https://medpr.imp.lodz.pl
https://doi.org/10.13075/mp.5893.01660
PRACA PRZEGLĄDOWA

POTENCJALNE ZAGROŻENIA DLA PERSONELU MEDYCZNEGO WYNIKAJĄCE Z NARAŻENIA NA PAKLITAKSEL

POTENTIAL HAZARDS TO MEDICAL PERSONNEL RESULTING FROM EXPOSURE TO PACLITAXEL

Małgorzata Kupczewska-Dobecka, Joanna Jurewicz

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

Informacje kluczowe

- Istnieją zagrożenia zdrowotne dla personelu medycznego wynikające z narażenia na paklitaksel (*paclitaxel* – PTX).
- Wykazano obecność PTX w moczu, osoczu pracowników.
- Potwierdzono skażenie powierzchni PTX w placówkach ochrony zdrowia.
- Zaleca się kompleksowy monitoring: powietrze, powierzchnie i biomarkery.

Highlights

- There are health risks to medical personnel resulting from exposure to paclitaxel (PTX).
- Paclitaxel has been detected in the urine and plasma of employees.
- Contamination of PTX surfaces in healthcare facilities has been confirmed.
- Comprehensive monitoring is recommended: air, surfaces, and biomarkers.

Streszczenie

Niniejszy artykuł, mający na celu ocenę potencjalnych zagrożeń zdrowotnych dla personelu medycznego, stanowi przegląd danych literaturowych dotyczących paklitakselu (*paclitaxel* – PTX), naturalnego alkaloidu taksanowego powszechnie stosowanego w chemioterapii nowotworów. Analizowano toksyczne właściwości PTX, drogi i źródła narażenia zawodowego, a także wyniki badań środowiskowych i biologicznych oraz potencjalne skutki zdrowotne. Metodyka obejmowała przegląd piśmiennictwa z renomowanych baz danych, raportów instytucjonalnych dotyczących niebezpiecznych produktów leczniczych oraz danych z krajowych rejestrów. Wyniki przeglądu potwierdzają, że PTX, mimo skuteczności w chemioterapii nowotworów, jest substancją o wysokiej toksyczności i dużym ryzyku zawodowym. Ze względu na dużą masę cząsteczkową i stosunkowo wysoką prężność par możliwe jest narażenie inhalacyjne, a także skórne na różnych etapach pracy z lekiem – od przygotowania po kontakt z wydalinami pacjentów. Monitoring biologiczny wykazał obecność PTX w moczu i osoczu pracowników, a monitoring środowiskowy potwierdził powszechne skażenie powierzchni w placówkach medycznych. Potencjalne skutki zdrowotne PTX obejmują przede wszystkim działanie mutagenne i genotoksyczne (aneugenność, klastogenność, uszkodzenia DNA, aberracje chromosomowe, powstawanie mikrojąder), ale również neurotoksyczność, mielosupresję, hepatotoksyczność oraz szkodliwe działanie na rozrodczość (embriotoksyczność, fetotoksyczność, upośledzenie płodności). Nie określono zharmonizowanych wartości dopuszczalnych stężeń w środowisku pracy w Unii Europejskiej. Aby możliwie wcześnie identyfikować nieprawidłowości i skutecznie ograniczać ryzyko zdrowotne związane z narażeniem na PTX, standardem postępowania powinna być kompleksowa ocena narażenia zawodowego obejmująca 3 uzupełniające się elementy: monitoring biologiczny pracowników, pomiary stężeń substancji w powietrzu i badania zanieczyszczeń powierzchniowych metodą zmywów. Włączenie pomiarów zanieczyszczeń z powierzchni jako standard do rutynowego nadzoru nad narażeniem powinno być uznane za element dobrej praktyki w placówkach ochrony zdrowia, w których są wykorzystywane substancje o działaniu cytotoksycznym. Rekomenduje się stosowanie wartości referencyjnej dla skażenia powierzchni 0,1 ng/cm^2. Wdrożenie skutecznych środków prewencyjnych, odpowiednie środki ochrony osobistej, regularna dekontaminacja i szkolenia są kluczowe dla ochrony zdrowia personelu medycznego. Med Pr Work Health Saf. 2025;76(6):469–486

Słowa kluczowe: paklitaksel, personel medyczny, toksyczność, narażenie zawodowe, monitoring biologiczny, zanieczyszczenie powierzchni

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 III.PN.04, program wieloletni pn. „Poprawa bezpieczeństwa i warunków pracy" VI etap, okres realizacji: lata 2023–2025. „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. J. Jurewicz).

Abstract

This article, aimed at assessing potential health risks to medical personnel, presents a literature review on paclitaxel (PTX), a natural taxane alkaloid widely used in cancer chemotherapy. The review analyzes the toxic properties of PTX, occupational exposure routes and sources, as well as findings from environmental and biological monitoring studies and potential health effects. The methodology included a review of literature from reputable databases, institutional reports on hazardous medicinal products, and data from national registries. The results confirm that, despite its effectiveness in cancer treatment, PTX is a highly toxic substance associated with significant occupational risk. Due to its high molecular weight and relatively high vapor pressure, exposure may occur via inhalation and dermal contact during various stages of drug handling – from preparation to contact with patients' excreta. Biological monitoring has detected PTX in the urine and plasma of healthcare workers, while environmental monitoring has confirmed widespread surface contamination in medical facilities. The potential health effects of PTX primarily include mutagenic and genotoxic actions (aneugenicity, clastogenicity, DNA damage, chromosomal aberrations, and micronuclei formation), as well as neurotoxicity, myelosuppression, hepatotoxicity, and adverse effects on reproduction (embryotoxicity, fetotoxicity, and impaired fertility). To identify irregularities early and effectively reduce health risks associated with PTX exposure, a comprehensive occupational exposure assessment should become standard practice. This assessment should incorporate 3 complementary components: biological monitoring of workers, air concentration measurements, and surface contamination testing using wipe sampling. The inclusion of surface contamination measurements as a routine exposure surveillance method should be recognized as a best practice in healthcare settings where cytotoxic substances are used. A reference value of 0.1 ng/cm² for surface contamination is recommended. The implementation of effective preventive measures, appropriate personal protective equipment, regular decontamination, and staff training is essential for protecting the health of medical personnel. Med Pr Work Health Saf. 2025;76(6):469–486

Key words: paclitaxel, health personnel, toxicity, occupational exposure, biological monitoring, surface contamination

Autorka do korespondencji / Corresponding author: Małgorzata Kupczewska-Dobecka, Instytut Medycyny Pracy im. prof. dr med. Jerzego Nofera, Zakład Bezpieczeństwa Chemicznego, ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8, 91-348 Łódź, e-mail: malgorzata.dobecka@imp.lodz.pl
Nadesłano: 11 czerwca 2025, zatwierdzono: 2 września 2025

WSTĘP

Paklitaksel (*paclitaxel* – PTX) jest naturalnym alkaloidem taksanowym o silnym działaniu cytostatycznym powszechnie stosowanym w leczeniu nowotworów jajnika, piersi i płuc oraz mięsaka Kaposiego. Został zatwierdzony do stosowania klinicznego i od lat 90. stanowi podstawę wielu schematów chemioterapii. Jego mechanizm działania polega na stabilizacji mikrotubul i hamowaniu procesu mitozy, co prowadzi do śmierci komórek szybko dzielących się, w tym nowotworowych. Przy niewątpliwej skuteczności terapeutycznej wykazuje również wysoką toksyczność, co stwarza istotne zagrożenia dla personelu medycznego mającego z nim kontakt zawodowy [1].

Narażenie na PTX w środowisku pracy może występować na różnych etapach postępowania z lekiem – od przygotowania płynów infuzyjnych, przez ich podanie, po kontakt z wydalinami pacjentów i skażonym sprzętem medycznym. Ekspozycja zawodowa dotyczy głównie personelu pielęgniarskiego, farmaceutów szpitalnych i pracowników pomocniczych (np. osób sprzątających lub transportujących odpady), a do narażenia może dochodzić drogą wziewną, skórną i poprzez kontakt ręka–usta.

Dane uzyskane w ramach krajowych i międzynarodowych badań nad zanieczyszczeniem środowiska pracy przez PTX wskazują na powszechne występowanie śladów tej substancji na powierzchniach roboczych i w materiale biologicznym personelu medycznego [2–6]. Ze względu na działanie mutagenne i reprotoksyczne oraz możliwość wywoływania uszkodzeń narządów wewnętrznych PTX został zaklasyfikowany jako substancja szczególnego ryzyka zawodowego przez międzynarodowe stowarzyszenia farmaceutów, takie jak Europejskie Stowarzyszenie Przemysłu Farmaceutycznego (European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations) i Międzynarodowe Stowarzyszenie Farmaceutów Producentów (International Academy of Compounding Pharmacists) [7]. Wprowadzono definicję szczególnie niebezpiecznych farmaceutyków, zgodnie z którą charakteryzują się one ≥1 z następujących cech: są farmakologicznie czynne przy dawce ≤150 μg/kg mc., mają wyznaczone dopuszczalne poziomy stężeń <10 μg/m^3, są wysoce selektywne (mają zdolność łączenia się ze swoistym receptorem albo hamowania swoistego enzymu) lub są rakotwórcze, mutagenne, toksyczne w małych dawkach, zbliżonych do dawek terapeutycznych bądź mniejszych [8].

W USA PTX znajduje się w wykazie leków przeciwnowotworowych grupy 1, w przypadku których ich producent musi opracować wytyczne dotyczące bezpiecznego stosowania [9]. W Polsce, wg danych z Centralnego Rejestru Danych o Narażeniu na Substancje Chemiczne, ich Mieszaniny, Czynniki lub Procesy Technologiczne o Działaniu Rakotwórczym, Mutagennym lub Reprotoksycznym (CRCR) [10], prowadzonego przez Instytut Medycyny Pracy im. prof. dr med. Jerzego Nofera (IMP), liczba osób narażonych na PTX w 2023 r. wynosiła łącznie 3862, co potwierdza istotność problemu.

Z danych Centralnego Rejestru Chorób Zawodowych (CRChZ) [11], prowadzonego przez IMP, wynika,

że w latach 2014–2022 zgłoszono łącznie 5 przypadków chorób zawodowych związanych z narażeniem na cytostatyki. Najczęściej stwierdzaną jednostką chorobową było kontaktowe zapalenie skóry z podrażnienia (2 przypadki – w 2014 i 2017 r.). Ponadto odnotowano pojedyncze przypadki nowotworu układu krwiotwórczego (2022 r.), alergicznego nieżytu nosa (2019 r.) oraz przewlekłego zatrucia objawiającego się m.in. bólami głowy, wymiotami i napadowym kaszlem (2018 r.).

Celem niniejszego artykułu jest przegląd dostępnych danych literaturowych dotyczących właściwości toksycznych PTX, ocena potencjalnych dróg i źródeł narażenia zawodowego, analiza wyników badań środowiskowych i biologicznych dotyczących personelu medycznego pracującego z tym lekiem oraz potencjalnych skutków zdrowotnych narażenia zawodowego na ten cytostatyk.

METODY PRZEGLĄDU

Przegląd przeprowadzono w celu zidentyfikowania, oceny i syntezy dostępnych danych dotyczących narażenia zawodowego personelu medycznego na PTX, potencjalnych skutków tego narażenia oraz aspektów związanych z oceną ryzyka zdrowotnego.

Analizie poddano publikacje źródłowe oraz artykuły opublikowane w jęz. polskim i angielskim w recenzowanych czasopismach naukowych w okresie od stycznia 2000 r. do maja 2025 r. Uwzględniono również raporty i dokumenty instytucjonalne, w szczególności sprawozdania Komisji Europejskiej (KE) dotyczące niebezpiecznych produktów leczniczych (*hazardous medicinal product* – HMP). Zakres czasowy dobrano celowo, aby objąć ewolucję praktyk klinicznych, zmian legislacyjnych i rozwój narzędzi oceny ryzyka zawodowego w ochronie zdrowia. Wyszukiwanie literatury przeprowadzono w 4 renomowanych bazach danych: PubMed, Scopus, Web of Science i Google Scholar. Strategia wyszukiwania opierała się na zastosowaniu kombinacji złożonych słów kluczowych oraz operatorów logicznych w celu uzyskania możliwie pełnych i reprezentatywnych wyników. Wykorzystano następujące hasła w jęz. angielskim i polskim: „paclitaxel", „occupational exposure", „healthcare workers", „antineoplastic agents", „cytotoxic drugs", „workplace risk assessment" i „medical staff exposure", a także ich odpowiedniki: „paklitaksel", „narażenie zawodowe", „personel medyczny", „leki przeciwnowotworowe", „leki cytostatyczne", „ocena ryzyka zawodowego" i „bezpieczne obchodzenie się z lekami".

Dodatkowo zastosowano strategię polegającą na analizie piśmiennictwa publikacji spełniających kryteria włączenia w celu identyfikacji innych potencjalnie istotnych źródeł. Uwzględniono również dane zawarte w dokumentach opracowywanych przez podmiot wnioskujący o dopuszczenie leku do obrotu (najczęściej firmę farmaceutyczną) i zatwierdzane przez właściwy organ rejestracyjny w tzw. charakterystykach produktów leczniczych (ChPL) zawierających szczegółowe informacje o leku przeznaczone dla personelu medycznego.

Włączenie do przeglądu danych klinicznych prezentowanych w ChPL pozwoliło na identyfikację działań niepożądanych obserwowanych u pacjentów, które ze względu na właściwości farmakologiczne substancji mogą również wystąpić u personelu medycznego w przypadku długotrwałego, powtarzanego narażenia zawodowego. Ponadto przeanalizowano informacje pochodzące z krajowych rejestrów dotyczących narażeń i chorób zawodowych prowadzonych przez IMP. Uwzględniono m.in. dane z CRCR w celu identyfikacji przypadków potencjalnie związanych z narażeniem zawodowym na PTX i określenia rzeczywistej skali problemu w warunkach krajowych.

Początkowo zidentyfikowano 246 publikacji, a następnie, zgodnie z ustalonymi kryteriami wykluczenia, odrzucono prace:

- niewnoszące informacji przydatnych do oceny potencjalnego narażenia zawodowego na PTX,
- nieprezentujące danych ilościowych lub jakościowych istotnych z punktu widzenia oceny ryzyka zdrowotnego,
- koncentrujące się wyłącznie na badaniach na zwierzętach.

Do dalszej analizy zakwalifikowano 64 publikacje, które spełniały wszystkie kryteria metodologiczne i zawierały dane odnoszące się do bezpieczeństwa stosowania PTX w środowisku pracy, w tym do mechanizmów toksyczności (zwłaszcza genotoksyczności), innych efektów zdrowotnych, metod pomiaru skażenia powierzchniowego, środków ochrony indywidualnej oraz procedur ograniczających narażenie zawodowe.

WYNIKI PRZEGLĄDU

Charakterystyka paklitakselu

Paklitaksel (nr CAS: 33069-62-4) to naturalny związek chemiczny należący do grupy taksanów po raz pierwszy wyizolowany z kory cisa krótkolistnego (*Taxus brevifolia*). Związek ten należy do klasy alkaloidów terpenowych wykazujących silne działanie cytostatyczne. W farmakoterapii jest stosowany w postaci wielu prepa-

ratów handlowych, takich jak Abraxane, Apealea, Taxol i Pazenir, jako proszek lub koncentrat do sporządzania płynów infuzyjnych [1,12–15].

Paklitaksel jest substancją o dużej masie cząsteczkowej (853,91 g/mol) i wyraźnie lipofilowym charakterze (log Kow = 3). Jest praktycznie nierozpuszczalny w wodzie ($5{,}56 \times 10^{-3}$ g/l) i charakteryzuje się stosunkowo wysoką prężnością par w porównaniu z innymi cytostatykami, co może sprzyjać powstawaniu par substancji w środowisku pracy [16,17]. Dla porównania prężność par PTX w 20°C wynosi $22{,}5 \times 10^{-5}$ hPa, podczas gdy dla cisplatyny jest to zaledwie 0,000018 hPa. Parametr ten sugeruje, że nawet przy standardowej temperaturze otoczenia możliwe jest odparowywanie PTX i potencjalne narażenie inhalacyjne. Obliczone stężenie równowagowe PTX w temperaturze 20°C wynosi 7,89 mg/m^3 [16,17].

W przypadku PTX nie ustalono klasyfikacji zharmonizowanej w Unii Europejskiej (UE) [18]. Zgodnie z kategoriami zgłoszonymi do Europejskiej Agencji Chemikaliów (European Chemicals Agency – ECHA) PTX cechuje się wieloma budzącymi niepokój właściwościami toksycznymi.

Spośród 245 dostawców, którzy dokonali zgłoszeń do bazy ECHA [19], 23,2% zaklasyfikowało substancję jako działającą szkodliwie na rozrodczość kategorii 1A lub 1B (Repr. 1A/1B, substancje działające szkodliwie na rozrodczość u ludzi lub co do których istnieje domniemanie, że działają szkodliwie na rozrodczość u ludzi), a 12,2% – jako mutagenną kategorii 1B (Muta 1B, substancje, które uważa się za wywołujące dziedziczne mutacje w komórkach rozrodczych u ludzi). Część zgłaszających uznała również PTX za substancję powodującą uszkodzenie narządów po powtarzanym lub jednorazowym narażeniu, działającą uczulająco na skórę i drogi oddechowe, drażniącą, a nawet za taką, którą podejrzewa się, że jest rakotwórcza dla człowieka.

Zastosowanie paklitakselu i schematy leczenia

Paklitaksel jest jednym z najczęściej stosowanych leków cytostatycznych w terapii onkologicznej. Jako pierwszy lek przeciwnowotworowy pochodzenia roślinnego został zatwierdzony przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration – FDA) w grudniu 1992 r. do leczenia raka jajnika opornego na standardową chemioterapię. Jest dostępny w postaci proszku do sporządzania roztworu lub zawiesiny do infuzji. Stosuje się go zgodnie ze schematami dawkowania zależnymi od rodzaju nowotworu i protokołu leczenia [1,13–15]. Najczęściej stosowane dawki to [1]:

- 175 mg/m^2 powierzchni ciała (pc.), podawane dożylnie przez 3 godz. co 3 tygodnie, często w skojarzeniu z cisplatyną,
- 135 mg/m^2 pc. w 24-godzinnej infuzji co 3 tygodnie, również często łączone z cisplatyną.

Dawkowanie w przeliczeniu na pc. wynika z tego, że wiele leków cytostatycznych gromadzi się w płynach ustrojowych, a pc. jest lepszym wskaźnikiem objętości płynów niż masa ciała.

W ostatnich latach intensywnie są rozwijane nowoczesne systemy podawania PTX pacjentom. Obejmują one formy liposomalne, nanocząstki polimerowe, dendrymery i micele. Celem tych systemów jest poprawienie biodostępności, zwiększenie selektywności działania, ograniczenie toksyczności ogólnoustrojowej oraz poprawienie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia PTX [20,21]. Przykładem takiego produktu leczniczego jest Abraxane – nanocząsteczkowa zawiesina PTX związana z albuminą, charakteryzująca się lepszą tolerancją kliniczną i brakiem konieczności stosowania rozpuszczalników, takich jak Cremophor EL (rycynooleinian makrogologlicerolu), które mogą powodować reakcje nadwrażliwości [20].

Drogi i źródła narażenia personelu medycznego na paklitaksel

Personel medyczny może być narażony na działanie PTX na różnych etapach przygotowywania i podawania leków przeciwnowotworowych. Do głównych grup zawodowych objętych ryzykiem należą pielęgniarki, farmaceuci, technicy farmaceutyczni oraz pracownicy odpowiedzialni za transport i utylizację odpadów medycznych. Narażenie może mieć charakter bezpośredni – poprzez kontakt z lekiem – lub pośredni, w wyniku wtórnego skażenia powierzchni roboczych, sprzętu i odzieży ochronnej.

W dokumentowanej praktyce klinicznej narażenie może występować na wielu etapach pracy:

- podczas przygotowywania płynów infuzyjnych w aptekach szpitalnych lub pomieszczeniach czystych,
- w trakcie podawania leku pacjentowi (np. przy manipulacji przy wlewie dożylnym, wymianie worków lub usuwaniu zużytych zestawów),
- przy sprzątaniu, dekontaminacji i gospodarowaniu odpadami cytotoksycznymi,
- w trakcie kontaktu z pacjentem – szczególnie podczas czynności pielęgnacyjnych.

Główne drogi narażenia zawodowego to:

- droga skórna – kontakt z roztworem lub proszkiem PTX podczas sporządzania, podawania bądź utylizacji produktów leczniczych. Udokumentowano obecność PTX w moczu i osoczu pracowników ochrony zdrowia, co wskazuje na jego wchłanianie przez skórę [2,3];
- droga inhalacyjna – wdychanie aerozolu lub pyłu PTX, szczególnie w przypadku niewłaściwego obchodzenia się z lekiem (np. podczas otwierania fiolek, przygotowywania naważek, przelewania roztworów lub rozpuszczania proszku). Możliwe jest także wdychanie cząstek pochodzących z wtórnie skażonych powierzchni roboczych, odzieży i pojemników, a także narażenie na pary cytostatyku podczas przenoszenia z pojemnika do pojemnika [22–26];
- kontakt pośredni z wydalinami pacjentów – PTX lub jego metabolity mogą być obecne w moczu, kale i innych płynach ustrojowych leczonych pacjentów, co stwarza zagrożenie dla personelu odpowiedzialnego za opiekę, transport i sprzątanie [22–26].

Paklitaksel słabo wchłania się z przewodu pokarmowego, stąd narażenie drogą pokarmową jest mało znaczące.

Trzeba podkreślić, że poważne zagrożenie zdrowotne i środowiskowe stanowią opakowania po PTX, które mogą zawierać pozostałości substancji czynnej. Przegląd literatury dotyczącej zewnętrznego zanieczyszczenia pojemników opakowaniowych lekami przeciwnowotworowymi (przeanalizowano łącznie 4248 fiolek od 28 producentów) wykazał, że ślady tych leków znaleziono na 56% badanych opakowań [27]. Najwyższe wskaźniki zanieczyszczenia odnotowano dla docetakselu (100%), który jest półsyntetycznym analogiem PTX.

Dane z monitorowania narażenia na paklitaksel w ochronie zdrowia

Ocena narażenia zawodowego na PTX w środowisku medycznym jest prowadzona za pomocą 2 głównych metod – monitoringu biologicznego (oznaczanie obecności leku lub jego metabolitów w materiale biologicznym pracowników) oraz monitoringu środowiskowego, obejmującego analizę zanieczyszczeń powierzchni roboczych i powietrza.

Monitoring biologiczny

W badaniach przeprowadzonych na przestrzeni ostatnich 2 dekad opisanych w dalszej części artykułu wykazano, że PTX może być wykrywany w moczu i osoczu pracowników ochrony zdrowia, w tym pielęgniarek, farmaceutów i personelu pomocniczego.

W metaanalizie Leso i wsp. [28], której celem było podsumowanie dostępnych danych dotyczących narażenia zawodowego na cytostatyki ocenianego za pomocą monitoringu biologicznego u pracowników wykonujących określone zadania, wykazano, że u znacznego odsetka personelu medycznego stwierdzano śladowe ilości substancji niebezpiecznych w płynach ustrojowych, przy czym najbardziej narażoną grupą zawodową okazały się pielęgniarki. U pracowników ochrony zdrowia odnotowano obecność niskich, lecz oznaczalnych stężeń cytostatyków wkrótce po przypadkowym ich rozlaniu. Narażenie nie ograniczało się jednak wyłącznie do takich incydentów – również w próbkach moczu pracowników ośrodka onkologicznego, którzy nie zgłosili rozlania, wykryto obecność docetakselu (należącego do tej samej grupy leków przeciwnowotworowych co PTX – taksanów) na poziomie wykrywalnym, lecz nieoznaczalnym. Shu i wsp. [4] oznaczyli PTX w próbkach osocza 378 uczestników badania z USA, jednak jego stężenia pozostawały głównie na poziomach poniżej granicy wykrywalności (*limit of detection* – LOD) (LOD 0,1–1,0 ng/ml), co nie wykluczało wcześniejszego kontaktu.

W badaniu Fabriziego i wsp. [5] wykazano obecność Taxolu [to nazwa handlowa PTX zarejestrowana przez firmę Bristol-Myers Squibb (Nowy Jork, USA)] w moczu personelu szpitalnego, a Caporossi i wsp. [3] oznaczyli PTX w osoczu jednej z pielęgniarek. Badanie, w którym wzięło udział 28 szpitali z 16 różnych państw europejskich (szpitale ogólne, uniwersyteckie, wyspecjalizowane centra onkologiczne oraz szpitale kliniczne i pediatryczne), potwierdza śladowe stężenia cytostatyków w moczu personelu medycznego, a obecność leków nawet w tak niskich stężeniach świadczy o istnieniu realnego zagrożenia [6]. Maksymalne stężenie PTX w osoczu wynosiło <15 ng/ml, a w moczu <1 ng/ml [3,5]. Wyniki biomonitoringu taksanów (PTX lub docetakselu) przedstawiono w tabeli 1 [2–5,28].

Monitoring środowiskowy

Podkreślenia wymaga ryzyko wtórnego narażenia na PTX przez kontakt z zanieczyszczonymi powierzchniami roboczymi, odzieżą ochronną (np. rękawicami) czy sprzętem. Na przykład w badaniach prowadzonych w Europie, Japonii, Australii i Ameryce Południowej stwierdzano obecność PTX na pompach infuzyjnych, blatach roboczych, uchwytach drzwi, telefonach służbowych, a nawet na klawiaturach komputerowych [6,29–39]. W badaniach przeprowadzonych w szpitalach we Francji [29] aż 91% próbek wymazów powierzchni było

Tabela 1. Przegląd wyników oceny narażenia zawodowego na taksany (paklitaksel lub docetaksel) za pomocą monitoringu biologicznego we Włoszech i w USA z lat 2007–2022
Table 1. Review of studies assessing occupational exposure to taxanes (paclitaxel or docetaxel) using biological monitoring in Italy and the USA, 2007–2022

Opis badania Study description	Biomarker i wynik Biomarker and result	Piśmiennictwo Reference
Szpital Uniwersytecki we Włoszech: 15 pracowników opieki zdrowotnej wykonujących czynności preparowania, przygotowywania leków dla pacjentów (np. rozcieńczanie lub mieszanie), podawania leków pacjentom, przechowywania i zarządzania, dystrybucji, transportu, sprzątania / University Hospital in Italy: a total of 15 healthcare workers performing tasks related to preparing, compounding medications for patients (e.g., dilution or mixing), administering drugs to patients, storing and managing inventory, distributing and transportation medications, as well as cleaning activities	osocze / plasma <2,5–15 pg/ml (LOD), mocz / urine <2,5–5 pg/ml (LOD) (LOQ 50 pg/ml w obu matrycach / / LOQ 50 pg/ml in both matrices)	2
Szpital we Włoszech: 8 pielęgniarek z oddziału onkologicznego lub dziennego szpitala onkologicznego przygotowujących i podających taksany / Hospital in Italy: 8 nurses from the oncology ward or oncology day hospital involved in the preparation and administration of taxanes	osocze / plasma <15 ng/ml (LOD 10 ng/ml)	3
Dwanaście ośrodków leczenia raka w USA: 378 uczestników, 743 próbki, 64 przypadki rozlania leku / Twelve cancer treatment centers in the USA: 378 participants, 743 samples, 64 drug spill incidents	osocze / plasma <LOD = LOQ (0,1–1,0 ng/ml)	4
Szpital we Włoszech: 9 pracowników (pielęgniarki, asystent opieki zdrowotnej, farmaceuta, pielęgniarka oddziałowa oraz pracownik recepcji) przygotowujących leki dla pacjentów / / Hospital in Italy: 9 workers (nurses, a healthcare assistant, a pharmacist, a ward nurse, and a receptionist) involved in drug preparation for patients	mocz / urine >LOD (0,33 ng/ml), <LOQ (1 ng/ml)	5
Personel ambulatoryjnego oddziału onkologicznego w akademickim ośrodku medycznym, obejmujący pielęgniarki, asystentów medycznych, farmaceutów i fizjoterapeutów: 9 osób obecnych podczas rozlania leku, 8 osób pracujących w centrum onkologii bez doświadczenia rozlań / Staff of the outpatient oncology department at an academic medical center, including nurses, medical assistants, pharmacists, and physical therapists: 9 people present during the drug spill incident, 8 people working in the oncology center with no experience of spills	mocz (łącznie 3 próbki) / urine (total of 3 samples) 0,58 ng/ml, 0,10 ng/ml, >0,025 ng/ml (LOQ)	28

LOD – granica wykrywalności / limit of detection, LOQ – granica oznaczalności / limit of quantification.

dodatnich. Najwyższe stężenia PTX stwierdzono na pompach infuzyjnych (do 1,191 ng/cm²) i workach infuzyjnych (do 0,517 ng/cm²). W szpitalach europejskich stężenie PTX wokół komory bezpieczeństwa biologicznego (*biological safety cabinet* – BSC) wynosiło do 1,28 ng/cm², a pod powierzchnią blatu roboczego BSC – nawet 5,91 ng/cm² [34].

Warto zwrócić uwagę na wyniki badań z Chile [30], gdzie najwyższe stężenie PTX na powierzchni podłogi przed blatem w obszarze etykietowania w centralnej aptece recepturowej wynosiło aż 80,1 ng/cm², oraz na dane z Węgier [35], gdzie wykazano skuteczność systemów zamkniętych do transferu leków (*closed system drug transfer devices* – CSTD) w redukcji skażenia – ze 1,319 ng/cm² do 0,05 ng/cm².

W Polsce, w badaniu Jankowiak-Gracz [36], najwyższe stężenie PTX na powierzchniach roboczych wynosiło do 75 ng/cm² na podłodze pod stojakiem infuzyjnym. Dane te wskazują, że pomimo stosowania procedur ochronnych i dekontaminacyjnych wtórne skażenie środowiska pracy jest realne i wymaga stałego nadzoru.

Zanieczyszczenia notowano również na elementach wyposażenia biura (na klawiaturze lub telefonie), co sugeruje rozprzestrzenianie się substancji poza obszary bezpośredniego kontaktu z lekiem [32]. W badaniu Dugheriego i wsp. [37] wykazano, że 12 par rękawic ochronnych było skażonych PTX, w tym 5 powyżej wartości krytycznej 100 pg/cm². Wyniki badań stężeń PTX lub docetakselu na powierzchniach roboczych w szpitalach onkologicznych zestawiono w tabeli 2 [6,29–32,34–39].

Potencjalne skutki zdrowotne narażenia na paklitaksel u ludzi

Paklitaksel jako związek o silnym działaniu cytotoksycznym wiąże się z wieloma działaniami niepożądanymi u pacjentów, z których część może również wystąpić w wyniku narażenia personelu medycznego, zwłaszcza przy długotrwałym, powtarzanym kontakcie z lekiem. Mechanizm działania PTX – stabilizacja mikrotubul i blokowanie mitozy – wpływa nie tylko na komórki nowotworowe, ale również na zdrowe, intensywnie dzielące się komórki organizmu, co tłumaczy jego szeroki profil toksyczności.

Tabela 2. Wyniki badań stężeń taksanów (paklitakselu lub docetakselu) na powierzchniach roboczych w szpitalach onkologicznych – zestawienie badań międzynarodowych z lat 2007–2025
Table 2. Results of studies on taxanes (paclitaxel or docetaxel) concentrations on work surfaces in oncology hospitals – compilation of international studies, 2007–2025

Rodzaj skażonej powierzchni Type of surface contaminated	Stężenie cytostatyku na powierzchni Surface concentration of cytostatic
Kompleksowe centrum onkologiczne we Francji (jednostki produkcji leków przeciwnowotworowych i oddziały opieki dziennej) [29] / Comprehensive cancer center in France (anticancer production units and daily care units) [29]	
stężenie na zewnętrznej powierzchni fiolki / decontamination process for vials	<0,146 ng/cm² (M)
pompy infuzyjne / infusion pumps	0,005–1,191 ng/cm²
worki z chemioterapeutykami / chemotherapy bags	0,517 ng/cm²
podłoga / floor	nie stwierdzono / / not detected
Centralny obiekt sporządzania leków w Chile [30] / Central drug preparation facility in Chile [30]	
pomieszczenie magazynowe (wózek transportowy, półka), lada w obszarze etykietowania, wózek w przedsionku, lada w przedsionku, podłoga przed stołem w przedsionku, BSC, taca okienka przelotowego, kosz na odpady chemioterapeutyczne, krzesło pracownika, worek z chemioterapeutykiem / storage (transportation cart, shelf), labelling counter, anteroom cart, anteroom counter, anteroom floor in front of table, BSC, compounding preparation pass-through window tray, compounding preparation chemotherapy waste bin, compounding preparation worker chair, compounding preparation bag	<LOQ (0,03 ng/cm²)
podłoga przed blatem do etykietowania / the floor space in front of the labeling counter	80,1 ng/cm²
Szpitale europejskie / European hospitals	
apteka – powierzchnie robocze wokół BSC [34] / pharmacy – work surfaces around the BSC [34]	1,28 ng/cm²
apteka – pod powierzchnią roboczą BSC [34] / pharmacy – under the work surface of the BSC [34]	5,91 ng/cm²
podłoga w stacji pielęgniarskiej [6] / floor in the nurses' station [6]	
1 etap – przed tzw. interwencją, czyli szkoleniem personelu medycznego w zakresie bezpiecznych praktyk obchodzenia się z lekami cytotoksycznymi / stage 1 – prior to the so-called intervention, which involved training medical staff in safe practices for handling cytotoxic drugs	0,01–1,3 ng/cm²
2 etap – po interwencji / stage 2 – after intervention	0,058–0,11 ng/cm²
Szpitale na Węgrzech (13 reprezentatywnych aptek szpitalnych regionalnych ośrodków onkologicznych) [35] / Hospitals in Hungary (13 representative hospital pharmacies of regional oncology centers) [35]	
powierzchnie robocze – odpowiednio przed oczyszczeniem i po oczyszczeniu powierzchni (wnętrze BSC, podłoga przed komorą, rękawice personelu pracującego w komorze laminarnej, klamka lub uchwyt drzwi wewnątrz pomieszczenia czystego oraz pojemnik transportowy używany do dostarczania gotowych do podania infuzji na oddział onkologii) / work surfaces – respectively before and after surface cleaning (inside of the BSC, the floor in front of the safety cabinet, gloves of personnel working under the hood, the door handle or knob inside the clean room, and the transportation box used to deliver ready-to-administer infusions to the oncology unit)	1,319–0,05 ng/cm²
Szpitale portugalskie [38] / Portuguese hospitals [38]	
powierzchnie robocze / work surfaces	<10 000 pg/cm²
Szpital Królowej Elżbiety, Australia [32] / Queen Elizabeth Hospital, Australia [32]	
pomieszczenie magazynowe – tacka na leki cytostatyczne / storage room – tray on cytostatics	<0,6 ng/cm²
biuro / office	
obudowa klawiatury / keyboard casing	<0,2 ng/cm²
blat roboczy / work desk	<0,1 ng/cm²
mysz komputerowa / computer mouse	<0,09 ng*
uchwyt drzwi do luku / door handle to hatch	<0,09 ng*
uchwyt drzwi (do pomieszczenia przygotowawczego) / door handle (to preparation room)	<0,09 ng*
telefon / telephone	<0,09 ng*

Tabela 2. Wyniki badań stężeń taksanów (paklitakselu lub docetakselu) na powierzchniach roboczych w szpitalach onkologicznych – zestawienie badań międzynarodowych z lat 2007–2025 – cd.
Table 2. Results of studies on taxanes (paclitaxel or docetaxel) concentrations on work surfaces in oncology hospitals – compilation of international studies, 2007–2025 – cont.

Rodzaj skażonej powierzchni Type of surface contaminated	Stężenie cytostatyku na powierzchni Surface concentration of cytostatic
Szpital Królowej Elżbiety, Australia [32] – cd. / Queen Elizabeth Hospital, Australia [32] – cont.	
pomieszczenie czyste / clean room	
wózek / trolley	<0,2 ng/cm²
pokrywka pojemnika na ostre przedmioty / sharps container lid	<0,5 ng/cm²
uchwyt drzwi / door handle	<0,09 ng*
Szpital we Włoszech [31] / Hospital in Italy [31]	
BSC, podłogi i blaty / BSC, floors, and countertops	<250 ng/100 cm²
Szpitale we Włoszech [37] (jednostki podawania i przygotowywania leków w 9 włoskich szpitalach) / Hospital in Italy (administration and preparation units of 9 Italian hospitals) [37]	
próbki pobrane z rękawic ochronnych / samples taken from protective gloves	170 pg/cm² (M), 487 pg/cm² (maks. / max)
Szpitale portugalskie [39] / Portuguese hospitals [39]	
jednostka przygotowywania leków oraz jednostka podawania leków w dziennym oddziale onkologii / / drug administration unit of an oncology day service	0,24 ng/cm² (M)
toaleta pacjentów: spłuczka, podłokietniki oraz kran / patient toilet: flush handle, arm supports, and faucet	3,67 ng/cm² (maks. / max)
jednostka przygotowywania leków: krzesło w BSC, mysz komputerowa w pomieszczeniu wsparcia przygotowywania oraz klamka drzwi przejściowych / drug preparation unit: chair inside the BSC, computer mouse in the preparation support room, and pass-through door handle	1,98 ng/cm² (maks. / max)
czysty pokój / clean room	
krzesło przy BSC / chair at the BSC	1,98 ng/cm²
uchwyt przepustnicy / damper handle	<LOQ (3,67 ng/cm²)
pomieszczenie pomocnicze – telefon / auxiliary room – telephone	<LOQ (3,67 ng/cm²)
jednostka administracyjna / administrative unit	nie wykryto / not detected
toaleta pacjentów – spłuczka / patient restroom – flush mechanism	3,67 ng/cm²
Szpitale w Polsce (Poznań, Gdańsk, Kraków, Łódź) [36] / Hospitals in Poland (Poznań, Gdańsk, Kraków, Łódź) [36]	
na podłodze pod stojakiem infuzyjnym / on the floor under the infusion stand	<75 ng/cm²

BSC – komora bezpieczeństwa biologicznego / biological safety cabinet, LOQ – granica oznaczalności / limit of quantification.
* W niektórych przypadkach, ze względu na nieregularny kształt powierzchni (np. mysz komputerowa, uchwyt drzwi, telefon), wyniki podano jako całkowitą ilość zanieczyszczenia (ng), a nie jako stężenie na jednostkę powierzchni (ng/cm²) / In some cases, due to the irregular shape of the surface (e.g., computer mouse, door handle, telephone), the results are presented as the total amount of contamination (ng) rather than as concentration per unit area (ng/cm²).

Neurotoksyczność

Neurotoksyczność jest jednym z najczęstszych działań niepożądanych PTX – u pacjentów obserwowano neuropatie zarówno czuciowe (w 60–70% przypadków), jak i ruchowe lub autonomiczne [40,41]. Przy ekspozycji na lek mogą pojawiać się takie objawy, jak parestezje, pieczenie, drętwienie kończyn, niedociśnienie ortostatyczne i ataksja. Choć u pracowników ochrony zdrowia takie symptomy nie zostały jeszcze jednoznacznie potwierdzone w piśmiennictwie, nie można wykluczyć ich wystąpienia przy przewlekłym narażeniu zawodowym.

Mielosupresja

Paklitaksel powoduje supresję szpiku kostnego, głównie w postaci neutropenii i niedokrwistości. W badaniach klinicznych neutropenię <500 komórek/mm³ odnotowano u 20% pacjentów, a małopłytkowość – u 11% [1,13,14]. W przypadku ostrego, przypadkowego narażenia (np. rozlania koncentratu, wynaczynienia roztworu) tego rodzaju

toksyczność może stanowić zagrożenie również dla personelu.

Hepatotoksyczność

Paklitaksel wykazuje potencjalne działanie hepatotoksyczne. Opisywano przypadki martwicy wątroby, encefalopatii wątrobowej i reaktywacji zakażeń wirusem zapalenia wątroby typu B u pacjentów leczonych tym lekiem. Obserwowano również przejściowe zwiększenie aktywności aminotransferaz i fosfatazy alkalicznej. W warunkach zawodowych, przy długotrwałym kontakcie z substancją, nie można wykluczyć subklinicznego uszkodzenia wątroby, szczególnie u osób z predyspozycjami lub innymi czynnikami ryzyka [1,42,43].

Działanie mutagenne i genotoksyczne

Pomimo szerokiego stosowania PTX w leczeniu nowotworów nadal brakuje danych dotyczących jego wpływu genotoksycznego na personel medyczny. Paklitaksel wykazuje działanie aneu- i klastogenne w różnych modelach komórkowych, co zależy od zastosowanego stężenia i rodzaju badanych komórek – aneugenność jest związana z zaburzeniami wrzeciona mitotycznego i prowadzi do aneuploidii oraz endoreduplikacji, a klastogenność jest powodowana przez uszkodzenia DNA, w tym pęknięcia pojedynczej nici, obserwowane w proliferujących limfocytach.

Mechanizm, w jaki PTX indukuje uszkodzenia DNA, nie jest do końca poznany. W badaniach przedklinicznych PTX wykazywał właściwości klastogenne zarówno *in vitro* (zwiększenie liczby komórek z uszkodzeniami struktury chromosomów w limfocytach ludzkich), jak i *in vivo* (wzrost częstości mikrojąder u myszy) [13]. Wyniki badań wskazały na wyraźne efekty cytogenetyczne wywołane przez PTX, ze zmiennością międzyosobniczą w zakresie tych uszkodzeń. Oba testy – test aberracji chromosomowych (*chromosomal aberration* – CA) oraz test mikrojądrowy (*micronucleus* – MN) – mogą być skutecznymi biomarkerami do monitorowania ostrych zmian w materiale genetycznym komórek wywołanych przez PTX [44]. Dotychczas nie przeprowadzono badań oceniających genotoksyczny wpływ PTX jako pojedynczej substancji na personel medyczny. Przegląd wybranych badań dotyczących genotoksyczności HMP wskazuje, że większość z nich koncentrowała się na ekspozycji na mieszaniny leków przeciwnowotworowych, w tym PTX. Autorzy zwracali uwagę na ogólny wpływ ekspozycji na grupę leków stosowanych w onkologii na możliwość indukowania efektów genotoksycznych. Vanneste i wsp. [45] przeprowadzili systematyczną analizę literatury, potwierdzając, że narażenie pracowników ochrony zdrowia na leki przeciwnowotworowe, w tym PTX, może wywoływać uszkodzenia o charakterze genotoksycznym. Większość publikacji dotyczyła genotoksyczności u personelu szpitalnego (np. pielęgniarek, lekarzy, farmaceutów lub techników farmaceutycznych) narażonego na działanie wielu leków przeciwnowotworowych. Do przeglądu włączono 62 prace, a w 24 z nich wykorzystano test kometowy do oceny genotoksycznego działania leków przeciwnowotworowych. Wszystkie badania oceniały genotoksyczność w komórkach wyizolowanych z krwi, głównie w limfocytach, jednak w 2 przypadkach wykorzystano również komórki nabłonka jamy ustnej.

Najczęściej ocenianymi wskaźnikami były długość ogona komety i moment ogona. Większość parametrów, w szczególności długość ogona komety, była istotnie wyższa w grupach narażonych w porównaniu z grupą kontrolną. Wszystkie badania, które stosowały zintegrowane systemy oceny, wykazały znaczący wzrost uszkodzeń DNA (z wyjątkiem 1 przypadku). Test MN przeprowadzono w 32 badaniach, z czego w 20 wykazano istotny wzrost częstotliwości mikrojąder w limfocytach, a w 6 – w komórkach nabłonka policzkowego. W 18 badaniach CA u pracowników stwierdzono istotne różnice w uszkodzeniach chromosomów – zarówno pod względem częstości komórek z aberracjami, jak i całkowitej liczby aberracji chromosomowych. Piętnaście badań analizowało wpływ narażenia zawodowego na leki przeciwnowotworowe przy użyciu testu wymiany chromatyd siostrzanych (*sister chromatide exchange* – SCE), obejmując głównie pielęgniarki i personel farmaceutyczny. Siedem analiz wykazało istotne zwiększenie częstości SCE [45].

Chociaż badania dotyczące genotoksyczności PTX w kontekście personelu medycznego są ograniczone, dostępna literatura jednoznacznie wskazuje na istotny wzrost tworzenia mikrojąder w polichromatycznych erytrocytach w szpiku kostnym myszy ($p < 0,01$) w testach CA i MN na komórkach szpiku kostnego. Wyznaczono wartość najniższego poziomu obserwowanego działania szkodliwego 0,6 mg/kg mc., przyjmując efekt genotoksyczny jako krytyczny [46].

W celu pełniejszego zobrazowania potencjalnych skutków genotoksycznych PTX u ludzi w tabeli 3 przedstawiono zestawienie wyników testów genotoksyczności przeprowadzonych zarówno *in vitro* na ludzkich komórkach, jak i *in vivo* na zwierzętach doświadczalnych [46–55]. Chociaż większość danych pochodzi z badań eksperymentalnych na zwierzętach, to ich wyniki stanowią istotne źródło informacji o mechanizmach

Tabela 3. Wyniki badań genotoksyczności paklitakselu – zestawienie badań międzynarodowych z lat 1994–2022
Table 3. Results of genotoxicity studies of paclitaxel – compilation of international studies, 1994–2022

Badanie Test	Układ badawczy / droga podania[a] Test system / route of administration[a]	Wyniki Results
Testy na komórkach ssaków *in vitro* / In *vitro* tests on mammalian cells		
test mikrojądrowy (Jagetia i Adiga [47]) / / micronucleus test (Jagetia and Adiga [47])	komórki płuc V79 chomika chińskiego; dawka: 0, 10, 25, 50, 100, 250 i 500 nM / V79 Chinese hamster lung cells; dose: 0, 10, 25, 50, 100, 250 and 500 nM	+ (cytotoksyczność / / cytotoxicity)
test mikrojądrowy z blokadą cytokinezy (hybrydyzacja fluoroscencyjna *in situ*) (Digue i wsp. [48]) / cytokinesis-block micronucleus test (fluorescence *in situ* hybridization) (Digue et al. [48])	ludzkie limfocyty krwi obwodowej; dawka: 2,5–10 nM / / human peripheral blood lymphocytes; dose: 2.5–10 nM	+ (niewielka cytotoksyczność / / low cytotoxicity)
test kometowy / comet assay		
Digue i wsp. [48] / Digue et al. [48]	ludzkie limfocyty krwi obwodowej; dawka: 2,5–10 nM / / human peripheral blood lymphocytes; dose: 2.5–10 nM	+ (niewielka cytotoksyczność / / low cytotoxicity)
Branham i wsp. [49] / Branham et al. [49]	ludzkie limfocyty krwi obwodowej; dawka: 100 nM, 500 nM, 10 μM, 30 μM/4 godz. / human peripheral blood lymphocytes; dose: 100 nM, 500 nM, 10 μM, 30 μM/4 h	+
test indukcji aneuploidii (Chen i Horwitz [50]) / / aneuploidy induction test (Chen and Horwitz [50])	komórki A549 (niedrobnokomórkowy rak płuca); dawka: 12 nM / / A549 cells (non-small cell lung cancer); dose: 12 nM	+
test aberracji chromosomowych (Bouchet i wsp. [51]) / / chromosomal aberration test (Bouchet et al. [51])	komórki nabłonkowe gruczołu sutkowego; dawka: 10 pM/7 dni / / mammary gland epithelial cells; dose: 10 pM/7 days	+
Badania *in vivo* / In *vivo* tests		
test mikrojądrowy / micronucleus test		
Tinwell i Ashby [52] / Tinwell and Ashby [52]	szpik kostny myszy; dawka dootrzewnowo: 50 mg/kg mc. / / mouse bone marrow; dose intraperitoneally: 50 mg/kg bw	+
Mughal i wsp. [53] / Mughal et al. [53]	erytrocyty krwi obwodowej – szczury; dawka dootrzewnowo: 0,5 i 1 mg/kg mc. / peripheral blood erythrocytes – rats; dose intraperitoneally: 0.5 and 1 mg/kg bw	+
Rabah i wsp. [54] / Rabah et al. [54]	szpik kostny myszy – samce; dawka dootrzewnowo: 0,6 i 1,15, 1,7 mg/kg mc. / mouse bone marrow – males; dose intraperitoneally: 0.6, 1.15, 1.7 mg/kg bw	+
Mohammed i Al-Sharif [46] / Mohammed and Al-Sharif [46]	szpik kostny myszy; dawka dootrzewnowo: 0,6, 1,2, 1,8 mg/kg mc. / mouse bone marrow; dose intraperitoneally: 0.6, 1.2, 1.8 mg/kg bw	– (12 godz. i 36 godz. / / 12 h and 36 h) + (24 godz. / 24 h)
test kometowy (Mughal i wsp. [53]) / comet assay (Mughal et al. [53])	erytrocyty krwi obwodowej – szczury; dawka dootrzewnowo: 0,5 i 1 mg/kg mc. / peripheral blood erythrocytes – rats; dose intraperitoneally: 0.5 and 1 mg/kg bw	+
test aberracji chromosomowych / chromosomal aberration test		
Ozkan i wsp. [55] / Ozkan et al. [55]	szpik kostny myszy; dawka dożylnie: 10, 20 i 40 mg/kg mc. / / mouse bone marrow; dose intravenously: 10, 20 and 40 mg/kg bw	+
Mohammed i Al-Sharif [46] / Mohammed and Al-Sharif [46]	szpik kostny myszy; dawka dożylnie: 0,6, 1,2, 1,8 mg/kg mc. / / mouse bone marrow; dose intravenously: 0.6, 1.2, 1.8 mg/kg bw	+

[a] W przypadku badań in vivo / In case of in vivo studies.
„+" – wynik dodatni / positive result, „–" – wynik ujemny / negative result.

działania PTX i wspierają hipotezę o jego potencjalnym wpływie genotoksycznym również u ludzi. Zebrane dane wskazują na obecność różnych typów uszkodzeń materiału genetycznego (mikrojądra, aneuploidie, uszkodzenia DNA, aberracje chromosomowe), występujących przy stosowaniu dawek porównywalnych z terapeutycznymi, co może mieć znaczenie również w kontekście oceny ryzyka zawodowego.

Działanie na rozrodczość oraz efekty embriotoksyczne i teratogenne

W przypadku PTX stwierdzono jego potencjalną toksyczność reprodukcyjną dla ludzi w badaniach przedklinicznych, jednak nie opublikowano szczegółowych wyników tych badań. Producent Taxolu, czyli firma Bristol-Myers Squibb Company, wskazuje, że nie przeprowadzono odpowiednich i dobrze kontrolowanych badań u ciężarnych [13]. Jeśli Taxol jest stosowany w czasie ciąży lub pacjentka zajdzie w ciążę podczas przyjmowania tego leku, należy poinformować ją o potencjalnym zagrożeniu dla płodu [13].

Firma Bristol-Myers Squibb w badaniach przedklinicznych na zwierzętach wykazała, że PTX podawany dożylnie królikom w okresie organogenezy w dawce 3,0 mg/kg mc./dzień (ok. 0,2 maksymalnej zalecanej dawki dobowej dla ludzi, przeliczonej na mg/m^2) działał embrio- i fetotoksycznie, o czym świadczyła zwiększona liczba resorpcji oraz wzrost śmiertelności płodów. Przy tej dawce zaobserwowano również toksyczność u matek. Nie stwierdzono działania teratogennego przy dawce 1,0 mg/kg mc./dzień (ok. 1/15 maksymalnej zalecanej dawki dobowej dla ludzi, przeliczonej na mg/m^2). Potencjału teratogennego nie można było ocenić przy wyższych dawkach z powodu dużej śmiertelności płodów. Podawanie PTX dożylnie przed rozpoczęciem rozrodu i w trakcie jego trwania samcom i samicom szczurów w dawkach ≥1 mg/kg mc./dzień (ok. 0,04 maksymalnej zalecanej dawki dobowej dla ludzi, przeliczonej na mg/m^2) powodowało upośledzenie płodności. Przy tej dawce PTX powodował obniżenie wskaźników płodności i rozrodczości oraz zwiększenie embrio- i fetotoksyczności [13].

Paklitaksel może skutecznie penetrować wszystkie komórki miąższu jąder i przekraczać barierę krew–jądro w komórkach Sertolego. Wywiera też szkodliwy wpływ na komórki miąższu, prowadząc do zmniejszenia liczby plemników, degeneracji warstwy komórek miąższu jąder oraz do destrukcji jej struktury. Wiele badań wykazało, że wstrzyknięcie PTX powoduje stres oksydacyjny zakłócający homeostazę redoks tkanek. Dokładny mechanizm, w jaki PTX uszkadza jądra, nie jest w pełni zrozumiany. Produkcja reaktywnych form tlenu (*reactive oxygen species* – ROS) wywołana hipoksją prowadzi do uszkodzenia DNA, śródbłonka, stresu oksydacyjnego, apoptozy i nekrozy komórek miąższu jąder. Zwiększenie powstawania ROS (zmniejszenie stosunku przeciwutleniaczy do oksydantów) odgrywa główną rolę w indukowaniu apoptozy i uszkodzeń oksydacyjnych komórek. W trakcie apoptozy komórek miąższu jąder jądra inicjują aktywny mechanizm apoptozy, aby kontrolować uszkodzenie, umożliwiając samoodnawianie nabłonka kanalików nasiennych i kontynuację normalnej spermatogenezy [56].

Reakcje alergiczne i skórne

Paklitaksel może wywoływać reakcje nadwrażliwości, które u pacjentów pojawiają się najczęściej w trakcie infuzji. Objawy obejmują wysypkę, zaczerwienienie, duszność i – w cięższych przypadkach – wstrząs anafilaktyczny. U personelu medycznego kontakt z roztworem lub aerozolem PTX może prowadzić do miejscowych odczynów skórnych lub reakcji alergicznych układowych, zwłaszcza u osób z atopią [22,37].

Inne działania niepożądane

W literaturze opisywano również u pacjentów leczonych PTX przypadki kardiotoksyczności (np. blok przedsionkowo-komorowy, zawał serca, bradyarytmia), objawów ze strony układu oddechowego (śródmiąższowe zapalenie płuc, włóknienie, niewydolność oddechowa), łysienia, zmian skórnych i paznokciowych, retencji płynów (np. wodobrzusze, obrzęki), uszkodzeń w miejscu kontaktu z lekiem (rumień, martwica skóry, złuszczanie naskórka przy wynaczynieniu) [1,12–14].

Choć większość wymienionych objawów odnosi się do pacjentów onkologicznych otrzymujących duże dawki PTX drogą dożylną, ich występowanie wskazuje na konieczność zachowania szczególnej ostrożności wobec personelu potencjalnie eksponowanego zawodowo, szczególnie w kontekście długofalowego, niskopoziomowego kontaktu z substancją.

Istniejące wartości najwyższych dopuszczalnych stężeń paklitakselu w środowisku pracy

W Polsce oraz w innych państwach nie ustalono wartości najwyższych dopuszczalnych stężeń (NDS) PTX w środowisku pracy. Jeden z jego producentów, firma Pfizer (Nowy Jork, USA), rekomenduje dopuszczalne poziomy narażenia zawodowego w powietrzu na stanowiskach pracy na poziomie 0,004 mg/m^3 [57]. W USA PTX znajduje się w wykazie leków przeciwnowotworowych grupy 1, których producenci muszą przedstawić wytyczne dotyczące ich bezpiecznego stosowania [9]. W National Institute for Occupational Safety and Health w 2024 r. zalecono stosowanie wartości dopuszczalnej w powietrzu środowiska pracy <0,01 mg/m^3, uzyskanej poprzez podzielenie wartości wyjściowej 0,01 mg/m^3 przez odpowiednie, uzasadnione współczynniki niepewności [9].

Firma Novartis Pharma (Bazylea, Szwajcaria) [58] uznała PTX za substancję o genotoksycznym mechani-

zmie działania, dla której można udowodnić istnienie progu toksyczności i obliczyć dopuszczalny poziom narażenia zawodowego (*occupational exposure level* – OEL), uwzględniając holistyczną ocenę toksyczności. W przypadku PTX zidentyfikowano 3 wartości OEL na podstawie 3 krytycznych efektów: reprodukcji, genotoksyczności oraz działania układowego (wpływ na przewód pokarmowy i na krew), odpowiednio: 0,9, 2 i 90 μg/m^3.

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, mutagenów lub substancji reprotoksycznych podczas pracy [59] ustanawia ramy prawne ochrony pracowników przed zagrożeniami związanymi z czynnikami rakotwórczymi, mutagennymi i reprotoksycznymi, do których należą cytostatyki, i przewiduje dalsze działania w odniesieniu do HMP. Załącznik III dyrektywy nie zawiera jednak swoistych wartości OEL dla cytostatyków. Artykuł 11 ww. Dyrektywy 2004/37/WE wspomina o konieczności kontroli zdrowia pracowników narażonych na działanie czynników rakotwórczych, mutagenów lub substancji reprotoksycznych, w szczególności w przypadku używania HMP zawierających te substancje.

Z kolei wytyczne skupiają się na bezpiecznych praktykach zarządzania HMP i nie zawierają danych dotyczących konkretnych OEL. Koncentrują się one na zasadach bezpiecznego postępowania, ocenie ryzyka, środkach kontroli, szkoleniach, nadzorze zdrowotnym oraz na postępowaniu w sytuacjach awaryjnych związanych z HMP. Dokument podkreśla potrzebę monitorowania narażenia na HMP. W praktyce wartości OEL dla poszczególnych cytostatyków mogą być ustalane na poziomie krajowym lub w ramach wewnętrznej polityki bezpieczeństwa i higieny pracy (BHP) na podstawie oceny ryzyka. Obecnie 3 państwa członkowskie określiły OEL dla niektórych HMP: Holandia, Polska i Bułgaria. Są to: trójtlenek arsenu, azatiopryna, cisplatyna, cyklofosfamid, dakarbazyna, doksorubicyna, etopozyd, fluorouracyl, hydroksykarbamid, metotreksat, metronidazol i prokarbazyna.

Komunikat KE ogłoszony 20 lutego 2025 r. zawierał „Orientacyjny wykaz niebezpiecznych produktów leczniczych (HMP)" ustanowiony zgodnie z art. 18a ww. dyrektywy [60]. Na potrzeby tego dokumentu HMP definiuje się jako produkty lecznicze zawierające ≥1 substancję spełniającą kryteria klasyfikacji jako: rakotwórcza (kategorii 1A lub 1B), mutagenna (kategorii 1A lub 1B) lub działająca szkodliwie na rozrodczość (kategorii 1A lub 1B) zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady 1272/2008 (WE) [18]. Paklitaksel znajduje się w załączniku nr 1 do ww. komunikatu KE [60].

Orientacyjny wykaz uzupełnia informacje techniczne zawarte w wytycznych opublikowanych przez KE w kwietniu 2023 r. Stanowi kolejny element podnoszenia świadomości zagrożeń w pracy z HMP. Zgodnie z wytycznymi KE monitorowanie HMP w środowisku pracy powinno najczęściej odbywać się poprzez pobieranie próbek z powierzchni, ponieważ główną drogę narażenia stanowi skóra. Wybór powierzchni lub obiektów do pobrania próbek powinien opierać się na obserwacji codziennych czynności i obejmować miejsca oraz przedmioty prawdopodobnie zanieczyszczone i/lub często dotykane przez pracowników.

Nie istnieją oficjalne wartości graniczne dla skażenia powierzchni HMP. W niektórych badaniach zaproponowano wartość referencyjną dla skażenia powierzchni HMP, jako wartość niezależną, 0,1 ng/cm^2 [23,26,61]. Poziom ten może służyć jako punkt odniesienia dla wszystkich HMP do czasu opracowania dokładniejszych wartości referencyjnych. Zalecany program monitorowania powierzchni obejmuje:

- ocenę narażenia ≥1 w roku dla stosowanych HMP,
- zwiększenie częstotliwości badań, jeśli wyniki przekraczają poziom działania, oraz wdrożenie środków zarządzania ryzykiem,
- dostosowanie częstotliwości próbkowania w zależności od poziomu wyników, ale ≥1 w roku,
- zmniejszenie częstotliwości do co 2–3 lata, jeśli wyniki są poniżej poziomu docelowego, przy jednoczesnym stosowaniu innych metod oceny narażenia przynajmniej raz w roku,
- zwiększenie częstotliwości monitorowania w przypadku zmian w miejscu pracy, np. wprowadzania nowych procedur, technik lub HMP.

Monitoring powietrza może być uzasadniony w przypadku nebulizacji HMP w leczeniu nowotworów płuc (inhalacyjne podawanie), prania odzieży skażonej HMP i stosowania HMP w postaci proszków – jest przydatny podczas procesów generujących aerozole, takich jak ważenie i rozpuszczanie HMP, produkcja kapsułek, kruszenie tabletek.

Pomimo wykrywania PTX w materiale biologicznym monitoring biologiczny nie jest wskazywany jako podstawowe narzędzie oceny narażenia z powodu braku wartości referencyjnych w materiale biologicznym, ujednoliconych metod analitycznych i walidowanych procedur do oznaczania PTX w materiale biologicznym

pracowników. Są one złożone, a ich wykonywanie ma miejsce głównie w celach badawczych, nie zaś jako element rutynowego nadzoru.

WNIOSKI

Dane przedstawione w niniejszym opracowaniu wskazują, że narażenie personelu medycznego na PTX może mieć istotne znaczenie zdrowotne, mimo relatywnie niskich poziomów ekspozycji w porównaniu z dawkami terapeutycznymi.

Biorąc pod uwagę niewielką liczbę chorób zawodowych zgłoszonych do CRChZ, można przypuszczać, że możliwe jest niedoszacowanie chorób zawodowych wynikających z narażenia na cytostatyki z powodu trudności w ich jednoznacznym rozpoznaniu, a ich rejestracja zależy m.in. od skuteczności systemu nadzoru i świadomości personelu medycznego. Dostępne dane wskazują jednak, że narażenie to może prowadzić do poważnych i zróżnicowanych skutków zdrowotnych u pracowników ochrony zdrowia [22,25,33,37,45,61,62].

Obecność leku w materiale biologicznym pracowników i kontaminacja powierzchni wskazują na niewystarczające zabezpieczenia w wielu placówkach. Co istotne, zanieczyszczenia wykrywano nie tylko w strefach przygotowania leków, ale także w przestrzeniach ogólnych – co może świadczyć o rozprzestrzenianiu się substancji drogą pośrednią (np. przez odzież ochronną lub sprzęt). Wyniki te są potwierdzane doniesieniami z różnych państw, m.in. z Francji [29], Chile [30] oraz Węgier [35], gdzie stwierdzano obecność PTX na powierzchniach roboczych, mimo wdrożonych procedur BHP.

Pomimo rosnącej liczby badań ilość danych na temat skutków zdrowotnych przewlekłego narażenia na PTX u pracowników ochrony zdrowia nadal jest niewystarczająca. Brakuje zwłaszcza badań kohortowych oceniających częstość występowania objawów neurologicznych, alergicznych oraz innych efektów zdrowotnych wśród pracowników. Ponadto różnice w metodach oznaczania i granicach wykrywalności utrudniają porównywanie wyników między ośrodkami.

Zasadne wydaje się również rozważenie wprowadzenia obowiązkowego monitoringu biologicznego w grupach wysokiego ryzyka oraz ujednolicenia przepisów prawnych dotyczących stosowania środków ochrony osobistej i CSTD w całej UE. W szczególności należałoby rozważyć objęcie PTX dodatkowymi regulacjami w zakresie obowiązkowej oceny ryzyka zawodowego i częstszych szkoleń personelu medycznego, a także prowadzenia regularnych pomiarów skażenia powierzchni poprzez pobieranie wymazów z blatów roboczych, rękawic ochronnych czy sprzętu medycznego jako elementu kontroli narażenia i zarządzania oraz sterowania ryzykiem.

Biorąc pod uwagę wysoką toksyczność PTX oraz dane wskazujące na rzeczywiste przypadki kontaminacji biologicznej i środowiskowej, wdrożenie skutecznych środków prewencyjnych ma zasadnicze znaczenie dla ochrony zdrowia personelu medycznego.

Podstawą prewencji są odpowiednio dobrane i konsekwentnie stosowane środki ochrony osobistej [62]. W badaniach Dugheriego i wsp. [37] wykazano obecność PTX na zewnętrznych warstwach rękawic ochronnych (średnio 170 pg/cm^2), co wskazuje na potrzebę ich regularnej zmiany i stosowania rękawic podwójnych. Zastosowanie CSTD w aptekach szpitalnych i na oddziałach onkologicznych znacząco ogranicza emisję substancji czynnych do otoczenia. W badaniach Juhásza i wsp. [35] stosowanie CSTD zmniejszyło stężenie PTX na powierzchniach roboczych z 1,319 ng/cm^2 do 0,05 ng/cm^2. Z tego względu instytucje ochrony zdrowia powinny traktować CSTD jako standard postępowania z PTX. Udoskonalanie procedur dezynfekcji podczas pandemii COVID-19 przyczyniło się także do zmniejszenia skażenia powierzchni w badanej jednostce przygotowywania leków cytostatycznych [29].

Regularne stosowanie skutecznych procedur dekontaminacji i czyszczenia powierzchni roboczych oraz sprzętu (w tym pomp infuzyjnych, blatów, BSC) odgrywa główną rolę w ograniczaniu wtórnego narażenia. Powinny być używane odpowiednie detergenty i środki neutralizujące cytostatyki. Przykłady skutecznego czyszczenia np. podłóg wskazują na prewencyjne znaczenie wprowadzenia zewnętrznych firm dekontaminacyjnych lub wyspecjalizowanego personelu w placówkach [29].

Wyniki badań Europejskiego Towarzystwa Onkologii Medycznej (European Society for Medical Oncology) i Europejskiego Towarzystwa Farmacji Onkologicznej (European Society for Oncology Pharmacy) pokazały, że zanieczyszczenie powierzchni PTX spadło z 13,4% do 8,3% próbek po przeprowadzeniu szkoleń dla personelu [6]. Regularny instruktaż z zakresu bezpiecznej pracy z cytostatykami, aktualizacja procedur wewnętrznych oraz kontrola przestrzegania zasad BHP są niezbędne dla redukcji ryzyka.

W badaniach przeprowadzonych w Japonii stwierdzono istotną statystycznie zależność między liczbą zanieczyszczonych próbek a wynikami zgodności działań z procedurami dotyczącymi postępowania z cytosta-

tykami w oddziałach farmacji szpitalnej; przestrzeganie procedur powodowało (w zależności od badanego związku) spadek liczby prób zanieczyszczonych cytostatykami o 50%, a nawet o 80% [63].

Podmioty lecznicze powinny wdrażać programy monitoringu powierzchniowego i biologicznego (np. oznaczanie cytostatyków w moczu pracowników, pomiary na powierzchniach roboczych i rękawicach ochronnych). Dane te pozwolą na bieżącą ocenę skuteczności stosowanych zabezpieczeń i umożliwią korekty w procedurach postępowania. Należy również regularnie oceniać skuteczność i wpływ wdrożonych środków zapobiegawczych.

Dobrze udokumentowano, że skuteczność działań prewencyjnych i korygujących następuje wtedy, gdy dane dotyczące skażenia powierzchni są nie tylko zbierane, ale również odpowiednio ogłaszane. Przekazanie wyników stanowi zatem istotny krok w podnoszeniu świadomości na temat ryzyka narażenia oraz przypomnienie o dobrych praktykach.

Prowadzenie skutecznej gospodarki odpadami i właściwa higiena pracy mają ogromne znaczenie w minimalizacji narażenia na PTX. Paklitaksel i materiały nim skażone (np. strzykawki, zestawy infuzyjne i fartuchy) powinny być utylizowane jako niebezpieczne odpady medyczne zgodnie z przepisami. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z 5 października 2017 r. w sprawie szczegółowego sposobu postępowania z odpadami medycznymi [64] określa obowiązek zbierania niebezpiecznych odpadów medycznych – w tym cytotoksycznych – w miejscu ich powstawania i bezpiecznego magazynowania.

Opakowania bezpośrednio po użyciu należy umieścić w oznakowanych, szczelnych pojemnikach na odpady cytotoksyczne/cytostatyczne i oznakować kodem 18 01 08* zgodnie z klasyfikacją europejską. Opakowania lub materiały zawierające tak oznakowany odpad muszą być przekazywane wyłącznie firmom mającym zezwolenie na przetwarzanie odpadów niebezpiecznych, obejmujące ten kod. Zarówno wytwórca, jak i odbiorca odpadu muszą być wpisani do rejestru Baza Danych o Produktach i Opakowaniach oraz o Gospodarce Odpadami, a przekazanie odpadu powinno być zarejestrowane w systemie elektronicznym za pomocą karty przekazania odpadu.

Polska jest jednym z państw europejskich, w których wytwarza się najwięcej niebezpiecznych odpadów medycznych. Mimo że w wielu krajach UE ilość odpadów cytotoksycznych i cytostatycznych od kilku lat systematycznie się zmniejsza, w Polsce obserwuje się trend przeciwny – ich ilość rośnie. Wzrost ten podkreśla konieczność przestrzegania procedur związanych z bezpieczeństwem pracy oraz prawidłowym postępowaniem z odpadami, w tym z ich ewidencjonowaniem i unieszkodliwianiem [65].

Podsumowując, PTX, pomimo swojej skuteczności terapeutycznej w leczeniu licznych nowotworów, stanowi poważne zagrożenie dla personelu medycznego w przypadku niewłaściwego obchodzenia się z lekiem lub braku odpowiednich środków ochrony. Dowody z monitoringu biologicznego i środowiskowego potwierdzają obecność substancji w materiale biologicznym pracowników oraz na powierzchniach roboczych w placówkach ochrony zdrowia, co wskazuje na rzeczywiste narażenie zawodowe.

Ze względu na właściwości mutagenne, neurotoksyczne i działanie szkodliwe na rozrodczość PTX wymaga szczególnej ostrożności podczas przygotowywania, podawania i utylizacji. Istotne jest wdrożenie skutecznych metod prewencji, takich jak: CSTD, odpowiednie środki ochrony osobistej, procedury dekontaminacji oraz regularne szkolenia personelu.

W środowisku pracy z lekami cytostatycznymi, takimi jak PTX, standardem postępowania powinna być kompleksowa ocena narażenia zawodowego obejmująca 3 uzupełniające się elementy, co umożliwia możliwie wczesne wykrywanie nieprawidłowości i skuteczne ograniczanie ryzyka zdrowotnego. Te 3 uzupełniające się elementy to: monitoring biologiczny pracowników, pomiary stężeń substancji w powietrzu oraz badania zanieczyszczeń powierzchniowych metodą zmywów. Zmywy z powierzchni roboczych, rękawic, sprzętu medycznego itp. stanowią cenne narzędzie w identyfikacji obecności pozostałości leku i potencjalnych źródeł wtórnej ekspozycji. Włączenie tego typu analiz do rutynowego nadzoru nad narażeniem powinno być uznane za element dobrej praktyki i obowiązujący standard w placówkach ochrony zdrowia, gdzie stosowane są substancje o działaniu cytotoksycznym. Do czasu ustalenia zharmonizowanej wartości odniesienia dla takich pomiarów rekomenduje się stosowanie wartości referencyjnej dla skażenia powierzchni 0,1 ng/cm^2.

Wprowadzenie jednolitych standardów bezpieczeństwa i ich egzekwowanie jest niezbędne do zapewnienia ochrony zdrowia personelu medycznego narażonego na kontakt z PTX.

WKŁAD AUTORÓW

Koncepcja badań: Małgorzata Kupczewska-Dobecka, Joanna Jurewicz

Metodyka badań: Małgorzata Kupczewska-Dobecka, Joanna Jurewicz

Zbieranie materiału: Małgorzata Kupczewska-Dobecka
Interpretacja wyników: Małgorzata Kupczewska-Dobecka, Joanna Jurewicz
Piśmiennictwo: Małgorzata Kupczewska-Dobecka

PIŚMIENNICTWO

1. Ebewe Pharma GmbH Nfg. KG. Charakterystyka produktu leczniczego. Paclitaxel-Ebewe, 6 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji [Internet]. Warszawa: Rejestr Produktów Leczniczych; 2023 [cited 2025 Jun 10]. Available from: https://rejestrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/17364/characteristic.
2. Izzo V, Charlier B, Bloise E, Pingeon M, Romano M, Finelli A, et al. A UHPLC-MS/MS-based method for the simultaneous monitoring of eight antiblastic drugs in plasma and urine of exposed healthcare workers. J Pharm Biomed Anal. 2018;154:245–51. https://doi.org/10.1016/j.jpba.2018.03.024.
3. Caporossi L, De Rosa M, Pera A, Papaleo B. Simple analytical method for the determination of paclitaxel (Taxol®) levels in human plasma. Chromatographia. 2007;66(11–12): 921–4. https://doi.org/10.1365/s10337-007-0427-z.
4. Shu P, Zhao T, Wen B, Mendelsohn-Victor K, Sun D, Friese CR, et al. Application of an innovative high-throughput liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for simultaneous analysis of 18 hazardous drugs to rule out accidental acute chemotherapy exposures in healthcare workers. J Oncol Pharm Pract. 2020;26:794–802. https://doi.org/10.1177/1078155219870591.
5. Fabrizi G, Fioretti M, Mainero Rocca L. Dispersive solid-phase extraction procedure coupled to UPLC-ESI-MS/MS analysis for the simultaneous determination of thirteen cytotoxic drugs in human urine. Biomed Chromatogr. 2016;30:1297–308. https://doi.org/10.1002/bmc.3684.
6. Korczowska E, Crul B, Wolc A, Meier K. Protecting the health care workforce from cytotoxic drug contamination in hospital wards: the results of the pan-European MASHA-2 project. Eur J Oncol Pharm. 2023;6(3):e48. https://doi.org/10.1097/OP9.0000000000000048.
7. Eherts D. Control banding from the pharma perspective [Internet]. Arlington, VA: Society of Chemical Hazard Communication; 2004 [cited 2025 Jun 10]. Available from: https://www.researchgate.net/profile/Varun-Ahuja-2/post/How_to_define_OEB_category_of_chemical_using_OEL/attachment/5bfe0bd7cfe4a76455053dce/AS%3A697782964862976%401543375831288/download/Eherts+D+2004+Control+banding+from+the+Pharma+perspective.pdf
8. Galwas M, Pośniak M. Kryteria oceny narażenia zawodowego na niebezpieczne substancje farmaceutyczne. PiMOŚP; 2006;2(52):5–16.
9. National Institute for Occupational Safety and Health. List of hazardous drugs in healthcare settings [Internet]. Cincinnati Ohio: NIOSH; 2024 [cited 2025 Jun 10]. Available from: https://www.cdc.gov/niosh/docs/2025-103/pdfs/2025-103.pdf?id=10.26616/NIOSHPUB2025103.
10. Instytut Medycyny Pracy im. prof. dr med. Jerzego Nofera. Centralny Rejestr Danych o Narażeniu na Substancje Chemiczne, ich Mieszaniny, Czynniki lub Procesy Technologiczne o Działaniu Rakotwórczym, Mutagennym lub Reprotoksycznym [dane niepublikowane]. Łódź: IMP; 2025.
11. Instytut Medycyny Pracy im. prof. dr med. Jerzego Nofera. Centralny Rejestr Chorób Zawodowych [dane niepublikowane]. Łódź: IMP; 2025.
12. Bhat MA, Varshneya PB, Patil RD. Paclitaxel – development, properties, toxicity/safety evaluation and the scope of improvement. IOSR J Biotechnol Biochem. 2016;2(4):40–8.
13. Food and Drug Administration. Taxol® (paclitaxel) injection [Internet]. Rockville (MD): FDA [cited 2025 Jun 10]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/1998/20262s24lbl.pdf.
14. Bristol-Myers Squibb Company. Patient information ABRAXANE® (paclitaxel protein-bound particles for injectable suspension) (albumin-bound) [Internet]. New York (NY): Bristol-Myers Squibb Company; 2022 [cited 2025 Jun 10]. Available from: https://packageinserts.bms.com/ppi/ppi_abraxane.pdf.
15. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [Internet]. Warszawa: URPLWMiPB; 2024 [cited 2025 Jun 10]. Urzędowy Wykaz Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu. Available from: https://www.gov.pl/web/urpl/urzedowy-wykaz-produktow-leczniczych.
16. Dolezalová L, Odráska P, Benes M, Sosková R, Gorná L, Prudilová M, et al. Research of the occupational exposure of health care professionals handling hazardous pharmaceuticals [Internet]. Brno, Czech Republic: Masaryk Memorial Cancer Institute; 2009 [cited 2025 Jun 10]. Available from: https://www.cytostatika.cz/res/file/Dolezalova-NZW2007-Vapour-Pressure-ADs.pdf.
17. Dolezalová L, Odráska P, Gorná L, Prudilová M, Vejpustková R, Bláha L. Evaporation of selected cytotoxic drugs and permeation of protective gloves – research into the occupational risks of health care personnel handling hazardous cytotoxic drugs (CYTO project). Klin Onkol. 2009;22(5):218–22.
18. Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniające i uchylające dyrektywy 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniające rozporządzenie (WE) nr 1907/2006. DzU UE L 353 z 2008 r. z późn. zm.

19. European Chemicals Agency [Internet]. Helsinki: ECHA; 2025 [cited 2025 Jun 3]. ECHA Chemicals Database. Available from: https://echa.europa.eu/pl/information-on-chemicals/cl-inventory-database/-/discli/details/106818.
20. Ejeta BM, Das MK, Das S. Recent advances in paclitaxel drug delivery: challenges, innovations, and future directions. J Angiother. 2024;8(8):1–12. https://doi.org/10.25163/angiotherapy.889867.
21. Alves RC, Fernandes RP, Eloy JO, Nunes Salgado HR, Chorilli M. Characteristics, properties and analytical methods of paclitaxel: a review. Crit Rev Anal Chem. 2018;48(6):517–36. https://doi.org/10.1080/10408347.2017.1416283.
22. Polovich M. Minimizing occupational exposure to antineoplastic agents. J Infus Nurs. 2016;39(5):307–13. https://doi.org/10.1097/NAN.0000000000000183.
23. Kiffmeyer TK, Tuerk J, Hahn M, Stuetzer H, Hadtstein C, Heinemann A, et al. Application and assessment of a regular environmental monitoring of the antineoplastic drug contamination level in pharmacies – the MEWIP project. Ann Occup Hyg. 2013;57:444–55. https://doi.org/10.1093/annhyg/mes081.
24. Connor TH, Sessink P, Harrison BR, Pretty JR, Peters BG, Alfaro RM, et al. Surface contamination of chemotherapy drug vials and evaluation of new vial-cleaning techniques: results of three studies. Am J Health Syst Pharm. 2005;62:475–84. https://doi.org/10.1093/ajhp/62.5.475.
25. Connor TH, Lawson CC, Polovich M, McDiarmid MA. Reproductive health risks associated with occupational exposures to antineoplastic drugs in health care settings. J Occup Environ Med. 2014;56:901–10. https://doi.org/10.1097/JOM.0000000000000249.
26. Connor TH, Zock MD, Snow AH. Surface wipe sampling for antineoplastic (chemotherapy) and other hazardous drug residue in healthcare settings: methodology and recommendations. J Occup Environ Hyg. 2016;13(9):658–67. https://doi.org/10.1080/15459624.2016.1165912.
27. Hilliquin D, Tanguay C, Bussières JF. External contamination of commercial containers by antineoplastic agents: a literature review. Eur J Hosp Pharm. 2020;27:313–14. https://doi.org/10.1136/ejhpharm-2018-001705.
28. Leso V, Sottani C, Santocono C, Russo F, Grignani E, Iavicoli I. Exposure to antineoplastic drugs in occupational settings: a systematic review of biological monitoring data. Int J Environ Res Public Health. 2022;19:3737. https://doi.org/10.3390/ijerph19063737.
29. Ulian C, Fouque J, LaFay M, Matta C, Subramanian N, Collin O, et al. Evaluation of surface contamination with cyclophosphamide and paclitaxel to control the risk of occupational exposure to hazardous drugs in two hospitals of a comprehensive cancer center [Internet]. In: Proceedings of the 25th European GERPAC Conference; 2022 Oct 5–7; Hyères, France. European Society of Hospital Pharmaceutical Technologies; 2022 [cited 2025 Jun 10]. Available from: https://www.gerpac.eu/evaluation-of-surface-contamination-with-cyclophosphamide-and-paclitaxel-to-control-the-risk-of-occupational-exposure-to-hazardous-drugs-in-two-hospitals-of-a-comprehensive-cancer-center.
30. Müller-Ramírez C, Almashat S, Gaitens J, McDiarmid M. Carcinogenic drug exposure among health-sector workers: the need for exposure assessment and surveillance. Rev Panam Salud Publica. 2023;47:e11. https://doi.org/10.26633/RPSP.2023.11.
31. Sottani C, Turci R, Schierl R, Gaggeri R, Barbieri A, Violante FS, et al. Simultaneous determination of gemcitabine, taxol, cyclophosphamide and ifosfamide in wipe samples by high-performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry: protocol of validation and uncertainty of measurement. Rapid Commun Mass Spectrom. 2007;21:1289–96. https://doi.org/10.1002/rcm.2960.
32. Lee SG, Ambados F, Tkaczuk M, Jankewicz G. Paclitaxel exposure and its effective decontamination. J Pharm Pract Res. 2009;39(3):181–5. https://doi.org/10.1002/j.2055-2335.2009.tb00449.x.
33. Yoshida J, Kosaka H, Tomioka K, Kumagai S. Genotoxic risks to nurses from contamination of the work environment with antineoplastic drugs in Japan. J Occup Health. 2006;48:517–22. https://doi.org/10.1539/joh.48.517.
34. Sessink PJM. Surface wipe sampling as a tool to control environmental contamination with hazardous drugs [Internet]. Brussels: European Biosafety Network; 2024 [cited 2025 Jun 10]. Available from: https://www.europeanbiosafetynetwork.eu/wp-content/uploads/2024/02/4.-Forsa-EBN-Summit-2024-Paul-Sessink-Best-practice-review.pdf.
35. Juhász Á, Szűcs A, Süle A. Assessing basic cytotoxic drug levels in hospital pharmacies and the efficacy of a closed--system drug-transfer device to reduce contamination. J Hematol Oncol Pharm. 2018;8(2):58–63.
36. Jankowiak-Gracz H. Jakość i bezpieczeństwo w praktyce farmacji szpitalnej [Internet]. XI Forum Szpitali Klinicznych, 2012 Nov 22–23; Poznań [cited 2025 Jun 10]. Available from: https://www.skpp.edu.pl/download.php?files,1632.html.
37. Dugheri S, Squillaci D, Cappelli G, Saccomando V, Fanfani N, Ceccarelli J, et al. Evaluation of the risk of occupational exposure to antineoplastic drugs in healthcare sector: part I – medical gloves. Arch Ind Hyg Toxicol. 2023;74:187–97. https://doi.org/10.2478/aiht-2023-74-3734.
38. Portilha-Cunha MF, Norton P, Alves A, Ribeiro ARL, Silva AMT, Santos MSF. Antineoplastic drugs in healthcare

settings: occupational exposure and risk graduation. Emerg Contam. 2025;11:10041. https://doi.org/10.1016/j.emcon.2024.100418.
39. Viegas S, Cebola de Oliveira A, Carolino E, Pádua M. Occupational exposure to cytotoxic drugs: the importance of surface cleaning to prevent or minimise exposure. Arh Hig Rada Toksikol. 2018;69:238–49. https://doi.org/10.2478/aiht-2018-69-3137.
40. Staff NP, Fehrenbacher JC, Caillaud M, Damaj MI, Segal RA, Rieger S. Pathogenesis of paclitaxel-induced peripheral neuropathy: a current review of *in vitro* and *in vivo* findings using rodent and human model systems. Exp Neurol. 2020;324:113121. https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2019.113121.
41. Wu S, Xiong T, Guo S, Zhu C, He J, Wang S. An up-to-date view of paclitaxel-induced peripheral neuropathy. J Cancer Res Ther. 2023;19:1501–8. https://doi.org/10.4103/jcrt.jcrt_1982_22.
42. Yang H, Shen L, Yang Y, Li X. Paclitaxel-induced hepatotoxicity in ovarian cancer patients: a case report. J Investig Med High Impact Case Rep. 2024;12:1–4. https://doi.org/10.1177/23247096241281603.
43. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases [Internet]. Bethesda (MD): NIDDK; 2012. Paclitaxel [updated 2020 Sep 7, cited 2025 Jun 9]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548093/.
44. Kopjar N, Garaj-Vrhovac V, Milas I. Acute cytogenetic effects of antineoplastic drugs on peripheral blood lymphocytes in cancer patients: chromosome aberrations and micronuclei. Tumori. 2002;88:300–12. https://doi.org/10.1177/030089160208800412.
45. Vanneste D, Verscheure E, Srinivasan AN, Godderis L, Ghosh M. Systematic review of genotoxicity induced by occupational exposure to antineoplastic drugs. Arch Toxicol. 2023;97:1453–517. https://doi.org/10.1007/s00204-023-03481-9.
46. Mohammed M, Al-Sharif Z. Studies on the genotoxic effects of anticancer drug paclitaxel (Taxol) in mice. World Appl Sci J. 2012;16(7):989–97.
47. Jagetia GC, Adiga SK. Influence of various concentrations of Taxol on cell survival, micronuclei induction and LDH activity in cultured V79 cells. Cancer Lett. 1995;96(3):195–200.
48. Digue L, Orsière T, Méo M De, Mattéi MG, Depetris D, Duffaud F, et al. Evaluation of the genotoxic activity of paclitaxel by the *in vitro* micronucleus test in combination with fluorescent *in situ* hybridization of a DNA centromeric probe and the alkaline single cell gel electrophoresis technique (comet assay) in human T-lymphocytes. Environ Mol Mutagen. 1999;34(4):269–78. https://doi.org/10.1002/(sici)1098-2280(1999)34:4<269::aid-em7>3.0.co;2-d.
49. Branham MT, Nadin SB, Vargas-Roig LM, Ciocca DR. DNA damage induced by paclitaxel and DNA repair capability of peripheral blood lymphocytes as evaluated by the alkaline comet assay. Mutat Res. 2004;560:11–7. https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2004.01.013.
50. Chen JG, Horwitz SB. Differential mitotic responses to microtubule-stabilizing and -destabilizing drugs. Canc Res. 2002;62:1935–38.
51. Bouchet BP, Bertholon J, Falette N, Audoynaud C, Lamblot C, Puisieux A, et al. Paclitaxel resistance in untransformed human mammary epithelial cells is associated with an aneuploidy-prone phenotype. Br J Cancer. 2007;97:1218–24. https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6603936.
52. Tinwell H, Ashby J. Genetic toxicity and potential carcinogenicity of Taxol. Carcinogenesis. 1994;15(7):1499–1501. https://doi.org/10.1093/carcin/15.8.1499.
53. Mughal A, Vikram A, Ramarao P, Jena GB. Micronucleus and comet assay in the peripheral blood of juvenile rats: establishment of assay feasibility, time of sampling and the induction of DNA damage. Mutat Res. 2010;700(1–2):86–94. https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2010.05.014.
54. Rabah SO, Ali SS, Alsaggaf SM, Ayuob NN. Acute Taxol toxicity: the effects on bone marrow mitotic index and the histology of mice hepatocytes. J Appl Anim Res. 2010;38(2):201–7. https://doi.org/10.1080/09712119.2010.10539511.
55. Özkan L, Egeli U, Tunca B. Investigation of genotoxic effect of Taxol plus radiation on mice bone marrow cells. Teratog Carcinog Mutagen. 2002;22(1):1–11. https://doi.org/10.1002/tcm.1034.
56. Genc S, Cicek B, Yeni Y, Kuzucu M, Hacimuftuoglu A, Bolat I, et al. *Morinda citrifolia* protective effects on paclitaxel-induced testis parenchyma toxicity: an experimental study. Reprod Toxicol. 2024;127:108611. https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2024.108611.
57. Pfizer Inc. [Internet]. Safety data sheet: paclitaxel injection. New York: Pfizer Pfizer Inc.; 2012 [cited 2025 Jun 10]. Available from: https://cdn.pfizer.com/pfizercom/products/material_safety_data/PZ01602.pdf.
58. Barle EL, Winkler GC, Glowienke S, Elhajouji A, Nunic J, Martus HJ. Setting occupational exposure limits for genotoxic substances in the pharmaceutical industry. Toxicol Sci. 2016;151(1):2–9. https://doi.org/10.1093/toxsci/kfw028.
59. Dyrektywa Parlamentu Europejskiego i Rady 2004/37/WE z dnia 29 kwietnia 2004 r. w sprawie ochrony pracowników przed zagrożeniem związanym z narażeniem na działanie czynników rakotwórczych lub mutagenów w miejscu pracy. DzU UE L 158 z 2004 r. z późn. zm., s. 50.
60. Komunikat Komisji. Orientacyjny wykaz niebezpiecznych produktów leczniczych ustanowiony zgodnie z art. 18a dyrek-

tywy 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, mutagenów lub substancji reprotoksycznych podczas pracy (C/2025/1150). DzU UE, seria C z 2025 r.
61. Sessink PJM, Connor TH, Jorgenson J, Tyler TG. Reduction in surface contamination with antineoplastic drugs in 22 hospital pharmacies in the US following implementation of a closed-system drug transfer device. J Oncol Pharm Pract. 2011;17:39–48. https://doi.org/10.1177/1078155210361431.
62. Acramel A, Blondeel-Gomes S, Matta C, Narayani S, Madar O, Desmaris R, et al. Reporting environmental contamination results to healthcare workers could play a crucial role in decreasing the risk of occupational exposure to antineoplastic drugs. Front Public Health. 2022;10:989977. https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.989977.
63. Yoshida J, Koda S, Nishida S, Nakano H, Tei G, Kumagai S. Association between occupational exposure and control measures for antineoplastic drugs in a pharmacy of a hospital. Ann Occup Hyg. 2013;57(2):251–60. https://doi.org/10.1093/annhyg/mes061.
64. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z 5 października 2017 r. w sprawie szczegółowego sposobu postępowania z odpadami medycznymi. DzU z 2017 r., poz. 1975.
65. Furtak-Niczyporuk M, Jaroszyński J, Mela A, Staniszewska A, Piotrowska J, Zimmermann A, et al. Odpady cytostatyczne i cytotoksyczne – zasady postępowania w Polsce. Med Pr. 2019;70(3):377–91. https://doi.org/10.13075/mp.5893.00827.

Ten utwór jest dostępny w modelu open access na licencji Creative Commons Uznanie autorstwa 4.0 międzynarodowa / This work is available in Open Access model and licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) – https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/.

Wydawca / Publisher: Instytut Medycyny Pracy im. prof. J. Nofera, Łódź