;31(1):32–37
30. Kram D., Bynum G.D., Senula G.C., Schneider E. L.: In utero sister chromatid exchange analysis for detection of transplacental mutagens. *Nature* 1979;279(5713):531
31. Chatterjee K., Zhang J., Honbo N., Karliner J.S.: Doxorubicin Cardiomyopathy. *Cardiology* 2010;115:155–162, <https://doi.org/10.1159/000265166>
32. Pereira G., Silva A., Diogo C., Carvalho F., Monteiro P., Oliveira P.: Drug-induced cardiac mitochondrial toxicity and protection: from doxorubicin to carvedilol. *Curr. Pharm. Des.* 2011;17(20):2113–2129, <https://doi.org/10.2174/138161211796904812>

33. André M., Mounier N., Leleu X., Sonet A., Brice P., Henry-Amar M.: Second cancers and late toxicities after treatment of aggressive non-Hodgkin lymphoma with the ACVBP regimen: a GELA cohort study on 2837 patients. *Blood* 2004;103(4):1222–1228, <https://doi.org/10.1182/blood-2003-04-1124>
34. Brusamolino E., Baio A., Orlandi E., Arcaini L., Passamonti F., Griva V.: Long-term events in adult patients with clinical stage IA-IIA nonbulky hodgkin's lymphoma treated with four cycles of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine and adjuvant radiotherapy: a single-institution 15-year follow-up. *Clin. Canc. Res.* 2006;12(21):6487–6493, <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-1420>
35. Casazza A., Bellini O., Formelli F.: Tumors and dental and ocular abnormalities after treatment of infant rats with adriamycin. *Tumori* 1977;63(4):331–338
36. Doxorubicin medac, 2 mg/ml, roztwór do infuzji. Charakterystyka produktu leczniczego [Internet]. Hamburg, 2012 [cytowany 5 grudnia 2019]. Adres: http://chpl.com.pl/data_files/2012-02-29_18042-spc-pl-doxorubicin-medac-2mgml-uk-h-2719-001.pdf
37. Mp.pl, Baza leków [Internet]. Medycyna Praktyczna, 2017 [cytowany 5 grudnia 2019]. Fluorouracyl. Adres: <https://www.mp.pl/pacjent/leki/subst.html?id=329>
38. Alter P., Herzum M., Soufi M., Schaefer J.R., Maisch B.: Cardiotoxicity of 5 fluorouracil. *Cardiovasc. Hematol. Agents Med. Chem.* 2006;4(1):1–5, <https://doi.org/10.2174/187152506775268785>
39. Polk A., Vaage-Nilson M., Vistisen K., Nielsen D.L.: Cardiotoxicity in cancer patients treated with 5-fluorouracil or capecitabine: A systematic review of incidence. Manifestations and predisposing factors. *Canc. Treat. Rev.* 2013;39(8):974–984, <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2013.03.005>
40. Dechant C., Baur M., Bock R.: Acute reversible heart failure caused by coronary vasoconstriction due to continuous 5-fluorouracil combination chemotherapy. *Case Reports in Oncology* 2012;5(2):296–301, <https://doi.org/10.1159/000339573>
41. Błaszczak-Świątkiewicz K., Olszewska P., Mikiciuk-Olasik E.: Zastosowanie nanocząsteczek w leczeniu i diagnostyce nowotworów. *Nowotwory. J. Oncol.* 2013;63(4):320–330, <https://doi.org/10.5603/NJO.2013.0020>
42. Vatanara A., Kalantarian P., Najafabadi A.R., Haririan I., Darabi M., Yamini Y.: Nanoparticles of 5-FU for Inhalation Precipitated by Supercritical Carbon Dioxide. *Resp. Drug Deliv. Europe* 2009;2:373–376
43. Lee W.-H., Loo C.-Y., Traini D., Young P.M.: Inhalation of nanoparticle-based drug for lung cancer treatment: Advances and challenges. *Asian J. Pharm. Sci.* 2015;10:481–489, <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2015.08.009>
44. Zarogoulidis P., Chatzaki E., Porpodis K., Domvri K., Schmidt W.H., Goldberg E.P. i wsp.: Inhaled chemotherapy in lung cancer: future concept of nanomedicine. *Int. J. Nanomed.* 2012;7:1551–1572, <https://doi.org/10.2147/IJN.S29997>
45. Tatsumura T., Yamamoto K., Murakami A., Tsuda M., Sugiyama S.: [New chemotherapeutic method for the treatment of tracheal and bronchial cancers – nebulisation chemotherapy]. *Gan no Rinsho. Jap. J. Cancer Clinics* 1983;29(7):765–770. Po japońsku
46. Tatsumura T., Koyama S., Tsujimoto M., Kitagawa M., Kagamimori S.: Further study of nebulisation chemotherapy. a new chemotherapeutic method in the treatment of lung carcinomas: fundamental and clinical. *Br. J. Cancer.* 1993;68:1146–1149, <https://doi.org/10.1038/bjc.1993.495>
47. Otterson G.A., Villalona-Calero M.A., Sharma S., Kris M.G., Imondi A., Gerber M.: Phase I study of inhaled Doxorubicin for patients with metastatic tumors to the lungs. *Clin. Cancer Res.* 2007;13(4):1246–1252, <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-1096>
48. Otterson G.A., Villalona-Calero M.A., Hicks W., Pan X., Ellerton J.A., Gettinger S.N. i wsp.: Phase I/II Study of Inhaled Doxorubicin Combined with Platinum-Based Therapy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res.* 2010;16(8):2466–2473, <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-09-3015>
49. Karta charakterystyki (Safety Data Sheet): Sigma-Aldrich: 5-Fluorouracil [Internet]. Sigma-Aldrich Sp. z o.o, Poznań 2019 [cytowany 5 grudnia 2019]. Adres: <https://www.sigmaaldrich.com/MSDS/MSDS/DisplayMSDSPage.do?country=PL&language=pl&productNumber=F6627&brand=SIGMA&PageToGoToURL=https%3A%2F%2Fwww.sigmaaldrich.com%2Fcatalog%2Fproduct%2Fsigma%2Ff6627%3Fflang%3Dpl>
50. Karta charakterystyki (Safety Data Sheet): Sagent Pharmaceuticals, Inc.: Fluorouracil Injection, USP [Internet]. Sagent Pharmaceuticals, Inc., Schaumburg 2016 [cytowany 5 grudnia 2019]. Adres: <https://www.sagentpharma.com/wp-content/uploads/2016/06/Fluorouracil-SDS.pdf>
51. Karta charakterystyki (Safety Data Sheet): Valeant Pharmaceuticals: Efudex, topical cream, 5%, 5-fluorouracil [Internet]. Valeant Pharmaceuticals North America, Laval 2015 [cytowany 5 grudnia 2019]. Adres: <https://www.msds-digital.com/efudex%2F%2Ftopical%2F%2Fcream%2F%2F055fluorouracil-msds>
52. Karta charakterystyki (Safety Data Sheet): Santa Cruz: Doxorubicin HCl (Adriamycin) [Internet]. Santa Cruz Biotechnology, Inc., Santa Cruz 2011 [cytowany 5 grudnia 2019]. Adres: <http://datasheets.scbt.com/sc-200923.pdf>

53. Connor T.H., Lawson C.C., Polovich M., McDiarmid M.A.: Reproductive Health Risks Associated with Occupational Exposures to Antineoplastic Drugs in Health Care Settings: A Review of the Evidence. *J. Occup. Environ. Med.* 2014; 56(9):901–910, <https://doi.org/10.1097/JOM.00000000000000249>
54. Brillhante O., Stumpp T., Miraglia S.: Long-term testicular toxicity caused by doxorubicin treatment during pre-pubertal phase. *Int. J. Med. Sci.* 2011;3(2):52–60
55. Raport: European Biosafety Network: Observatory on current biosafety practice in European Oncology 2019 [Internet]. Europejska Sieć Bezpieczeństwa Biologicznego, Bruksela, 2019 [cytowany 5 grudnia 2019]. Adres: <https://www.europeanbiosafetynetwork.eu/wp-content/uploads/2019/03/Observatory-on-current-biosafety-practice-in-European-Oncology-1.pdf>
56. Dyrektywa 2004/37/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 29 kwietnia 2004 r. w sprawie ochrony pracowników przed zagrożeniem dotyczącym narażenia na działanie czynników rakotwórczych lub mutagenów podczas pracy (szósta dyrektywa szczegółowa w rozumieniu art. 16 ust. 1 dyrektywy Rady 89/391/EWG). DzU L 158 z 2004 r.
57. European Biosafety Network: Zmiany dyrektywy w sprawie czynników rakotwórczych i mutagenów dotyczące niebezpiecznych leków oraz implikacje na zmianę w systemie opieki zdrowotnej w europe w celu zapewnienia zgodności z jej wymogami 2019 [Internet]. Europejska Sieć Bezpieczeństwa Biologicznego, Bruksela 2019 [cytowany 5 grudnia 2019]. Adres: https://www.europeanbiosafetynetwork.eu/wp-content/uploads/2019/03/BROCHURE-BD-Amendments-and-Requirements_FEBRERO-2019POL_v1.pdf
58. Karta charakterystyki (Safety Data Sheet): Merck: 5-Fluorouracyl do syntezy [Internet]. Merck KGaA Darmstadt 2015 [cytowany 5 grudnia 2019]. Adres: http://www.merckmillipore.com/PL/pl/product/5-Fluorouracil,MDA_CHEM-818505
59. Karta charakterystyki (Safety Data Sheet): Pharma-Cosmetic: Fluorouracil-5 [Internet]. Pharma-Cosmetic Sp. z o.o., Fagron sp. z o.o., Kraków 2015 [cytowany 5 grudnia 2019]. Adres: https://fagron.com/sites/default/files/document/msds_coa/51-21-8_%28PL%29.pdf
60. Karta charakterystyki (Safety Data Sheet): Tocris Biotechnne Brand: 5-Fluorouracil [Internet]. Tocris Bioscience, Bristol 2019 [cytowany 5 grudnia 2019]. https://resources.rndsystems.com/pdfs/tocris_msds/3257_sds.pdf?1575294475