https://medpr.imp.lodz.pl https://doi.org/10.13075/mp.5893.01741

PRACA PRZEGLĄDOWA

POTENCJALNE RYZYKO DZIAŁANIA RAKOTWÓRCZEGO DAKARBAZYNY U PRACOWNIKÓW OCHRONY ZDROWIA

POTENTIAL CARCINOGENIC RISK OF DACARBAZINE EXPOSURE AMONG HEALTHCARE WORKERS

Małgorzata Kupczewska-Dobecka[1], Konrad Kuszak[2], Joanna Jurewicz[1]

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

[2] Gameta – Klinika Leczenia Niepłodności / Gameta – Infertility Treatment Clinic, Rzgów, Poland

Informacje kluczowe

- Wykryto uszkodzenia DNA w limfocytach pracowników narażonych na dakarbazynę.
- W badaniach na zwierzętach dakarbazyna wykazuje działanie rakotwórcze.
- Narażenie na dakarbazynę może stanowić ryzyko nawet przy niskiej ekspozycji.

Highlights

- Damage to DNA was detected in lymphocytes of workers exposed to dacarbazine.
- Animal studies show dakarbazine has carcinogenic effects.
- Exposure to dakarbazine may pose risk even at low levels.

Streszczenie

Narażenie zawodowe na cytostatyki, w tym dakarbazynę [*5-(3,3-dimethyl-1-triazeno)imidazole-4-carboxamide* – DTIC], od lat stanowi istotny problem bezpieczeństwa pracy w sektorze ochrony zdrowia ze względu na ich właściwości mutagenne i potencjalnie rakotwórcze. W Polsce, według danych Centralnego rejestru danych o narażeniu na substancje chemiczne, ich mieszaniny, czynniki lub procesy technologiczne o działaniu rakotwórczym, mutagennym lub reprotoksycznym, łączna liczba osób narażonych zawodowo na DTIC w 2024 r. wynosiła 6319. Celem pracy jest przegląd i analiza dostępnych danych eksperymentalnych dotyczących właściwości rakotwórczych DTIC, uzyskanych głównie w badaniach na zwierzętach, w kontekście oceny potencjalnego ryzyka zdrowotnego u osób zawodowo narażonych. Przeprowadzono przegląd publikacji w jęz. polskim i angielskim do grudnia 2025 r. z wykorzystaniem baz Scopus, PubMed, Web of Science oraz Google Scholar. Analizie poddano badania eksperymentalne na zwierzętach i raporty instytucji międzynarodowych, w tym Międzynarodowej Agencji Badań nad Rakiem oraz Komisji Europejskiej, a także charakterystyki produktów leczniczych. Dakarbazyna wykazuje właściwości genotoksyczne potwierdzone w badaniach *in vitro* i *in vivo* na zwierzętach. W wybranych badaniach biomonitoringu efektów genotoksycznych u pracowników zawodowo narażonych na cytostatyki opisywano zmiany wskazujące na uszkodzenia materiału genetycznego, jednak dane te są ograniczone. Badania na zwierzętach wskazują na działanie rakotwórcze obejmujące wiele narządów, w tym płuca, gruczoł sutkowy, układ limfatyczny i ośrodkowy układ nerwowy, a także działanie przezłożyskowe. Modele ilościowej oceny ryzyka (np. Holenderski Komitet Ekspertów ds. Bezpieczeństwa Zawodowego) oparte na ekstrapolacji danych toksykologicznych wskazują na zależność pomiędzy poziomem ekspozycji a oszacowanym, modelowym ryzykiem nowotworowym (4×10^{-5} przy stężeniu 0,9 μg/m^3). Dakarbazyna wykazuje potencjał genotoksyczny i rakotwórczy w badaniach eksperymentalnych. Ze względu na brak wyraźnego progu działania genotoksycznego nie można wykluczyć potencjalnego ryzyka zdrowotnego związanego z ekspozycją zawodową. Niezbędne jest stosowanie środków ochrony zbiorowej i indywidualnej, w tym systemów zamkniętych, oraz monitorowanie warunków środowiska pracy. Med Pr Work Health Saf. 2026;77(6)

Słowa kluczowe: dakarbazyna, narażenie zawodowe, personel medyczny, cytostatyki, rakotwórczość, genotoksyczność

Abstract

Occupational exposure to cytostatic drugs, including dacarbazine [5-(3,3-dimethyl-1-triazeno)imidazole-4-carboxamide – DTIC], has long represented a significant occupational safety issue in the healthcare sector due to their mutagenic and potentially carcinogenic properties. In Poland, according to Central Register of Exposure Data on Chemical Substances, the total number of workers occupationally exposed

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.BP.03. Program wieloletni pn. „Poprawa bezpieczeństwa i warunków pracy" VII etap, okres realizacji: lata 2026–2028. „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).

to DTIC in 2024 was 6319. The aim of this study is to review and analyze available experimental data on the carcinogenic properties of DTIC, obtained mainly from animal studies, in the context of assessing potential health risks for occupationally exposed individuals. A literature review was conducted of Polish- and English-language publications up to December 2025, using Scopus, PubMed, Web of Science, and Google Scholar databases. Experimental animal studies, reports from international institutions including International Agency for Research on Cancer and the European Commission, as well as medicinal product characteristics, were analyzed. Dacarbazine demonstrates genotoxic properties confirmed in both *in vitro* and *in vivo* animal studies. In selected biomonitoring studies of genotoxic effects in workers occupationally exposed to cytostatics, changes suggesting DNA damage have been reported; however, the available data are limited. Animal studies indicate carcinogenic effects involving multiple organs, including the lungs, mammary gland, lymphatic system, and central nervous system, as well as transplacental effects. Quantitative risk assessment models (e.g., Dutch Expert Committee on Occupational Standards), based on toxicological extrapolation, indicate a relationship between exposure level and estimated model-based cancer risk (4×10^{-5} at an exposure concentration of 0.9 μg/m³). Dacarbazine demonstrates genotoxic and carcinogenic potential in experimental studies. Due to the absence of a clear threshold for genotoxic effects, potential health risks associated with occupational exposure cannot be excluded. The implementation of collective and personal protective measures, including closed-system drug transfer devices and environmental monitoring of workplace contamination, is essential. Med Pr Work Health Saf. 2026;77(6)

Key words: dacarbazine, occupational exposure, healthcare workers, cytostatics, carcinogenicity, genotoxicity

Autorka do korespondencji / Corresponding author: Małgorzata Kupczewska-Dobecka, Instytut Medycyny Pracy im. prof. dr med. Jerzego Nofera, Zakład Bezpieczeństwa Chemicznego, ul. Świętej Teresy od Dzieciątka Jezus 8, 91-348 Łódź, e-mail: malgorzata.dobecka@imp.lodz.pl
Nadesłano: 14 kwietnia 2026, zatwierdzono: 3 lipca 2026

WSTĘP

Narażenie zawodowe na cytostatyki, w tym dakarbazynę [5-(3,3-dimetylo-1-triazeno)imidazolo-4-karboksyamid, *5-(3,3-dimethyl-1-triazeno)imidazole-4-carboxamide* – DTIC], od lat stanowi istotny problem bezpieczeństwa pracy w sektorze ochrony zdrowia. Dotyczy wielu grup zawodowych, przede wszystkim personelu medycznego, weterynaryjnego, farmaceutycznego i laboratoryjnego, a także pracowników pomocniczych oraz opiekunów pacjentów uczestniczących zarówno w przygotowywaniu i podawaniu cytostatyków, jak i w postępowaniu z odpadami i materiałami skażonymi. Ekspozycja ma charakter przewlekły i może zachodzić drogą skórną, inhalacyjną lub pokarmową podczas wykonywania rutynowych czynności zawodowych.

Substancje czynne leków cytostatycznych charakteryzują się właściwościami rakotwórczymi, mutagennymi i reprotoksycznymi, co wymaga szczególnego podejścia do oceny ryzyka zawodowego oraz wdrażania skutecznych działań prewencyjnych. W Polsce zagadnienie to zyskało na znaczeniu wraz z wprowadzeniem do ustawodawstwa najwyższych dopuszczalnych stężeń (NDS) dla 7 cytostatyków: cyklofosfamidu, metotreksatu, cisplatyny, hydroksymocznika, fluorouracylu, etopozydu oraz doksorubicyny i jej chlorowodorku [1].

Wprowadzenie NDS wymusiło na pracodawcach systematyczną ocenę i kontrolę narażenia pracowników. Wdrożono procedury monitoringu ekspozycji, szkolenia BHP i audyty bezpieczeństwa pracy. Ponadto umożliwiło to prowadzenie działań kontrolnych i wspierało badania naukowe dotyczące bezpieczeństwa pracy z cytostatykami. Podjęcie w 2013 r. systematycznych prac nad oceną narażenia zawodowego na cytostatyki i nad wyznaczaniem wartości dopuszczalnych miało fundamentalne znaczenie dla poprawy warunków pracy w ochronie zdrowia. Działania te przyczyniły się do rozwoju i modernizacji infrastruktury technicznej, w tym upowszechnienia stosowania komór laminarnych, zamkniętych systemów transferu leków oraz pomieszczeń przeznaczonych do przygotowywania cytostatyków. Równolegle wdrożono bardziej rygorystyczne procedury organizacyjne, zwiększono dostępność środków ochrony indywidualnej i wzmocniono systemy kontroli ryzyka, co wymiernie przełożyło się na poprawę bezpieczeństwa pracy personelu narażonego na działanie tych substancji.

Z badań ankietowych personelu medycznego wynika, że >90% osób deklarowało stosowanie środków ochrony indywidualnej podczas pracy z cytostatykami, co wskazuje na wzrost świadomości i praktycznych działań ograniczających narażenie zawodowe po uregulowaniu kwestii bezpieczeństwa pracy [2].

Analiza danych z Centralnego rejestru danych o narażeniu na substancje chemiczne, ich mieszaniny, czynniki lub procesy technologiczne o działaniu rakotwórczym, mutagennym lub reprotoksycznym (CRCR) za lata 2018–2021 [3,4] wskazuje, że cytostatyki stanowią istotną grupę czynników rakotwórczych i mutagennych w środowisku pracy w Polsce, szczególnie wśród kobiet. W 2021 r. liczba kobiet narażonych na 3 główne cytostatyki, dla których ustalono NDS, tj. cyklofosfamid, cisplatynę i etopozyd, wynosiła, odpowiednio 5,7 tys., 5,7 tys. i 5,2 tys. Ponadto w 2021 r. zgłoszono 16 innych cytostatyków, na które było narażonych >2 tys. kobiet, w tym DTIC.

Dane te podkreślają skalę narażenia zawodowego i uzasadniają konieczność systematycznej oceny ry-

zyka oraz wdrażania skutecznych procedur ochronnych. W Polsce, według danych CRCR, łączna liczba osób narażonych zawodowo na DTIC w 2024 r. wynosiła 6319 w 76 zakładach pracy, w tym 5677 kobiet, z czego 2463 w wieku <45 lat [3,4].

Zasadniczym elementem poprawy bezpieczeństwa pracy pozostaje podnoszenie świadomości personelu medycznego w zakresie zagrożeń wynikających z narażenia na cytostatyki. Zrozumienie mechanizmów toksycznego działania, dróg narażenia i znaczenia przestrzegania procedur bezpieczeństwa stanowi warunek skutecznej prewencji. Doświadczenia ostatnich lat pokazują, że trwała poprawa bezpieczeństwa pracy wymaga długofalowych działań edukacyjnych, organizacyjnych i regulacyjnych, a zmiany w praktyce zawodowej zachodzą stopniowo oraz wymagają konsekwentnego wdrażania standardów ochrony. W dalszej perspektywie konieczne jest rozszerzenie oceny narażenia zawodowego o pojawiające się nowe substancje cytostatyczne i metody ich oznaczania. Jednocześnie należy uwzględnić ekspozycję pośrednią wynikającą ze skażenia powierzchni roboczych jako równoległy element oceny narażenia. Monitorowanie skażenia powierzchni jest szczególnie istotne, ponieważ cytostatyki często pozostają na nich w formie aktywnej przez dłuższy czas i prowadzą do przewlekłego, powtarzanego kontaktu poprzez skórę i przenoszenie do ust.

Celem niniejszego opracowania jest przegląd i analiza dostępnych danych doświadczalnych dotyczących właściwości rakotwórczych DTIC, uzyskanych głównie w badaniach na zwierzętach, w celu oceny potencjalnego ryzyka rakotwórczego u ludzi. Substancja została wybrana ze względu na jej powszechne zastosowanie w terapii nowotworów oraz udokumentowany potencjał rakotwórczy i mutagenny w modelach zwierzęcych. Analiza ma na celu ocenę zagrożeń zdrowotnych dla personelu narażonego zawodowo poprzez odniesienie wyników badań na zwierzętach do warunków narażenia w środowisku pracy, a także wskazanie ich znaczenia dla oceny ryzyka i planowania działań prewencyjnych.

METODY PRZEGLĄDU

Przegląd przeprowadzono w celu zidentyfikowania ryzyka związanego z działaniem rakotwórczym DTIC u pracowników ochrony zdrowia. Analizie poddano publikacje źródłowe oraz artykuły opublikowane w jęz. polskim i angielskim w recenzowanych czasopismach naukowych, obejmujące cały dostępny okres publikacji do grudnia 2025 r. Uwzględniono również raporty i dokumenty instytucjonalne, w szczególności wytyczne Komisji Europejskiej (KE), raporty Międzynarodowej Agencji Badań nad Rakiem (International Agency for Research on Cancer) i Narodowego Programu Zdrowia USA dotyczące niebezpiecznych produktów leczniczych oraz opinie ekspertów. W przeglądzie wykorzystano także dane z baz dotyczących właściwości rakotwórczych substancji chemicznych, w tym wyniki badań na zwierzętach, a także informacje zawarte w dokumentach opracowywanych przez podmiot wnioskujący o dopuszczenie leku do obrotu (charakterystyka produktu leczniczego).

Wyszukiwanie literatury przeprowadzono w 4 bazach danych: Scopus, PubMed, Web of Science i Google Scholar. Jego strategia opierała się na zastosowaniu następujących kombinacji złożonych ze słów kluczowych oraz operatorów logicznych w jęz. angielskim: „dacarbazine", „occupational exposure", „healthcare workers", „medical staff exposure", „carcinogenicity", „genotoxicity", „mutagenicity" i „DNA damage". Dodatkowo analizowano piśmiennictwo publikacji spełniających kryteria włączenia w celu identyfikacji innych potencjalnie istotnych źródeł oraz przeanalizowano informacje pochodzące z CRCR [3,4].

WYNIKI PRZEGLĄDU

Charakterystyka dakarbazyny

Dakarbazyna jest syntetycznym cytostatykiem z grupy triazenów, od wielu dekad stosowanym w chemioterapii nowotworów złośliwych, w szczególności czerniaka i chłoniaka Hodgkina, u ludzi, a także w weterynarii u psów z nawrotowym chłoniakiem [5–8]. Dakarbazyna występuje w postaci białego, krystalicznego proszku, słabo rozpuszczalnego w wodzie (4,22 g/l w temp. 25°C), łatwo ulega utlenianiu, ale pozostaje stabilna w roztworach obojętnych przy braku światła. Jest wyjątkowo światłoczuła, szybko ulega rozkładowi chemicznemu z wytworzeniem 4-diazoimidazolo-5-karboksamidu [5–7,9]. Prężność par DTIC wynosi $<0{,}001 \times 10^{-5}$ hPa, a obliczone stężenia równowagowe w powietrzu są <0,07 mg/m^3 w temp. 20°C i 40°C [10].

Mechanizm działania DTIC polega na pośredniej alkilacji DNA, która następuje po bioaktywacji metabolicznej w wątrobie i prowadzi do powstawania reaktywnych metabolitów zdolnych do uszkadzania materiału genetycznego komórek. Te właściwości, będące podstawą skuteczności terapeutycznej leku, równocześnie stanowią fundament potencjalnego działania rakotwórczego, mutagennego i reprotoksycznego, co ma istotne znaczenie w kontekście oceny narażenia zawodowego [11–13].

Chociaż w przypadku DTIC, podobnie jak innych cytostatyków, nie ustalono zharmonizowanej klasyfikacji w Unii Europejskiej pod względem stwarzanych zagrożeń, zgodnie z rozporządzeniem (WE) nr 1272/2008 w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin [14], to dostawcy w łańcuchu dostaw klasyfikują ją jako substancję mutagenną i rakotwórczą kategorii 1B, wskazując na udokumentowane działanie w badaniach na zwierzętach i podejrzenie podobnego efektu u ludzi [15]. Dakarbazyna znajduje się w Załączniku 1 orientacyjnego wykazu niebezpiecznych produktów leczniczych (*hazardous medicinal product*) KE jako substancja o właściwościach mutagennych i rakotwórczych [16]. Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem zaklasyfikowała DTIC do grupy substancji o ograniczonych dowodach rakotwórczości u ludzi, wskazując jednocześnie na wystarczające dowody rakotwórczości u zwierząt doświadczalnych [17,18].

Mutagenność i genotoksyczność

Dakarbazyna jest cytostatykiem o działaniu metylującym i o udokumentowanym potencjale genotoksycznym [6,7,11,19–23]. Właściwości te znajdują potwierdzenie w badaniach środowiska pracy, obejmujących pielęgniarki rutynowo podające leki przeciwnowotworowe, w tym DTIC. Ocena genotoksyczności wykazała, że DTIC powoduje uszkodzenia DNA w limfocytach, co zaobserwowano w teście kometowym. W grupie narażonej stwierdzono istotnie większy poziom uszkodzeń w porównaniu z grupą kontrolną (mediana długości ogona: 8,5 μm vs. 5,1 μm, p = 0,004) [24]. Wyniki te sugerują, że personel medyczny może być narażony na działanie genotoksyczne DTIC podczas wykonywania rutynowych obowiązków zawodowych.

Efekty genotoksyczne DTIC wykazano w licznych systemach testowych, obejmujących mikroorganizmy, drożdże, owady i komórki ssaków, zarówno *in vitro*, jak i *in vivo* [18,21,25–31]. W testach bakteryjnych obserwowano indukcję mutacji genowych w zakresie stężeń 12,5–2000 μg/płytkę, natomiast w badaniach na komórkach ssaków stwierdzono uszkodzenia DNA już przy stężeniu 0,1 mmol/l (fibroblasty mysie). W badaniach *in vivo* na zwierzętach DTIC zwiększała częstość aberracji chromosomowych w szpiku kostnym i powodowała uszkodzenia DNA w różnych tkankach. Efekty te obserwowano po jednorazowym i powtarzanym narażeniu, co wskazuje na trwały charakter zmian genetycznych.

W badaniach *in vivo* na myszach obserwowano genotoksyczność i cytotoksyczność w komórkach rozrodczych (prowadzące do zmian w ich strukturze) w zakresie dawek 5–100 mg/kg. Dakarbazyna wykazuje również silny potencjał genotoksyczny w limfocytach ludzkich *in vitro* i powoduje uszkodzenia DNA w ludzkich hepatocytach HepG2 przy stężeniu 5 μg/ml. Stwierdzono istotny wzrost częstości mikrojąder oraz różnego rodzaju aberracji chromosomowych, najczęściej przerw, a rzadziej pierścieni i chromosomów dicentrycznych. Analiza wskaźnika podziałów jądrowych wykazała znaczące statystycznie ($p < 0{,}001$) opóźnienie cyklu komórkowego przy stężeniach >0,1 μg/ml. Przy wyższych stężeniach (0,5–2,0 μg/ml) zaobserwowano liczne komórki wykazujące cechy martwicy oraz apoptozy. W tabeli 1 zestawiono wyniki badań mutagenności DTIC w różnych układach testowych [21–23,25,26,28,30,32–40].

Rakotwórczość u ludzi

Dane dotyczące rakotwórczości DTIC u ludzi są ograniczone i pochodzą głównie z obserwacji klinicznych pacjentów leczonych tym lekiem w skojarzeniu z innymi cytostatykami oraz z analiz dotyczących występowania wtórnych nowotworów po chemioterapii. W wielu przypadkach nie jest możliwe jednoznaczne przypisanie obserwowanego efektu rakotwórczego wyłącznie DTIC ze względu na jednoczesne stosowanie innych leków przeciwnowotworowych o udokumentowanym potencjale genotoksycznym [17,18,41–43].

U pacjentów leczonych wg schematów zawierających DTIC opisywano przypadki wtórnych nowotworów układu krwiotwórczego, w tym białaczek i zespołów mielodysplastycznych. W kohorcie 10 472 pacjentów obserwowanych średnio przez 7,1 roku stwierdzono 122 przypadki białaczki i 438 nowotworów litych. Względne ryzyko białaczki po chemioterapii DTIC, jako składnika schematu ABVD (A – *adriamycin*, B – *bleomycin*, V – *vinblastine*, D – *dacarbazine*), było podwyższone i wynosiło 1,5 (95% CI: 0,7–3,4) w porównaniu z brakiem chemioterapii, ale nie było istotne statystycznie. Mechanizm tych zmian wiązany jest z trwałym uszkodzeniem DNA komórek macierzystych szpiku kostnego [44].

W literaturze opisano przypadek wystąpienia ostrej białaczki szpikowej u pacjenta leczonego DTIC z powodu czerniaka. Zdarzenie to stanowi przykład wtórnego nowotworu złośliwego będącego wynikiem genotoksycznego działania chemioterapii. Opisano kluczowe aspekty mechanizmu rakotwórczego działania DTIC, obejmujące alkilację DNA i jej właściwości mutagenne. Wskazano, że jeśli addukt O^6-metyloguaniny (O6-MeG) nie zostanie naprawiony przed replikacją DNA, może wykazywać błędne kodowanie, prowadząc do utrwalenia mutacji i uszkodzeń chromosomowych. Podkreślono

Tabela 1. Wyniki badań mutagenności i genotoksyczności dakarbazyny [5-(3,3-dimetylo-1-triazeno)imidazolo-4-karboksyamid – DTIC] w różnych układach testowych na podstawie przeglądu dostępnej literatury światowej do 2025 r.
Table 1. Results of mutagenicity and genotoxicity studies of dacarbazine [5-(3,3-dimethyl-1-triazeno)imidazole-4-carboxamide – DTIC] in various test systems based on a review of the available global literature up to 2025

Typ testu Type of test	Układ testowy Test system	Droga podania Route of administration	Dawka i czas Dose and exposure duration	Rodzaj mutacji oraz efekt genotoksyczny/cytotoksyczny Type of mutation or genotoxic/cytotoxic effect	Piśmiennictwo Reference
Badania *in vitro* / *In vitro* studies					
test Amesa – mutacje u mikroorganizmów (z aktywacją metaboliczną i bez niej) / / Ames test – gene mutations in microorganisms (with and without metabolic activation)	*Salmonella typhimurium* (his G46, TA92), *Escherichia coli* B (WP2, WP2s, TM6, TM9), *Escherichia coli* K-12 (AB1157, TM1278, A16-1, P305)	–	12,5–2000 µg/płytkę, czas inkubacji: 48–72 godz. / / 12.5–2000 µg/plate, incubation time: 48–72 h	indukcja mutacji powrotnych; DTIC była mutagenna z aktywacją metaboliczną i bez niej / induction of reverse mutations; DTIC was mutagenic with and without metabolic activation	30
test Amesa – mutacje u mikroorganizmów (z aktywacją metaboliczną i bez aktywacji) / / Ames test – gene mutations in microorganisms (with and without metabolic activation)	*Salmonella typhimurium* (TA-1535, TA-1537, TA-1538, TA-98)	–	10^8/2,0 ml agaru miękkiego / / 10^8/2.0 ml of soft agar	brak mutagenności / no mutagenicity observed	28
test naprawy DNA (pozaplanowa synteza DNA) / DNA repair test (unscheduled DNA synthesis)	*Escherichia coli*	–	600 pg/płytkę / 600 pg/plate	indukcja pozaplanowej syntezy DNA / induction of unscheduled DNA synthesis	26
test rekombinacji genetycznej (indukcja mitotycznej SCE) / / genetic recombination test (induction of mitotic SCE)	*Saccharomyces cerevisiae*	–	500 mg/l	istotny wzrost częstości konwersji genów i rekombinacji mitotycznej / significant increase in gene conversion frequency and mitotic recombination	32
test mutacji genowych w komórkach ssaków – test chłoniaka mysiego (z aktywacją metaboliczną i bez aktywacji) / / mammalian cell gene mutation test – mouse lymphoma assay (with and without metabolic activation)	linia komórkowa chłoniaka mysiego L5178Y (heterozygotyczna pod względem *locus* kinazy tymidynowej TK+/–) / mouse lymphoma cell line L5178Y (heterozygous at the thymidine kinase *locus*, TK+/–)	–	<9000 µg/ml, 5 godz. / / <9000 µg/ml, 5 h	indukcja mutantów TK–/– opornych na BUdR w obecności frakcji metabolicznej, bez aktywacji – słaba odpowiedź przy najwyższym stężeniu; obserwowano także zmiany w strukturze chromosomów lub ich segregacji (małe delecje lub nondisjunkcje) / induction of BUdR-resistant TK–/– mutants in the presence of metabolic activation, without activation – a weak response was observed only at the highest concentration; structural chromosome alterations or segregation errors were also observed (small deletions or nondisjunction)	28
test mutacji genowych w komórkach somatycznych ssaków / gene mutation test in mammalian somatic cells	mysz (komórki chłoniaka L5178Y, *locus* TK+/–) / mouse (L5178Y lymphoma cells, TK+/– *locus*)	–	75 mg/l	indukcja mutacji genowych (wynik dodatni) / gene mutation induction (positive result)	28

Tabela 1. Wyniki badań mutagenności i genotoksyczności dakarbazyny [5-(3,3-dimetylo-1-triazeno)imidazolo-4-karboksyamid – DTIC] w różnych układach testowych na podstawie przeglądu dostępnej literatury światowej do 2025 r. – cd.
Table 1. Results of mutagenicity and genotoxicity studies of dacarbazine [5-(3,3-dimethyl-1-triazeno)imidazole-4-carboxamide – DTIC] in various test systems based on a review of the available global literature up to 2025 – cont.

Typ testu Type of test	Układ testowy Test system	Droga podania Route of administration	Dawka i czas Dose and exposure duration	Rodzaj mutacji oraz efekt genotoksyczny/cytotoksyczny Type of mutation or genotoxic/cytotoxic effect	Piśmiennictwo Reference
test uszkodzenia DNA / / DNA damage test	mysz (standardowa linia komórkowa fibroblastów L) / / mouse (standard L-cell fibroblast cell line)	–	0,1 mmol/l w ciemności / / 0.1 mmol/l in the dark	metylacja DNA (powstawanie 7-metyloguaniny, adeniny i guaniny); silniejsze hamowanie syntezy DNA niż RNA / / DNA methylation (formation of 7-methylguanine, adenine, and guanine); stronger inhibition of DNA synthesis than RNA synthesis	33
test mutacji genowych (indukcja mutacji w wielu *loci*) / gene mutation test (induction of mutations at multiple *loci*)	CHO	–	400, 600, 800 µg/ml, 16 godz. (odpowiedź widoczna przy ok. 2×10^{-3} M) / / 400, 600, 800 µg/ml,16 h (response observed at approx. 2×10^{-3} M)	słaby, ale istotny efekt mutagenny w *locus* HPRT (oporność na 6-tioguaninę) oraz Drb^R / weak but significant mutagenic effect at the HPRT *locus* (6-thioguanine resistance) and Drb^R	23
test SCE / SCE test	CHO	–	200, 300 µg/ml / 24 godz. / / 200, 300 µg/ml / 24 h	istotny, choć umiarkowany wzrost częstości SCE (ok. 1,6–7-krotny) / significant, though moderate, increase in SCE frequency (approx. 1.6–7-fold)	23
test mutagenezy w locus HPRT (z udziałem frakcji metabolicznej S9) / / HPRT gene mutation assay (with S9 metabolic activation)	komórki ssaków / mammalian cells	–	200–900 µg/ml / 5 godz. / / 200–900 µg/ml / 5 h	znaczący wzrost częstotliwości mutacji oraz akumulacja adduktów O^6-metyloguaniny w DNA / significant increase in mutation frequency and accumulation of O^6-methylguanine DNA adducts	21
test mutacji genowych w komórkach ssaków (z aktywacją metaboliczną i bez aktywacji metabolicznej) / mammalian cell gene mutation test (with and without metabolic activation)	komórki linii V79 z płuc chomika chińskiego / / Chinese hamster lung V79 cells	–	20, 40, 80, 160 i 320 µg/ml, czas ekspozycji 1 godz., czas ekspresji mutacji: 7 dni / / 20, 40, 80, 160 and 320 µg/ml, exposure time: 1 h, mutation expression time: 7 days	indukcja mutantów opornych na 6-tyoguaninę (defekt enzymu HPRT), przy czym DTIC była mutagenna wyłącznie w obecności frakcji S9 / induction of 6-thioguanine–resistant mutants (HPRT enzyme deficiency), with dacarbazine being mutagenic only in the presence of S9 metabolic activation	30
test kometowy / comet assay	ludzkie komórki linii HepG2 / / HepG2 cell line	–	5 µg/ml	genotoksyczność i cytotoksyczność / genotoxicity and cytotoxicity	34
inhibicja syntezy makrocząsteczek / / inhibition of macromolecular synthesis	komórki wątrobiaka Novikoffa – szczur / rat Novikoff hepatoma cells	–	1 mmol/l / 6 godz., ekspozycja w ciemności i w świetle / 1 mmol/l / 6 h, exposure in dark and light conditions	silne zahamowanie syntezy DNA: spadek do 8% (w świetle) lub 12% (w ciemności) poziomu kontrolnego; hamowanie syntezy RNA i białek / strong inhibition of DNA synthesis: reduction to 8% (light) or 12% (dark) of control levels; inhibition of RNA and protein synthesis	35

test CA, test CBMN oraz analiza kinetyki podziałów jądrowych / / CA assay, CBMN assay, and nuclear division kinetics	ludzkie limfocyty (hodowla komórkowa) / human lymphocyte culture	–	0,001–2,0 µg/ml; 24 godz., 48 godz. oraz 72 godz. / / 0.001–2.0 µg/ml; 24 h, 48 h, and 72 h	wzrost częstości aberracji chromosomowych (przerwy, pęknięcia, pierścienie, dicentryki) i mikrojąder, opóźnienie cyklu komórkowego (spadek wskaźnika NDI), indukcja nekrozy i apoptozy / significant increase in chromosomal aberrations (gaps, breaks, rings, dicentrics) and micronucleus frequency, cell cycle delay (significant decrease in NDI), induction of necrosis and apoptosis	40
Badania i*n vivo* / *In vivo* studies					
test mutagenności u owadów / / insect mutagenicity test	*Drosophila melanogaster*	*p.o.*	500 µmol/l / 3 dni / / 500 µmol/l / 3 days	zmiany liczby i struktury chromosomów / changes in chromosome number and structure	36
test uszkodzenia DNA / / DNA damage test	szczur / rat	*i.p.*	6 mg/kg	powstawanie adduktów DNA (O^6-metyloguaniny) / / formation of DNA adducts (O^6-methylguanine)	37
inhibicja syntezy DNA / / inhibition of DNA synthesis	szczur / rat	*i.p.*	125 mg/kg	odwracalne zahamowanie syntezy DNA; martwica tkanek / / reversible inhibition of DNA synthesis; tissue necrosis	22
inhibicja syntezy DNA / / inhibition of DNA synthesis	szczur / rat	*i.p.*	1 mmol/l	hamowanie syntezy DNA / inhibition of DNA synthesis	35
test mikrojądrowy / / micronucleus test	mysz (samce, szczep ddY) / / mouse (male, ddY strain)	*i.p.*	112,5, 225, 450 mg/kg, 2 podania w odstępie 24 godz. / 112.5, 225, 450 mg/kg, 2 administrations at 24 h intervals	silna indukcja mikrojąder (klastogenność); dla najniższej dawki 112,5 mg/kg wynik wyniósł 3,22%, dla dawki 225 mg/kg – 4,04%, dla dawki 450 mg/kg – 3,22% MNPCE (przy 0,14% w kontroli) / strong induction of micronuclei (clastogenicity); at the lowest dose of 112.5 mg/kg, the result was 3.22%; at 225 mg/kg – 4.04%; and at 450 mg/kg – 3.22% MNPCE (vs. 0.14% in control)	38
analiza cytogenetyczna / / cytogenetic analysis	mysz, szpik kostny / mouse, bone marrow	*i.p.*	0,27, 0,44, 0,60 mg / 30 g mc.; 2 razy dziennie; 24, 48 i 72 godz.; dawka: 0,27 ≈ 9 mg/kg / / 0.27, 0.44, 0.60 mg / 30 g body weight; twice daily; 24, 48 and 72 h; dose: 0.27 ≈ 9 mg/kg	działanie mitodepresyjne (trzykrotne obniżenie indeksu mitotycznego); aberracje chromosomowe, głównie w postaci luk i pęknięć chromatyd; częstość tych zmian była proporcjonalna do dawki oraz czasu trwania ekspozycji / / mitodepressive effect (threefold reduction in the mitotic index), chromosomal aberrations, mainly in the form of chromatid gaps and breaks; the frequency of these changes was dose- and exposure time-dependent	25
genotoksyczność i cytotoksyczność w jądrach / genotoxicity and cytotoxicity in germ cells	mysz (Swiss albino) / mouse (Swiss albino)	*i.p.*	5–100 mg/kg / 5 dni / / 5–100 mg/kg / 5 days	genotoksyczność i cytotoksyczność w jądrach (zmiany w DNA i strukturze komórek rozrodczych, które prowadzą do zaburzeń funkcji jąder i spermatogenezy) / genotoxicity and cytotoxicity in germ cells (changes in DNA and cellular structure leading to impaired testicular function and spermatogenesis)	39

BUdR – bromodeoksyurydyna / bromodeoxyuridine, CA – aberracje chromosomowe / chromosomal aberrations, CBMN – test mikrojądrowy z blokadą cytokinezy / cytokinesis-block micronucleus assay, CHO – komórki jajnika chomika chińskiego / Chinese hamster ovary cells, Drb^R – oporność komórek na inhibitor transkrypcji DRB (5,6-dichloro-1-β-D-rybofuranozylobenzimidazol) / cellular resistance to the transcription inhibitor DRB (5,6-dichloro-1-β-D-ribofuranosylbenzimidazole), HPRT – fosforybozylotransferaza hipoksantynowo-guaninowa / hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase, *i.p.* – podanie dootrzewnowe / intraperitoneal, mc. – masa ciała / body weight, MNPCE – mikrojądrzaste polichromatyczne erytrocyty / micronucleated polychromatic erythrocytes, *p.o.* – *per os* – podanie doustne / oral administration, NDI – wskaźnik podziałów jądrowych / nuclear division index, S9 – frakcja metaboliczna mikrosomalna wątrobowa / liver microsomal metabolic fraction, SCE – wymiana chromatyd siostrzanych / sister chromatid exchange, TK+/– – linia komórkowa heterozygotyczna dla kinazy tymidynowej / thymidine kinase heterozygous cell line.

również długofalowe ryzyko wynikające z silnego działania klastogennego (wywołującego pęknięcia chromosomów), które może skutkować transformacją nowotworową zdrowych komórek, ujawniającą się nawet długo po zakończeniu terapii [40].

Rakotwórczość u zwierząt

Rakotwórczość DTIC była przedmiotem licznych badań eksperymentalnych prowadzonych na gryzoniach. Wynika ona z metabolizmu DTIC w wątrobie, gdzie pod wpływem enzymów cytochromu P450 powstaje reaktywny jon metylodiazoniowy. Metabolit ten odpowiada za alkilację DNA (szczególnie w pozycji O^6 guaniny), co prowadzi do błędów w zapisie genetycznym i rozwoju procesów nowotworowych. Badania potwierdziły, że w tkankach zwierząt po podaniu DTIC jest wykrywalna N7-metyloguanina (N7-MeG), co stanowi bezpośredni dowód na alkilację kwasów nukleinowych. Metabolity powodują bezpośrednie uszkodzenia nici DNA i powstawanie mikrojąder. Indukowana jest wymiana chromatyd siostrzanych i aberracje chromosomowe. Dakarbazyna wpływa negatywnie na naturalne procesy naprawy DNA w komórce. Działanie to nie jest swoiste dla żadnej konkretnej fazy cyklu komórkowego, a jego konsekwencją jest silne działanie genotoksyczne, rakotwórcze i mutagenne oraz wywoływanie wad genetycznych [13,18,29,45,46].

W literaturze opisano 4 główne badania dotyczące rakotwórczości DTIC na zwierzętach doświadczalnych [47–50]. Badania obejmowały samce i samice myszy oraz szczury Sprague-Dawley i szczury Buffalo (głównie samice, w niektórych eksperymentach samce i samice). Dakarbazynę podawano drogą dootrzewnową (*intraperitoneal – i.p.*) lub doustną w paszy (*per os – p.o.*) w schematach podania zarówno jednorazowego, jak i powtarzanego, trwającego od kilku tygodni do kilkunastu miesięcy. Liczebność grup badawczych wynosiła od kilkunastu do kilkudziesięciu zwierząt, a wiarygodność badań oceniano jako „wysoką" (A) [50] lub „średnią" (B) [47–49].

Uwzględnienie tych 4 badań pozwala na pełną ocenę potencjału rakotwórczego DTIC w modelach zwierzęcych oraz umożliwia analizę zależności dawka–odpowiedź i ryzyka przy przewlekłej ekspozycji w kontrolowanych warunkach eksperymentalnych. Badania Beala [50] rozszerzają wcześniejsze obserwacje [11], które – mimo że pochodzą z wcześniejszego eksperymentu – pozostają istotne jako pierwotne źródło obserwacji i mechanistycznych wskazań dotyczących działania alkilującego DTIC. W tabeli 2 przedstawiono dane doświadczalne dotyczące rakotwórczości DTIC u zwierząt [9,11,47–51]. Dane zachowują maksymalny poziom szczegółowości (lokalizacja i typ nowotworu, częstość, dawki oraz droga podania).

W badaniach rakotwórczości na gryzoniach wykazano zwiększoną częstość występowania nowotworów po długotrwałym podawaniu DTIC, drogą zarówno doustną, jak i pozajelitową [47–50,52]. Jak przedstawiono w tabeli 2, DTIC indukuje nowotwory w wielu lokalizacjach u myszy i szczurów obu płci, przy czym u myszy dominują nowotwory płuc, śledziony i układu limfatycznego, natomiast u szczurów – gruczołu sutkowego, grasicy oraz macicy, a częstość i różnorodność zmian wzrasta wraz z dawką i czasem narażenia.

Odnotowano także występowanie guzów ependymy mózgu (*ependymoma*) i innych nowotworów ośrodkowego układu nerwowego. Źródła wskazują na szczególne zagrożenie rakotwórczością dla potomstwa – DTIC cechuje się zdolnością wywoływania nowotworów drogą przezłożyskową. Podawanie substancji I.P. w pojedynczej dawce 25 mg/kg mc., 50 mg/kg mc. lub 100 mg/kg mc. ciężarnym samicom szczurów szczepu BD IX (N = 8) prowadziło do rozwoju nowotworów mózgu (nerwiaków, chłoniaków i gruczolakoraków) u ich potomstwa [52].

Wyniki badań wskazują na wyraźną zależność pomiędzy dawką a częstością występowania nowotworów. Działanie rakotwórcze obserwowano już przy poziomach niepowodujących wyraźnej toksyczności ogólnej, co potwierdza brak progu bezpiecznego narażenia.

Podsumowanie dowodów rakotwórczości i wartości krytyczne istotne dla oceny narażenia zawodowego

Zgromadzone dane jednoznacznie wskazują, że DTIC jest substancją o silnym działaniu rakotwórczym. Dla oceny ryzyka zawodowego istotne są zarówno jakościowe dowody działania, jak i wartości krytyczne określone w badaniach doświadczalnych i analizach ryzyka. Dane te stanowią podstawę wyznaczania wartości odniesienia wykorzystywanych przy ustalaniu NDS w środowisku pracy. Kluczowym elementem oceny ryzyka jest ilościowe oszacowanie prawdopodobieństwa wystąpienia nowotworów. Takie podejście, stosowane m.in. przez instytucje zajmujące się oceną ryzyka chemicznego, opiera się na modelu bezprogowym dla substancji genotoksycznych i rakotwórczych. W jego ramach stosuje się ilościowe estymacje ryzyka, w tym tzw. jednostkowe ryzyko (*unit risk* – UR), które określa prawdopodobieństwo powstania nowotworu w populacji narażonej przez całe życie na daną substancję przy określonym poziomie ekspozycji. Szacunki te bazują na danych z badań na zwie-

Tabela 2. Nowotwory indukowane przez dakarbazynę [5-(3,3-dimetylo-1-triazeno)imidazolo-4-karboksyamid – DTIC] w badaniach doświadczalnych na zwierzętach (mysz, szczur) w literaturze światowej po podaniu dootrzewnowym oraz z paszą – zestawienie dawek, schematów narażenia, lokalizacji nowotworów oraz wiarygodności badań
Table 2. Tumors induced by dacarbazine [5-(3,3-dimethyl-1-triazeno)imidazole-4-carboxamide – DTIC] in experimental animal studies (mouse, rat) in the global literature following intraperitoneal and with a diet administration – summary of doses, exposure regimens, tumor sites, and study reliability

Gatunek i płeć Species and sex	Dawka Dose	Schemat i czas narażenia Exposure regimen and duration	Nowotwory Tumors		p	Ocena wiarygodności badania Study reliability asssessment	Piśmiennictwo References
			częstość incidence	n			
Droga podania – *i.p.* / Route of exposure – *i.p.*							
mysz SW / SW mouse, ♀ (N = 14)	4,56 mg/kg mc. / / 4.56 mg/kg bw	26 tyg. podania, 61 tyg. obserwacji / 26 weeks of administration, 61 weeks of observation				B	47,51
płuca: liczne typy nowotworów / lungs: multiple tumour types			12/14 vs. 20/154		≤0,0005 / ≤0.0005		
wiele lokalizacji: guz złośliwy / multiple sites: tumour malignant			11/14 vs. 29/154				
śledziona: naczyniakomięsak krwionośny / / spleen: hemangiosarcoma			1/14 vs. 0/154				
macica: gruczolakorak / uterus: adenocarcinoma			4/14 vs. 0/154				
mysz SW / SW mouse, ♂ (N = 30)	3,56 mg/kg mc. / / 3.56 mg/kg bw	26 tyg. podania, 78 tyg. obserwacji / 26 weeks of administration, 78 weeks of observation					
płuca: liczne typy nowotworów / lung: multiple tumour types			14/30 vs. 9/101				
śledziona: liczne typy nowotworów / spleen: multiple tumour types			7/30 vs. 0/101				
wątroba: różne typy nowotworów / liver: multiple tumour types			1/30 vs. 2/101				
białaczka limfatyczna: liczne miejsca / leukaemia-lymphatic: multiple sites			3/30 vs. 0/101				
chłoniakomięsak / lymphosarcoma			3/30 vs. 2/101				
nowotwory złośliwe (ogółem) / malignant tumours (all sites)			20/30 vs. 19/101				
szczur SD / SD rat, ♂♀ (N = 25/płeć) / ♂♀ (N = 25/sex)	50–100 mg/kg mc. / / 50–100 mg/kg bw	3×/tydz., 6 mies.; obserwacja: 12 mies. / / 3×/week, 6 months; observation: 12 months				B	9,48,49
chłoniaki / lymphomas			♂ 18/34, ♀ 12/22		<0,001 / <0.001		
guzy nerek / renal tumours			♂ 4/34		<0,001 / <0.001		
raki sutka / breast carcinomas			♀16/22		0,001 / 0.001		

Tabela 2. Nowotwory indukowane przez dakarbazynę [5-(3,3-dimetylo-1-triazeno)imidazolo-4-karboksyamid – DTIC] w badaniach doświadczalnych na zwierzętach (mysz, szczur) w literaturze światowej po podaniu dootrzewnowym oraz z paszą – zestawienie dawek, schematów narażenia, lokalizacji nowotworów oraz wiarygodności badań – cd.
Table 2. Tumors induced by dacarbazine [5-(3,3-dimethyl-1-triazeno)imidazole-4-carboxamide – DTIC] in experimental animal studies (mouse, rat) in the global literature following intraperitoneal and with a diet administration – summary of doses, exposure regimens, tumor sites, and study reliability – cont.

Gatunek i płeć Species and sex	Dawka Dose	Schemat i czas narażenia Exposure regimen and duration	Nowotwory Tumors		p	Ocena wiarygodności badania Study reliability asssessment	Piśmiennictwo References
			częstość incidence	n			
Droga podania – *i.p.* / Route of exposure – *i.p.* – cd. / cont.							
szczur SD / SD rat, ♂♀ (N = 25/płeć) / ♂♀ (N = 25/sex) – cd. / cont.							
guzy serca / heart tumours			♂ 8/34, ♀ 2/22		0,001 / 0.001		
mysz SW / SW mouse, ♂♀ (N = 25/płeć)[a] / ♂♀ (N = 25/sex)[a]	25–50 mg/kg mc. / / 25–50 mg/kg bw	3×/tydz., 6 mies. / / 3×/week, 6 months					
guzy płuc / lung tumours			♂ 21/41, ♀ 16/19		<0,001 / <0.001		
chłoniaki / lymphomas			♂ 15/41		<0,001 / <0.001		
guzy śledziony / splenic tumours			♂ 10/41		<0,001 / <0.001		
guzy macicy / uterine tumours			♀ 5/19		<0,001 / <0.001		
szczur SD / SD rat, ♀ (N = 16)	333 mg/kg mc. (100 mg/zwierzę) / / 333 mg/kg bw (100 mg/animal)	pojedyncza dawka / / single dose				A	50
gruczolakorak sutka / mammary adenocarcinoma				1			
gruczolakowłókniaki sutka / mammary adenofibroma				7			
ependymoblastoma / ependymoblastoma				1			
gruczolak kory nadnerczy / adrenal cortical adenoma				1			
szczur SD / SD rat, ♀ (N = 16)	833 mg/kg mc. (250 mg/zwierzę) / / 833 mg/kg bw (250 mg/animal)	pojedyncza dawka / / single dose				A	50
gruczolakoraki sutka / mammary adenocarcinoma				5			
gruczolakowłókniaki sutka / mammary adenofibroma				4			
chłoniaki śledziony / splenic lymphosarcoma				2			
mięśniakomięsak macicy / leiomyosarcoma of the uterus				1			
gruczolakorak zarodkowy / ependymoblastoma				1			

szczur SD / SD rat, ♀ (N = 16)	1333 mg/kg mc. (400 mg/zwierzę) / / 1333 mg/kg bw (400 mg/animal)	pojedyncza dawka / / single dose			A	50
gruczolakoraki sutka / mammary adenocarcinoma				11		
gruczolakowłókniaki sutka / mammary adenofibroma				5		
chłoniaki grasicy / thymic lymphosarcoma				7		
chłoniaki śledziony / splenic lymphosarcoma				9		
mięśniakomięsaki macicy / leiomyosarcoma of the uterus				2		
ependymoma mózgu / cerebral ependymoma				1		
szczur SD / SD rat, ♀ (N = 20)	8,3 mg/kg mc. (2,5 mg/zwierzę) / / 8.3 mg/kg bw (2.5 mg/animal)	3×/tydz., 12 tyg. / / 3×/week, 12 weeks			A	50
gruczolakowłókniaki sutka / mammary adenofibroma				6		
chłoniak śledziony / splenic lymphosarcoma				1		
mięśniakomięsaki macicy / leiomyosarcoma of the uterus				7		
ependymoma mózgu / cerebral ependymoma				1		
gruczolakoraki oskrzelopochodne / bronchogenic adenocarcinomas				2		
gruczolakorak kory nerki / kidney cortical adenocarcinoma				1		
Droga podania – *p.o.* / Route of exposure – *p.o.*						
szczur SD / SD rat, ♀ (N = 16)	3,83 mg/kg mc./ dzień / 3.83 mg/kg bw/day	46 tyg., 60 tyg. obserwacji / / 46 weeks, 60 weeks of observation			B	50,51
gruczolakowłókniak sutka / mammary gland adenofibroma			12/16 vs. 4/28	≤0,0005 / ≤0.0005		
chłoniakomięsak grasicy / thymus lymphosarcoma			3/16 vs. 0/28	≤0,011 / ≤0.011		
mięśniakomięsak macicy / uterus leiomyosarcoma			2/16 vs. 0/28	≤0,04 / ≤0.04		
szczur SD / SD rat, ♂♀ (N = 16)[b]	dawka skumulowana: 974 mg/zwierzę / / cumulative dose: 974 mg/animal	14 tyg. ekspozycji, 18 tyg. obserwacji / / 14 weeks of exposure, 18 weeks of observation			A	50
gruczolakoraki gruczołu sutkowego / mammary adenocarcinoma				8		
chłoniakomięsaki grasicy / thymic lymphosarcoma				15		
chłoniakomięsaki śledziony / splenic lymphosarcoma				5		

Tabela 2. Nowotwory indukowane przez dakarbazynę [5-(3,3-dimetylo-1-triazeno)imidazolo-4-karboksyamid – DTIC] w badaniach doświadczalnych na zwierzętach (mysz, szczur) w literaturze światowej po podaniu dootrzewnowym oraz z paszą – zestawienie dawek, schematów narażenia, lokalizacji nowotworów oraz wiarygodności badań – cd.
Table 2. Tumors induced by dacarbazine [5-(3,3-dimethyl-1-triazeno)imidazole-4-carboxamide – DTIC] in experimental animal studies (mouse, rat) in the global literature following intraperitoneal and with a diet administration – summary of doses, exposure regimens, tumor sites, and study reliability – cont.

Gatunek i płeć Species and sex	Dawka Dose	Schemat i czas narażenia Exposure regimen and duration	Nowotwory Tumors		p	Ocena wiarygodności badania Study reliability asssessment	Piśmiennictwo References
			częstość incidence	n			
Droga podania – *p.o.* / Route of exposure – *p.o.* – cd. / cont.							
szczur SD / SD rat, ♀ (N = 24)	dawka skumulowana: 740 mg/zwierzę / / cumulative dose: 740 mg/animal	14 tyg. ekspozycji, 18 tyg. obserwacji / / 14 weeks of exposure, 18 weeks of observation				A	11,50
gruczolakoraki gruczołu sutkowego / mammary adenocarcinoma				24			
chłoniakomięsaki grasicy / thymic lymphosarcoma				24			
chłoniakomięsaki śledziony / splenic lymphosarcoma				21			
ependymoma mózgu / cerebral ependymomas				10			
gruczolakoraki pęcherzyków płucnych / pulmonary alveolar carcinomas				4			
szczur SD / SD rat, ♀ (N = 12)	dawka skumulowana: 608 mg/zwierzę / / cumulative dose: 608 mg/animal	14 tyg. ekspozycji, 18 tyg. obserwacji / / 14 weeks of exposure, 18 weeks of observation				A	50
gruczolakoraki gruczołu sutkowego / mammary adenocarcinoma				6			
chłoniakomięsaki grasicy / thymic lymphosarcoma				5			
chłoniakomięsaki śledziony / splenic lymphosarcoma				3			
szczur SD / SD rat, ♀ (N = 16)	dawka skumulowana: 570 mg/zwierzę / / cumulative dose: 570 mg/animal	46 tyg. ekspozycji, 60 tyg. obserwacji / / 46 week s of exposure, 60 weeks of observation				A	50
gruczolakorak gruczołu sutkowego / mammary adenocarcinoma				1			
gruczolakowłókniaki gruczołu sutkowego / mammary adenofibroma				12			
chłoniakomięsaki grasicy / thymic lymphosarcoma				3			
chłoniakomięsaki śledziony / splenic lymphosarcoma				2			

mięśniakomięsaki (oko, naczynia krwionośne) / / leiomyosarcomas (eye, blood vessel)			2		
szczur SD / SD rat, ♀ (N = 16)	dawka skumulowana: 346 mg/zwierzę / / cumulative dose: 346 mg/animal	10 tyg. ekspozycji, 15 tyg. obserwacji / / 10 weeks of exposure, 15 week s of observation		A	50
gruczolakoraki gruczołu sutkowego / mammary adenocarcinoma			10		
chłoniakomięsak grasicy / thymic lymphosarcoma			1		
szczur Buffalo / Buffalo rat, ♀ (N = 16)	dawka skumulowana: 354 mg/zwierzę / / cumulative dose: 354 mg/animal	11 tyg. ekspozycji, 20 tyg. obserwacji / / 11 weeks of exposure, 20 weeks of observation		A	50
gruczolakoraki sutka / mammary adenocarcinoma			15		
chłoniakomięsaki grasicy / thymic lymphosarcoma			5		

i.p. – podanie dootrzewnowe / intraperitoneal, mc. / bw – masa ciała / body weight, *p.o.* – *per os*, podanie doustne / oral administration, SD – Sprague-Dawley, SW – Swiss Webster, vs. – w porównaniu z grupą kontrolną / compared with the control group.

A – wysoka wiarygodność badania / high study reliability, B – umiarkowana wiarygodność badania (dane z ograniczeniami metodologicznymi) / moderate study reliability (data with methodological limitations).

[a] Dawki połączone do analizy statystycznej / Doses pooled for statistical analysis.

[b] Brak nowotworów w grupie kontrolnej / No tumors in the control group.

rzętach, ekstrapolowanych na ludzi przy użyciu konserwatywnych założeń i współczynników niepewności.

Ze względu na udokumentowany mechanizm genotoksyczny DTIC i brak dowodów na istnienie progu działania rakotwórczego przyjmuje się, że każda ekspozycja wiąże się z niezerowym ryzykiem indukcji nowotworu. Ilościowe modele ryzyka wskazują na możliwość istotnego wzrostu ryzyka nowotworów przy długotrwałym narażeniu zawodowym, nawet przy niskich poziomach ekspozycji.

Holenderski Niezależny Komitet Doradczy (Dutch Expert Committee on Occupational Standards – DECOS) wykorzystał model liniowy do oszacowania ryzyka nowotworowego dla DTIC w miejscu pracy, opierając się na badaniu Beala i wsp. z 1975 r. [50] uznanym za scenariusz „najgorszego przypadku" (*worst-case*) [9]. W badaniu tym szczury Swiss Sprague-Dawley (samce i samice, wiek ok. 4 tygodni) otrzymywały DTIC z paszą przez maks. 18 tygodni. Skumulowane dawki w grupie wysokiej wynosiły 974 mg/samca i 740 mg/samicy. W grupach średnich u samic skumulowane dawki wynosiły odpowiednio: 608 mg/zwierzę (14 tygodni), 346 mg/zwierzę (10 tygodni) i 570 mg/zwierzę (46 tygodni). Nowotwory obserwowano już przy skumulowanych dawkach rzędu 346–354 mg/zwierzę, a wraz ze wzrostem dawki do 570–974 mg/zwierzę zwiększała się zarówno częstość, jak i różnorodność zmian nowotworowych.

Najczęściej stwierdzano guzy gruczołu sutkowego i nowotwory układu limfatycznego (grasicy i śledziony), występujące u obu płci, przy wyraźnie wyższej częstości u samic. Brak nowotworów w grupach kontrolnych potwierdzał związek obserwowanych efektów z ekspozycją na DTIC. Na podstawie tego badania eksperci DECOS oszacowali średnią dawkę odpowiadającą ryzyku nowotworowemu w warunkach całego życia na 0,91 mg/kg mc./dzień oraz współczynnik dodatkowego ryzyka nowotworowego na jednostkę stężenia w powietrzu równy $4{,}5 \times 10^{-2}$ $[mg/m^3]^{-1}$. Zgodnie z tym modelem dodatkowe ryzyko zachorowania na raka w ciągu 40-letniej ekspozycji zawodowej wynosi 4×10^{-3} przy stężeniu 90 $\mu g/m^3$ oraz 4×10^{-5} przy stężeniu 0,9 $\mu g/m^3$. Nie uwzględniono gruczolakomięśniaków sutka w szacowaniu ryzyka, ponieważ uznano je za nieistotne w odniesieniu do ludzi.

Amerykańskie Biuro Oceny Zagrożeń Zdrowia Środowiskowego (Office of Environmental Health Hazard Assessment) [53] również zastosowało modelowanie w celu oszacowania siły działania rakotwórczego DTIC. Wyznaczono współczynnik potencjału rakotwórczego (*cancer slope factor* – CSF), który w praktyce określa liczbowe zwiększenie ryzyka nowotworu przypadające na jednostkę dawki substancji. Jednostka $(mg/kg\ mc. \times dzień)^{-1}$ oznacza, że przy długotrwałym, całożyciowym narażeniu na dawkę 1 mg/kg mc./dzień ryzyko zachorowania na nowotwór wzrasta o wartość odpowiadającą CSF.

W obliczeniach wykorzystano dane z badań Skippera [47] oraz Weisburger i wsp. [48,49], które koncentrowały się na podawaniu DTIC drogą *i.p.* gryzoniom. W badaniu Skippera całkowity czas eksperymentu wynosił 61 tygodni dla samic myszy oraz 78 tygodni dla samców. W obu przypadkach zastosowano 1 dawkę, co ograniczało wiarygodność badania do poziomu B. Wyniki były jednoznacznie pozytywne, wykazując silne działanie kancerogenne DTIC w wielu lokalizacjach. W badaniu dominowały nowotwory płuc (różnorodne histologicznie), zmiany złośliwe o charakterze wielonarządowym oraz nowotwory układów krwiotwórczego i limfatycznego (zwłaszcza u samców) (tabela 2).

Weisburger i wsp. [48,49] przeprowadzili badania rakotwórczości DTIC u szczurów i myszy, którym podawano ją *i.p.* w 3 dawkach odpowiadających, odpowiednio, 0,25-, 0,5- i 1-krotności maksymalnej tolerowanej dawki (*maximum tolerated dose* – MTD), 3 razy w tygodniu przez 6 mies. (25 mg/kg mc., 50 mg/kg mc. lub 100 mg/kg mc.) (tabela 2). W obu badaniach uwzględniono grupy kontrolne nienarażane na DTIC i grupy otrzymujące wyłącznie nośnik. Dla uproszczenia analizy statystycznej wyniki uzyskane dla 2 poziomów dawek połączono. U szczurów narażonych na DTIC dominowały nowotwory układu limfatycznego (chłoniaki), z istotnym udziałem raków sutka u samic, natomiast u myszy – nowotwory płuc (tabela 2). Współczynnik CSF obliczony na podstawie tych badań wynosił 49 $(mg/kg\ mc. \times dzień)^{-1}$. Oszacowany inhalacyjny UR, tj. ryzyko zachorowania na nowotwór przy długotrwałym narażeniu inhalacyjnym na 1 µg substancji w 1 m^3 powietrza, to 0,014 $(\mu g/m^3)^{-1}$.

Działanie rakotwórcze DTIC oceniano w oparciu o dane eksperymentalne pochodzące z długoterminowych badań na zwierzętach, a jego siłę wyrażono ilościowo za pomocą parametru Gold TD_{50}, opracowanego w ramach bazy danych dotyczącej siły działania rakotwórczego (Carcinogenic Potency Database – CPDB) [54]. Wskaźnik ten definiowany jest jako dawka dobowa indukująca nowotwory u 50% badanych zwierząt i stanowi ujednoliconą, literaturową wartość referencyjną, pozwalającą na porównywanie siły działania kancerogennego różnych substancji. W przypadku DTIC analizy CPDB wskazują na zróżnicowany profil działania w zależności od gatunku i płci. U myszy samców określono wartość Gold TD_{50} na poziomie 0,966 mg/kg mc./dzień, przy dominującym udziale nowotworów układu krwiotwórczego, płuc i układu naczyniowego, natomiast u samic szczura

działanie nowotworowe obejmowało przede wszystkim układ krwiotwórczy, gruczoł mlekowy i macicę. W części przypadków nie wyznaczono jednoznacznej wartości Gold TD_{50}, co wynikało z ograniczeń danych eksperymentalnych.

Uzupełniająco wykorzystano wartości Gold TD_{50} wyznaczone zgodnie z metodologią Lhasa Limited (Leeds, Wielka Brytania), stosowaną w Lhasa Carcinogenicity Database (LCDB), opartą na analizie danych dawka–odpowiedź z długoterminowych badań rakotwórczości [51]. Analizy te nie tworzą odrębnej bazy danych, lecz opierają się bezpośrednio na dostępnych wynikach eksperymentalnych i służą ich krytycznej ocenie. W przeciwieństwie do CPDB wartości Gold TD_{50} w systemie Lhasa nie są wyznaczane w sposób uśredniony dla całej literatury, lecz odnoszą się do konkretnych zestawów danych. W sytuacjach, gdy nowotwory obserwowano jedynie przy pojedynczym poziomie dawki, Gold TD_{50} nie jest obliczane. W przypadku braku danych w grupie kontrolnej przyjmuje się natomiast konserwatywne założenie zerowej częstości nowotworów, co umożliwia oszacowanie wartości Gold TD_{50}. Modelowanie przy użyciu Lhasa wskazuje na znacznie wyższe wartości Gold TD_{50}. Dla szczurów (obu płci łącznie) w odniesieniu do nowotworów ogółem, obejmujących różne lokalizacje, oszacowano Gold TD_{50} na poziomie 742 mg/kg mc./dzień. W przypadku gruczolakoraka sutka u samic szczura wartość ta wynosi 413 mg/kg mc./dzień (99% CI: 231–836). Dla chłoniakomięsaka grasicy u szczurów (obu płci) oszacowano Gold TD_{50} na poziomie 3647 mg/kg mc./dzień (99% CI: 1481–13 063).

Eksperci Lhasa sformułowali jednoznaczne wnioski wskazujące na silne działanie rakotwórcze DTIC, charakteryzujące się następującymi cechami [51]:

- wielonarządowość działania – DTIC indukuje nowotwory w wielu lokalizacjach (m.in. w płucach, gruczole sutkowym, macicy i w obrębie układu limfatycznego),
- zależność dawka–odpowiedź – w badaniach Beala [50] wykazano wyraźny wzrost częstości nowotworów wraz ze wzrostem dawki skumulowanej,
- niezależność od drogi podania – działanie kancerogenne obserwowano po podaniu zarówno *i.p.*, jak i *p.o.*, co potwierdza systemowy charakter toksyczności nowotworowej DTIC.

Eksperci Lhasa ocenili zapadalność na nowotwory wywoływane przez DTIC (częstość występowania nowotworów w populacji badanej przy określonej dawce): u samic myszy najczęściej występowały nowotwory płuc (86% przy dawce 4,56 mg/kg mc./dzień), u samców myszy stwierdzono nowotwory złośliwe w wielu lokalizacjach (67% przy dawce 3,56 mg/kg mc./dzień), natomiast u samic szczurów dominowały gruczolakowłókniaki sutka (75% przy dawce 3,83 mg/kg mc./dzień) [51].

WNIOSKI

Dakarbazyna wykazuje potencjał genotoksyczny potwierdzony zarówno w badaniach *in vitro*, jak i w badaniach *in vivo* na zwierzętach, a także w pojedynczych doniesieniach wskazujących na uszkodzenia DNA u pracowników zawodowo narażonych na kontakt z lekiem. Obserwowany w badaniach *in vitro* istotny wzrost częstości mikrojąder i aberracji chromosomowych stanowi ważny sygnał ostrzegawczy świadczący o genotoksycznym charakterze substancji, który może mieć znaczenie w kontekście ryzyka wtórnych nowotworów obserwowanego u pacjentów leczonych onkologicznie, a także u personelu medycznego zawodowo narażonego na kontakt z cytostatykiem w warunkach pracy. Chociaż większość danych pochodzących ze starszych badań na zwierzętach ogranicza precyzję oceny ryzyka u ludzi, pozostają one cennym źródłem informacji o potencjale genotoksycznym i rakotwórczym DTIC (tabela 1).

Badania na zwierzętach wskazują, że DTIC jest wszechstronnym kancerogenem u gryzoni, indukującym zmiany złośliwe w wielu narządach u obu płci, niezależnie od schematu dawkowania. W badaniach o umiarkowanej wiarygodności (B) u myszy Swiss stwierdzano zwiększoną częstość nowotworów płuc (różnorodnych histologicznie), zmian złośliwych o charakterze wielonarządowym i nowotworów układu krwiotwórczego oraz limfatycznego, przy czym część obserwacji nie była porównywana z grupą kontrolną. W badaniach o wysokiej wiarygodności (A) u szczurów obserwowano liczne gruczolakoraki sutka oraz chłoniakomięsaki grasicy i śledziony, często przy braku nowotworów w grupach kontrolnych. Pojedyncze przypadki nowotworów układu nerwowego (ependymoma/ependymoblastoma) miały charakter incydentalny i występowały przy wysokich dawkach (tabela 2).

Różnorodność dawek i schematów podania pozwala na analizę zależności dawka–odpowiedź oraz ocenę ryzyka przy ekspozycji przewlekłej. Wartość Gold TD_{50} DTIC u szczura (0,71 mg/kg mc./dzień) jest znacznie niższa niż maksymalne dawki tolerowane u psów i małp, co wskazuje, że rakotwórczość może wystąpić przy dawkach niższych niż wywołujące objawy toksyczne. U psów MTD przy podaniu *i.p.* przez 28 dni wyznaczono na poziomie 2,5 mg/kg mc./dzień, natomiast przy podaniu *p.o.* 5 mg/kg mc./dzień. U małp odpowiednie wartości wynosiły 15–30 mg/kg mc./dzień po podaniu *i.p.* oraz

10 mg/kg mc./dzień po podaniu *p.o.* W badaniach na szczurach, psach i małpach dominującymi objawami toksyczności były uszkodzenia przewodu pokarmowego, szpiku kostnego i tkanki limfatycznej [18].

Pomimo niskiej lotności DTIC obliczone stężenia równowagowe w powietrzu (<0,07 mg/m^3) mogą przekraczać wartości związane z istotnym ryzykiem nowotworowym. Modele oceny ryzyka wskazują, że dodatkowe ryzyko zachorowania na raka przy 40-letniej ekspozycji wynosi 4×10^{-3} dla stężenia 0,09 mg/m^3 oraz 4×10^{-5} dla stężenia 0,0009 mg/m^3 [9]. Utrzymywanie stężeń DTIC w powietrzu środowiska pracy <1 µg/m^3 znacząco ogranicza ryzyko rakotwórcze, choć go nie eliminuje, co podkreśla znaczenie przestrzegania wartości normatywnych, stosowania środków ochrony indywidualnej, zamkniętych systemów podawania leków i skutecznej wentylacji miejsc pracy. Dane te jednoznacznie wskazują, że nawet niskie, przewlekłe narażenie może prowadzić do istotnego ryzyka nowotworowego, co uzasadnia stałe monitorowanie stężeń i rygorystyczne procedury ochronne jako podstawowe narzędzia bezpieczeństwa personelu medycznego.

Monitoring powietrza środowiska pracy na DTIC jest szczególnie uzasadniony w sytuacjach, w których istnieje możliwość tworzenia aerozoli produktu, takich jak:

- inhalacyjne (nebulizacyjne) podawanie DTIC w leczeniu nowotworów płuc,
- pranie skażonej odzieży ochronnej,
- stosowanie DTIC w postaci proszków – ważenie i rozpuszczanie substancji, produkcja kapsułek czy kruszenie tabletek.

W badaniu metodą chromatografii cieczowej sprzężonej z tandemową spektrometrią mas wykryto obecność DTIC w moczu pacjentów poddawanych chemioterapii w stężeniach przekraczających górny limit oznaczalności metody analitycznej (*limit of quantification)* 5–250 pg/ml, co potwierdza realną ekspozycję biologiczną osób leczonych i wskazuje na możliwość podobnej ekspozycji zawodowej personelu [55].

Dopuszczalne poziomy narażenia zawodowego na DTIC w powietrzu środowiska pracy są bardzo niskie i wykazują zróżnicowanie w zależności od źródła oraz przyjętej metodologii oceny ryzyka [9,56–58]. Najbardziej restrykcyjną wartość, tj. 0,0009 mg/m^3, ustalił holenderski DECOS [59]. Amerykański Narodowy Instytut Bezpieczeństwa i Higieny Pracy (National Institute for Occupational Safety and Health – NIOSH) klasyfikuje DTIC jako substancję stwarzającą istotne zagrożenie w środowisku ochrony zdrowia i zaleca konserwatywne podejście do oceny narażenia [56].

W praktyce oznacza to traktowanie wartości 0,01 mg/m^3 jako punktu wyjścia, który następnie ulega dalszemu obniżeniu poprzez zastosowanie współczynników niepewności (zwykle będących wielokrotnością 10), co prowadzi do stężeń referencyjnych istotnie niższych od tej wartości [56]. Jednocześnie NIOSH podkreśla konieczność stosowania szczegółowych instrukcji producenta dotyczących szczególnych zasad postępowania z produktem (*manufacturer's special handling information* – informacje producenta dotyczące specjalnych zasad postępowania). Pfizer Inc. [57] przypisuje substancję do systemu pasm narażenia zawodowego (*occupational exposure band*), w ramach którego określono przedział referencyjnych stężeń w powietrzu środowiska pracy 1–<10 µg/m^3, stosowany w sytuacji niewystarczających danych do wyznaczenia wartości dopuszczalnej. Z kolei Teva Pharmaceutical Industries Ltd. [58] określa zakres dopuszczalnego narażenia zawodowego (*occupational exposure limit band*) dla DTIC na poziomie ≥1–<10 µg/m^3, przy jednoczesnym podkreśleniu konieczności ograniczania ekspozycji do możliwie najniższego poziomu ze względu na jej działanie cytotoksyczne.

Pomimo różnic w proponowanych wartościach wszystkie źródła są zgodne co do konieczności utrzymywania ekspozycji na możliwie najniższym poziomie, zgodnie z zasadą minimalizacji narażenia. Estymacje przeprowadzone przez grupy niezależnych ekspertów jak Lhasa, DECOS, CPDB, obejmujące zarówno jednostkowe ryzyko, jak i wyliczenia odpowiadające akceptowalnym poziomom ryzyka (np. 10^{-4}–10^{-6}) stanowią podstawę do rozważań nad wyznaczeniem wartości normatywnej dla DTIC oraz doboru odpowiednich współczynników niepewności. Należy również podkreślić rosnące znaczenie monitoringu zanieczyszczenia powierzchni roboczych jako narzędzia oceny narażenia na cytostatyki. Podejście to powinno zostać w najbliższych latach włączone do obowiązujących regulacji prawnych jako element kompleksowej oceny narażenia zawodowego.

Doświadczenia polskie, europejskie i amerykańskie pokazują, że wprowadzenie NDS substancji czynnych leków, systematyczna ocena narażenia, modernizacja infrastruktury oraz edukacja personelu, m.in. poprzez publikowanie przewodników i wytycznych dotyczących bezpiecznego postępowania z niebezpiecznymi produktami leczniczymi, stanowią najlepsze środki prewencji, znacząco poprawiające bezpieczeństwo pracy z cytostatykami. Rozszerzenie monitoringu o nowe cytostatyki i aktualizacja wytycznych pozwalają skutecznie ograniczać zagrożenia wynikające z kontaktu zawodowego z lekami rakotwórczymi. W świetle przedstawionych

danych wskazujących na wysoki potencjał rakotwórczy DTIC zapewnienie bezpieczeństwa personelu wymaga systematycznego stosowania procedur technicznych i organizacyjnych oraz środków ochrony indywidualnej, minimalizujących narażenie zawodowe.

WKŁAD AUTORÓW

Koncepcja badań: Małgorzata Kupczewska-Dobecka, Joanna Jurewicz, Konrad Kuszak
Metodyka badań: Małgorzata Kupczewska-Dobecka, Joanna Jurewicz, Konrad Kuszak
Zbieranie materiału: Małgorzata Kupczewska-Dobecka
Interpretacja wyników: Małgorzata Kupczewska-Dobecka, Joanna Jurewicz, Konrad Kuszak
Piśmiennictwo: Małgorzata Kupczewska-Dobecka

PIŚMIENNICTWO

1. Rozporządzenie Ministra Rodziny, Pracy i Polityki Społecznej z dnia 12 czerwca 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.
2. Krzemińska S, Pośniak M, Szewczyńska M. Stosowanie środków ochrony indywidualnej w warunkach zawodowego narażenia na cytostatyki. Med Pr. 2016;67(4):499–508. http://dx.doi.org/10.13075/mp.5893.00323.
3. 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. Łódź: IMP; 2025. Unpublished data.
4. Klimecka A, Konieczko K, Szczęsna D, Jurewicz J. Zawodowe kancerogeny i mutageny w Polsce – występowanie i narażenie pracowników w latach 2018–2021 na podstawie danych z Centralnego rejestru czynników o działaniu rakotwórczym lub mutagennym. Med Pr. 2023;74(5):399–407. https://doi.org/10.13075/mp.5893.01459.
5. Hospira Australia Pty Ltd. DBL™ Dacarbazine for injection – summary of product characteristics [Internet]. Melbourne: Hospira Australia Pty Ltd; 2022 [cited 2026 Feb 6]. Available from: https://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=12150.
6. Medac GmbH. Detimedac 100 mg i 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji – charakterystyka produktu leczniczego [Internet]. Wedel: Medac GmbH; 2023 [cited 2026 Feb 6]. Available from: https://www.medac.eu/fileadmin/user_upload/medac-eu/SPCs/Poland/Detimedac_100_200_mg-spc-pl.pdf.
7. Teva Pharmaceuticals Industries Polska Sp. z o.o. Dacarbazin Teva, 100 mg i 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji – charakterystyka produktu leczniczego [Internet]. Warszawa: Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.; 2012 [cited 2026 Feb 6]. Available from: http://chpl.com.pl/data_files/2012-12-11_DacarbazinTEVASPC2012.11.27.pdf.
8. Griessmayr PC, Payne SE, Winter JE, Barber LG, Shofer FS. Dacarbazine as single-agent therapy for relapsed lymphoma in dogs. J Vet Intern Med. 2009;23(6):1227–31. https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2009.0376.x.
9. Dutch Expert Committee on Occupational Standards (DECOS). Scientific documentation on the Dutch list of occupational carcinogens I. The Hague: Ministry of Social Affairs and Employment, Labour Inspectorate; 1995. Report No.: RA 1/99.
10. 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.
11. Skibba JL, Ertürk E, Bryan GT. Induction of thymic lymphosarcoma and mammary adenocarcinomas in rats by oral administration of the antitumor agent 4(5)-(3,3-dimethyl-1-triazeno)imidazole 5(4)-carboxamide. Cancer. 1970;26(5):1000–5. https://doi.org/10.1002/1097-0142(197011)26:5<1000::AID-CNCR2820260506>3.0.CO;2-2.
12. Paschke R, Heine M, Braun S, Usadel KH. Mechanisms of hepatotoxicity caused by dacarbazine in rats. J Cancer Res Clin Oncol. 1993;119:475–81.
13. Choudhary D, Goykar H, Kalyane D, Sreeharsha N, Tekade RK. Prodrug design for improving the biopharmaceutical properties of therapeutic drugs. In: Tekade RK, editor. Advances in Pharmaceutical Product Development and Research. 2020;179–226. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814455-8.00006-2 .
14. 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 353/1 z 2008 r. z późn. zm.
15. European Chemicals Agency. Dacarbazine – ECHA Chemicals Database [Internet]. Helsinki, Finland: ECHA [cited 2026 Feb 6]. Available from: https://chem.echa.europa.eu/100.022.179/identity.
16. Komunikat Komisji – Orientacyjny wykaz niebezpiecznych produktów leczniczych ustanowiony zgodnie z art. 18a dyrektywy 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. DzU UE C 2025;1150.
17. International Agency for Research on Cancer. Dacarbazine. In: Overall evaluations of carcinogenicity: an updating of IARC Monographs Volumes 1–42. Lyon: IARC; 1987. p. 184–185. (IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, suppl. 7).
18. International Agency for Research on Cancer. Dacarbazine. In: Some antineoplastic and immunosuppressive agents. Lyon: IARC; 1981. p. 14–21. (IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, vol. 26).
19. Bono VH Jr. Studies on the mechanism of action of DTIC (NSC-45388). Cancer Treat Rep. 1976;60:141–8.
20. Karrer K. [Pharmacology of DTIC]. Wien Klin Wochenschr. 1978;90:858–61. German.
21. Psaroudi MC, Kyrtopoulos SA. Toxicity, mutation frequency and mutation spectrum induced by dacarbazine in CHO cells expressing different levels of O^6-methylguanine-DNA methyltransferase. Mutat Res. 2000;447:257–65. https://doi.org/10.1016/S0027-5107(99)00220-1.
22. Skibba JL, Ertürk E, Bryan GT. Effects of 4(5)-(3,3-dimethyl-1-triazeno)-imidazole-5(4)-carboxamide (NSC 45388) in proliferating rat tissues. Biochem Pharmacol. 1972;21(21): 2817–24. https://doi.org/10.1016/0006-2952(72)90205-5 .
23. Singh B, Gupta RS. Mutagenic responses of thirteen anticancer drugs on mutation induction at multiple genetic loci and on sister chromatid exchanges in Chinese hamster ovary cells. Cancer Res. 1983;43(2):577–84.
24. 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(6):517–22. https://doi.org/10.1539/joh.48.517.
25. Al-Hawary BA, Al-Saleh AA. Cytogenetic effects of dacarbazine on mouse bone marrow cells in vivo. Mutat Res Genet Toxicol. 1989;223(2):259–66. https://doi.org/10.1016/0165-1218(89)90054-2 .
26. Registry of Toxic Effects of Chemical Substances [Internet]. Cincinnati: National Institute for Occupational Safety and Health; 1999 [cited 2026 Feb 6]. Dacarbazine (RTECS No. NI3950000; CAS No. 4342-03-4). Available from: https://www.drugfuture.com/toxic/q65-q249.html.
27. PubChem [Internet]. Bethesda: National Center for Biotechnology Information; 2024 [cited 2026 Feb 6]. Dacarbazine. Available from: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Dacarbazine.
28. Matheson O, Brusick D, Carrano R. Comparison of the relative mutagenic activity for eight antineoplastic drugs in the Ames Salmonella/microsome and TK+/– mouse lymphoma assays. Drug Chem Toxicol. 1978;1(3–4):277–304. https://doi.org/10.3109/01480547809105021.
29. Lambert B, Ringborg U, Lindblad A. Prolonged increase of sister-chromatid exchanges in lymphocytes of melanoma patients after CCNU treatment. Mutat Res. 1979;59:295–300.
30. Bartolli-Klugmann F, Pani B, Badudri N, Montibragadin C, Tamaro M, Venturini S. *In vitro* mutagenic activity of DTIC in eukaryotic and procariotic cells. Carcinogenesis 1982;3: 467–71.
31. Ponder BAJ, Waring MJ, editors. The genetics of cancer. Dordrecht: Springer Science+Business Media; 1995. https://doi.org/10.1007/978-94-011-0677-1.
32. Ferguson LR, Turner PM. Mitotic crossing-over by anticancer drugs in *Saccharomyces cerevisiae* strain DS. Mutat Res. 1988;204(2):239–44.
33. Mizuno NS, Decker RW, Zakis B. Effects of 5-(3-methyl-1-triazeno)imidazole-4-carboxamide (NSC-407347), an alkylating agent derived from 5-(3,3-dimethyl-1-triazeno)-imidazole-4-carboxamide (NSC-45388). Biochem Pharmacol. 1975;24(5):615–19. https://doi.org/10.1016/0006-2952(75)90182-3 .
34. Etebari M, Jafarian-Dehkordi A, Lame V. Evaluation of protective effect of amifostine on dacarbazine induced genotoxicity. Res Pharm Sci. 2015;10(1):73–79.
35. Beal DD, Skibba JL, Whitnable KK, Bryan GT. Effects of 5-(3,3-dimethyl-1-triazeno)imidazole-4-carboxamide and its metabolites on Novikoff hepatoma cells. Cancer Res. 1976;36(8):2827–31.
36. Zijlstra JA, Vogel EW. Influence of inhibition of the metabolic activation on the mutagenicity of pro-mutagens in *Drosophila melanogaster*. Mutat Res. 1988;202(1):251–67. https://doi.org/10.1016/0027-5107(88)90188-1 .
37. Souliotis VL, Boussiotis VA, Pangalis GA, Kyrtopoulos SA. *In vivo* formation and repair of O^6 in human leukocyte DNA after intravenous exposure to dacarbazine. Carcinogenesis. 1991;12(2):285–8. https://doi.org/10.1093/carcin/12.2.285 .
38. Morita T, Asano N, Awogi T, Sasaki YF, Sato S, Shimada H, et al. Evaluation of the rodent micronucleus assay in the screening of IARC carcinogens Groups 1, 2A and 2B. The summary report of the 6th collaborative study by CSGMT/JEMS·MMS. Mutat Res. 1997;389(1):3–122. https://doi.org/10.1016/S1383-5718(96)00070-8 .
39. Kumar SG, Narayana K, Bairy KL, D'Souza UJA, Samuel V, Gopalakrishna K. Dacarbazine induces genotoxic and cytotoxic germ cell damage with concomitant decrease in testosterone and increase in lactate dehydrogenase concentration in the testis. Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen. 2006;607:240–52. https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2006.04.019.
40. Khan F, Sherwani AF, Afzal M. Analysis of genotoxic damage induced by dacarbazine: an *in vitro* study. Tox Rev.

2010;29(3–4):130–6. https://doi.org/10.3109/15569543.2010.516463.
41. Valagussa P, Santoro A, Fossati Bellani F, Franchi F, Banfi A, Bonadonna G. Absence of treatment-induced second neoplasms after ABVD in Hodgkin's disease. Blood. 1982;59(3):488–94. https://doi.org/10.1182/blood.V59.3.488.488.
42. Valagussa P, Santoro A, Kenda R, Fossati Bellani F, Franchi F, Banfi A, et al. Second malignancies in Hodgkin's disease: a complication of certain forms of treatment. Br Med J. 1980;i:216–9. https://doi.org/10.1136/bmj.280.6209.216.
43. Brusamolino E, Anselmo AP, Klersy C, Santoro M, Orlandi E, Pagnucco G, et al. The risk of acute leukemia in patients treated for Hodgkin's disease is significantly higher after combined modality programs than after chemotherapy alone and is correlated with the extent of radiotherapy and type and duration of chemotherapy: a case-control study. Haematologica. 1998;83(9):812–23.
44. Boivin JF, Hutchison GB, Zauber AG, Bernstein L, Davis FG. Incidence of second cancers in patients treated for Hodgkin's disease. J Natl Cancer Inst. 1995;87:732–41.
45. Skibba JL, Bryan GT. Methylation of nucleic acids and urinary excretion of ^{14}C-labeled 7-methylguanine by rats and man after administration of 4(5)-(3,3-dimethyl-1-triazeno)imidazole 5(4)-carboxamide. Toxicol Appl Pharmacol. 1971;18(3):707–19. https://doi.org/10.1016/S0041-008X(71)80026-1.
46. Marchesi F, Turriziani M, Tortorelli G, Avvisati G, Torino F, De Vecchis L. Triazene compounds: mechanism of action and related DNA repair systems. Pharmacol Res. 2007;56(4):275–87. https://doi.org/10.1016/j.phrs.2007.08.003.
47. Skipper HE. Phase I studies on the carcinogenic activity of anticancer drugs in mice and rats. Booklet 1 [final report]. Birmingham: Southern Research Institute; 1976.
48. Weisburger EK, Griswold DP, Prejean JD, Casey JD, Wood HB, Weisburger JH, et al. The carcinogenic properties of some of the principal drugs used in clinical cancer chemotherapy. Recent Results Cancer Res. 1975;52:1–17. https://doi.org/10.1007/978-3-642-80940-8_1.
49. Weisburger EK. Bioassay program for carcinogenic hazards of cancer chemotherapeutic agents. Cancer. 1977;40:1935–51. https://doi.org/10.1002/1097-0142(197710)40:4+<1935::aid-cncr2820400827>3.0.co;2-r.
50. Beal DD, Skibba JL, Croft WA, Cohen SM, Bryan GT. Carcinogenicity of the antineoplastic agent, 5-(3,3-dimethyl-1-triazeno)-imidazole-4-carboxamide, and its metabolites in rats. J Natl Cancer Inst. 1975;54:951–7.
51. Lhasa Limited. Carcinogenic Database [Internet]. Leeds, UK: Lhasa Limited; 2025 [cited 2026 Feb 6]. Available from: https://www.lhasalimited.org/.
52. Zeller WJ. [Prenatal carcinogenic effect of 5-(3,3-dimethyl-1-triazeno)-imidazole-4-carboxamide (DTIC) in the offspring of BD IX rats]. Arch Geschwulstforsch. 1980;50:306–8. German.
53. Office of Environmental Health Hazard Assessment [Internet]. Sacramento: OEHHA; 1992 [cited 2026 Feb 6]. Expedited cancer potency values and proposed regulatory levels for certain Proposition 65 carcinogens. Available from: https://oehha.ca.gov/sites/default/files/media/downloads/proposition-65/report/expcancer.pdf.
54. Gold LS, Slone TH, Manley NB, Garfinkel GB, Ames BN. Carcinogenic Potency Database (CPDB) [Internet]. Berkeley, CA: University of California; 2025 [cited 2026 Feb 6]. Available from: https://cpdb.thomas-slone.org/chempages/DACARBAZINE.html.
55. Lema Atán JA, Lendoiro E, Paniagua González L, Cruz A, López Rivadulla M, de Castro Ríos A. LC–MS–MS determination of cytostatic drugs on surfaces and in urine to assess occupational exposure. J Anal Toxicol. 2022;46(9):e248–55. https://cpdb.thomas-slone.org/chempages/DACARBAZINE.html.
56. Ovesen JL, Sammons D, Connor TH, MacKenzie BA, DeBord DG, Trout DB, et al. NIOSH list of hazardous drugs in healthcare settings, 2024 [Internet]. Cincinnati: National Institute for Occupational Safety and Health; 2024 [cited 2026 Feb 6]. Available from: https://doi.org/10.26616/NIOSHPUB2025103.
57. Pfizer. Safety data sheet (SDS) – dacarbazine [Internet]. New York: Pfizer Inc.; 2025 [cited 2026 Feb 6]. Available from: https://safetydatasheets.pfizer.com/DirectDocumentDownloader/Document?prd=PZ03080%7e%7ePDF%7e%7eMTR%7e%7eHSP%7e%7eEN%7e%7ePFIZER&DocType=DOC.
58. Teva Pharmaceuticals Industries. Safety data sheet (SDS) – dacarbazine for injection, USP [Internet]. Parsippany: Teva Pharmaceuticals; 2013 [cited 2026 Feb 6]. Available from: https://www.obaid.info/pdf/MSDS/D/Dacarbazine-for-Injection-USP.pdf.
59. Institute for Occupational Safety and Health of the German Social Accident Insurance [Internet]. Sankt Augustin: IFA; 2024 [cited 2026 Feb 6]. GESTIS-ILV – International Limit Values for Chemical Agents. Available from: https://ilv.ifa.dguv.de/limitvalues/16489.

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. dr med. Jerzego Nofera, Łódź