

Wiele leków cytostatycznych wykazuje działanie mutagenne, teratogenne oraz kancerogenne. Dla leków tych niemożliwe jest określenie bezpiecznego poziomu ekspozycji. Stanowi to ryzyko dla personelu medycznego zajmującego się przygotowaniem i dystrybucją cytostatyków oraz opieką nad chorymi poddawany chemioterapii. Istnieje niewiele doniesień literaturowych dotyczących ryzyka wystąpienia nowotworów u osób zawodowo narażonych na kontakt z cytostatykami. W pracy zebrano powyższe doniesienia, zestawiając dane pod względem potencjału kancerogennego poszczególnych leków cytostatycznych i ich wpływu na ryzyko wystąpienia nowotworów u różnych grup zawodowych personelu medycznego.

Słowa kluczowe: leki cytostatyczne, kancerogenność, ryzyko zawodowe, ryzyko wystąpienia nowotworów.

Leki cytostatyczne i ich kancerogenność – problem zagrożenia zawodowego personelu medycznego

Cytostatic drugs and their carcinogenicity – occupational risk problem for healthcare workers

Tomasz Dąbrowski, Ewa Anna Dąbrowska

Katedra i Zakład Fizyki i Biofizyki, Akademia Medyczna w Gdańsku

Wstęp

Ostatnio obserwuje się wzrost zainteresowania kwestią zawodowego narażenia personelu na działanie leków cytostatycznych. Dotyczy to przede wszystkim personelu pielęgniarskiego, farmaceutów i techników farmacji, personelu pomocniczego oraz w mniejszym stopniu lekarzy [1]. Jest ono obecne niemal na każdym etapie opieki nad chorym poddawany chemioterapii. Zawodowe narażenie na cytostatyki zaczęto uważać za istotny problem już w latach 70., kiedy to Falck udowodnił związek podwyższenia mutagenności moczu pielęgniarek z przygotowaniem przez nie leków zawierających cyklofosfamid i winkrystynę [2]. Wiele przygotowywanych obecnie schematów chemioterapii zawiera kilka leków cytostatycznych różniących się mechanizmem działania, co zwiększa stopień narażenia personelu. Aby zminimalizować skutki zdrowotne ekspozycji na cytostatyki, w latach 1980–1990 wprowadzono centralne systemy przygotowania leków w strefach o kontrolowanym ciśnieniu, a także opracowano i udoskonalano ścisłe zalecenia regulujące bezpieczeństwo pracy. Amerykański Narodowy Instytut Bezpieczeństwa Zawodowego i Zdrowia (NIOSH) opublikował w 2004 r. alert, będący zestawieniem niezbędnych zaleceń bezpieczeństwa pracy z cytostatykami i innymi niebezpiecznymi lekami w ośrodkach opieki medycznej [3].

Drogi wnikania cytostatyku do organizmu

Znane są 3 podstawowe drogi wnikania leku do organizmu – wziewna, przezskórna i pokarmowa. Personel może być ekspozowany na cytostatyki poprzez wdychanie jego cząstek lub par. Otwieranie ampułek z lekiem, odpowietrzanie strzykawek oraz sporządzanie roztworów do iniekcji może przyczynić się do wchłaniania leku drogą wziewną. Niektóre cytostatyki (cyklofosfamid) sublimują, powiększając stopień skażenia powietrza [4]. Bezpośredni kontakt ze skórą pacjenta (pot) lub powierzchniami skażonymi przy przygotowywaniu i dystrybucji leków, sprzątanie powierzchni zanieczyszczonych wydaliniami pacjentów poddawanych chemioterapii mogą powodować wchłanianie cytostatyków głównie przez skórę rąk i przedramion. Nieprzebranie wymogu częstej zmiany rękawic również przyczynia się do wchłaniania leku przez skórę [3]. Powodem jest penetracja cytostatyków (głównie karmustyny) przez materiał, z którego wykonano rękawice [5]. Rażące zaniedbania higieniczne, palenie papierosów czy spożywanie posiłków w miejscach przygotowywania leków do iniekcji, są powodem wchłaniania cytostatyków przez układ pokarmowy.

Dotychczas niewiele wiadomo na temat rzeczywistych dróg ekspozycji pracowników na cytostatyki [6]. Za główne drogi ekspozycji uważa się obecnie drogę wziewną i przezskórną. Jednak pomimo przestrzegania zasad

Many of cytostatic drugs have mutagenic, teratogenic and carcinogenic properties, with no threshold dose for those effects. These properties make up a potential risk for healthcare workers who are occupationally exposed to those drugs during their preparation and management and taking care of patients undergoing the chemotherapy. Very limited literature data are available dealing with cancer risk in healthcare staff. In this article a critical overview of this literature is presented regarding carcinogenic potential of different cytostatic drugs and cancer risk level in various groups of the exposed staff.

Key words: cytostatic drugs, carcinogenicity, occupational exposure, cancer risk.

pracy z cytostatykami nadal notuje się obecność śladowych ilości niektórych leków w ustroju.

Skutki nowotworowego działania cytostatyków

Dzięki przestrzeganiu odpowiednich zaleceń dotyczących stosowania cytostatyków eliminuje się ryzyko wystąpienia skutków toksycznych, takich jak nudności i wymioty, podrażnienia skóry, oczu i śluzówek, wypadanie włosów. Wciąż jednak istnieje możliwość działania alergizującego, mutagennego, teratogennego i nowotworowego tych leków. Pomimo mnogości doniesień dotyczących wspomnianych efektów, w literaturze tematu występują jednostkowe prace traktujące o skutkach działania nowotworowego na personel zawodowo narażony na kontakt z cytostatykami.

Wyniki badań epidemiologicznych wykazały rozwój wtórnych nowotworów u pacjentów uprzednio leczonych onkologicznie. Stwierdzono, że dla niektórych cytostatyków, takich jak leki alkilujące i etopozyd, ryzyko powstania nowotworów gwałtownie rośnie. Odnotowano także mniejszy wpływ nowotworowy krótkotrwałej, intensywnej terapii, niż dłuższej trwającej z użyciem niskich dawek leku [7]. Mogłoby to wskazywać na niebezpieczeństwo rozwoju nowotworów również wśród osób zawodowo narażonych na wieloletni kontakt z cytostatykami [8].

Porównywano ryzyko wystąpienia ostrej białaczki szpikowej u chorych uprzednio leczonych cyklofosfamidem oraz pielęgniarek przygotowujących ten lek [9]. Jako odniesienie przyjęto dane z lat 80. – 1% częstość występowania białaczki w 2 grupach chorych (9/602 i 3/333) oraz dane z monitoringu środowiska pracy pielęgniarek, oceniające całkowitą dawkę leku skumulowaną w ciągu 20 lat pracy na poziomie 4 mg (tj. ok. 0,1% dawki terapeutycznej). Pozwoliło to określić częstość wystąpienia białaczki u pielęgniarek narażonych na kontakt z cyklofosfamidem na poziomie 1 na 100 tys. osób. Należy podkreślić, że dodatkowa ekspozycja na inne leki leukemogenne może zwielokrotnić zagrożenie. Dowodem jest większy potencjał leukemogeny busulfanu (4 razy), melfalanu (10 razy) i chlorambucylu (10 razy) u chorych uprzednio leczonych tymi lekami, niż ma to miejsce w przypadku cyklofosfamidu [10].

Pod koniec lat 80. ukazały się publikacje [8, 11] na temat występowania nowotworów u personelu medycznego mającego kontakt z cytostatykami, jeszcze przed wprowadzeniem popartych naukowo zaleceń bezpieczeństwa pracy.

Dane Duńskiego Rejestru Nowotworów z lat 1970–1987 wykorzystano w badaniu kohortowym, dotyczącym zachorowań na nowotwory układu chłonnego i szpiku u pielęgniarek 5 ośrodków onkologicznych w następstwie przygotowywania leków cytostatycznych [8]. Spośród 792 pielęgniarek zachorowały 2 osoby. U jednej osoby przygotowującej leki w latach 1974–1977, w liczbie 5 terapii tygodniowo, w ostatnim roku ekspozycji wystąpiła ziarnica złośliwa. Kilka miesięcy po jej leczeniu z użyciem radioterapii, rozpoznano dodatkowo ostrą białaczkę szpikową. Druga osoba przygotowująca w 1982 r. podobną liczbę leków tygodniowo, lecz jedynie przez 4 mies. 5 lat po ekspozycji rozpoznano u niej przewlekłą białaczkę szpikową. W pracy porównywano ryzyko zachorowania pielęgniarek po ekspozycji na cytostatyki z ryzykiem dla populacji kobiet w Danii, obliczając standaryzowane współczynniki zachorowalności. Wykazano znaczący wzrost względnego ryzyka wystąpienia nowotworu jedynie dla ostrej i przewlekłej białaczki szpikowej, wynoszący 10,65 (95% przedział ufności = 1,29–38,5). Nie jest jednak pewne, czy wystąpienie białaczki u jednej z dwóch chorych należy wiązać bezpośrednio z krótkotrwałą, 4-miesięczną ekspozycją na cytostatyki. Z tego powodu względne ryzyko wystąpienia nowotworu może być 2-krotnie niższe. Niestety, nie uzyskano danych dotyczących faktu stosowania środków ochronnych podczas przygotowywania cytostatyków. W oparciu o pracę Falcka i wsp. [2], należy przypuszczać, że przed rokiem jej publikacji (1979) stopień ochrony personelu mógł być nieodpowiedni.

Dane Duńskiego Rejestru Nowotworów wykorzystano również w badaniu kliniczno-kontrolnym zagnieżdżonym, którym objęto grupę 21 781 duńskich lekarzy zatrudnionych w ośrodkach prowadzących chemioterapię [11]. Oceniano ryzyko wystąpienia białaczki i chłoniaków niezłośliwych w następstwie ekspozycji na leki cytostatyczne. Wobec niedostatku danych ekspozycyjnych do grupy zakwalifikowano osoby zatrudnione przynajmniej przez 6 mies. w oddziałach, w których przygotowywano i podawano leki w czasie godzin pracy lekarza. Ustalono, że najwcześniejsza ekspozycja miała miejsce w 1950 r., natomiast czas od ekspozycji do rozpoznania choroby był zawarty w przedziale 7–33 lat i nie przekraczał 1989 r. Z badanej grupy lekarzy wyodrębniono 5 przypadków nowotworu (3 białaczki, 2 chłoniaki niezłośliwe) oraz odpowiadającą im 16-osobową grupę kontrolną. Dane opracowano z uwzględnieniem wieku i płci badanych osób, wykorzystując metodę analizy regresji (*conditional logistic regression*). Wyniki wskazują na wzrost względnego ryzyka wystąpienia nowotworu wynoszący 2,85 (95% przedział ufności = 0,51–16,02) i statystycznie odnoszący się jedynie do białaczki.

Porównanie wyników prac Skov i wsp. [8, 11] może wskazywać na ponad 3-krotnie większe ryzyko wystąpienia białaczki wśród pielęgniarek, niż w przypadku lekarzy.

Hansen i wsp., na podstawie danych Duńskiego Rejestru Nowotworów z lat 1970–1990, oceniali zachorowalność na różne typy nowotworów w grupie 8499 duńskich kobiet – techników farmacji, zawodowo narażonych na cytostatyki, rozpuszczalniki organiczne jak i inne, nieokreślone środki kancerogenne [12]. W przypadku raka skóry analizowano tylko lokalizacje choroby nietypowe dla wywołanych przez promieniowanie słoneczne. Badanie wykazało wyraźny wzrost względnego ryzyka wystąpienia raka płaskonabłonkowego skóry, wynoszący 1,53 (95% przedział ufności = 1,1–2,1) oraz niewielki wzrost dotyczący chłoniaków niezłośliwych (1,3; 95% przedział ufności = 0,4–3,0). Występowanie chłoniaków niezłośliwych mogło w tym przypadku być następstwem ekspozycji zarówno na rozpuszczalniki organiczne, jak i cytostatyki.

Podsumowując, największe ryzyko wystąpienia białaczki dotyczyło pielęgniarek i mogło wynikać z ich niewystarczającej ochrony, szerokiego zakresu obowiązków w opiece nad pacjentem onkologicznym, a tym samym większej ekspozycji na cytostatyki. W badaniu prowadzonym w latach 80. wśród fińskich pielęgniarek i farmaceutów porównywano obie grupy zawodowe pod względem zakresu i częstotliwości kontaktu z cytostatykami oraz stosowania środków ochrony [13]. Wykazano mniejszy stopień ochrony wśród pielęgniarek niż w grupie farmaceutów. Podobnie było w przypadku personelu przychodni onkologicznych, który chroniony był w mniejszym stopniu niż pracownicy oddziałów. Ponadto dane z końca lat 80. wskazywały na zmniejszenie stopnia narażenia zawodowego w porównaniu z początkiem dekady. Było to wynikiem wprowadzenia przez amerykańskie Ministerstwo Bezpieczeństwa Zawodowego i Zdrowia (OSHA) zasad bezpieczeństwa pracy z cytostatykami.

W literaturze tematu obecny jest opis przypadku raka pęcherza moczowego z komórek przejściowych u 39-letniej farmaceutki, jako następstwa zawodowej ekspozycji na cy-

tostatyki [14]. Ustalono, że osoba ta nie była narażona na inne znane kancerogeny zawodowe i środowiskowe. 12 lat przed rozpoznaniem choroby pracowała w szpitalnym dziale leków pozajelitowych przez 20 mies. po 7 godz. dziennie. Farmaceutka przygotowywała dziennie po 2–3 roztwory z lekami, takimi jak cyklofosfamid, fluorouracyl, metotreksat, doksorubicyna i cisplatyna. W tym celu korzystała z łoża z poziomym nawiewem jałowego powietrza. Konstrukcja tego typu łoża sprawia, że powietrze z wnętrza łoża wypychane jest na zewnątrz przez komorę roboczą w kierunku operatora, przez co ma on bezpośredni kontakt ze środowiskiem skażonym cytostatykami. Czynnikiem ten wskazano jako główną przyczynę problemów zdrowotnych farmaceutki. Wobec powyższego, łoże z poziomym nawiewem nie chronią operatora i nadają się jedynie do sporządzania jałowych, nietoksycznych preparatów. Obecnie w celu przygotowania preparatów z cytostatykami, zaleca się stosowanie łoża z pionowym nawiewem jałowego powietrza, chroniącego operatora przed toksycznym środowiskiem sporządzania leku [3].

W omówionych publikacjach wykorzystano dane epidemiologiczne [11–13] oraz dodatkowo dane ekspozycyjne w bardzo ograniczonym zakresie [8, 9]. Dane te stanowią jedynie wstęp do ilościowej oceny stopnia ryzyka wystąpienia nowotworu. W ocenie należy uwzględnić m.in. informacje dotyczące dawki całkowitej i jednostkowych dawek cytostatyku, po przyjęciu których zaobserwowano wystąpienie nowotworu, wzmocnione dodatkowo danymi ekspozycyjnymi z badań eksperymentalnych na zwierzętach. Ponieważ wyniki mogą być zniekształcone przez wiele czynników, grupa pracowników poddana badaniu powinna być odpowiednio dobrana pod względem wieku (kumulacja zmian genetycznych w okresie całego życia), płci, kontaktu z innymi kancerogenami, palenia tytoniu, równoczesnej ekspozycji na promieniowanie jonizujące ze względu na możliwy synergizm działań szkodliwych.

W połowie lat 90. Sessink i wsp. podjęli próbę ilościowej oceny stopnia ryzyka wystąpienia raka pęcherza moczowego i białaczek u personelu medycznego w wyniku zawodowej ekspozycji na cyklofosfamid [15]. Za czuły wskaźnik wchłaniania leku do ustroju przyjęto oznaczenie dobowej zawartości niezmetabolizowanego cyklofosfamidu w moczu personelu, stanowiącej 1% dawki zaabsorbowanej. Odniesienie, niezbędne do ilościowej oceny stopnia ryzyka nowotworu, stanowiły dane eksperymentalne określające dawkę leku potrzebną do wywołania nowotworu u zwierząt doświadczalnych. Wykorzystano również dane epidemiologiczne dotyczące występowania nowotworów pierwotnych u chorych leczonych immunosupresyjnie oraz nowotworów wtórnych po leczeniu onkologicznym przy użyciu znanych dawek cyklofosfamidu. Zarówno wyniki badań laboratoryjnych, jak i dane epidemiologiczne wskazują na porównywalny stopień ryzyka wystąpienia obu typów nowotworów, zakładając 10-letnią ekspozycję po 200 dni w roku, przy dobowym wchłanianiu cyklofosfamidu wynoszącym 3,6–18 µg. Wykazano, że pielęgniarki i technicy farmacji stanowią grupę o największej absorpcji cyklofosfamidu do organizmu, pomimo stosowania środków ochronnych. U techników średnia ilość wydalanego leku wynosiła 0,18 µg/dobę, natomiast u pielęgniarek była

prawie 5 razy większa (0,8 µg/dobę). Dało to proporcjonalny wzrost ryzyka wystąpienia nowotworów, odpowiednio o 1,4–10 oraz 10–50 dodatkowych (w stosunku do typowej zachorowalności ogółu populacji ludzi) przypadków nowotworu w ciągu roku na milion pracowników.

Przedstawiony sposób oceny ilościowej okazał się jak dotąd niezwykle przydatny – wykorzystano go w opracowaniach z dziedziny medycyny pracy. Niestety, dotychczas nie sporządzono równie dokładnych modeli oceny ilościowej, odnoszących się do innych cytostatyków o działaniu kancerogennym.

Ryzyko związane z zawodową ekspozycją na cyklofosfamid, Sessink i wsp. obliczyli na podstawie danych odpowiedzi na dawkę oraz pośrednich danych dotyczących wchłaniania cyklofosfamidu, uzyskanych z pomiarów zawartości leku w moczu personelu [15]. Jednak rzeczywisty stopień ryzyka wystąpienia nowotworów może być wyższy, niż wynikałoby z obliczeń. Przyczynić się do tego może ekspozycja na inne, nieuwzględnione w pracy cytostatyki, zakładając brak ujemnej interakcji między tymi lekami. Zwiększeniu ryzyka sprzyja zbliżony tryb postępowania przy przygotowaniu i podawaniu szeregu leków cytostatycznych. Kolejnym ograniczeniem metody jest wąski przedział czasowy – przyjęty model pozwala na ocenę stopnia ryzyka jedynie w okresie ekspozycji nieprzekraczającej 10 lat.

W pracy wskazano, że pomimo stosowania środków ochronnych bardzo trudno uniknąć obecności śladowych ilości cyklofosfamidu w ustroju. Autorzy pracy wyodrębnili zatem dwa skrajne poziomy ryzyka. Za minimalne i trudne do wyeliminowania ryzyko przyjęto jeden dodatkowy przypadek nowotworu w ciągu roku na milion pracowników, po ekspozycji na pojedynczy kancerogen. Jako niedopuszczalny poziom ryzyka, będący skutkiem zaniedbań, uznano sto dodatkowych przypadków nowotworu w ciągu roku na milion pracowników.

Tabela 1. Klasyfikacja cytostatyków jako czynników rakotwórczych (wg IARC) [16]

Table 1. Cytostatic drugs as a carcinogens classified according to the IARC [16]

Kategoria czynników rakotwórczych	Lek cytostatyczny
grupa I środki rakotwórcze dla ludzi	azatiopryna, busulfan, chlorambucyl, nitrozomocznik, semustyna, cyklofosfamid, etopozyd w programie BEP, melfalan, program MOPP i inne zawierające leki alkilujące, tiotepa, treosulfan
grupa II A środki prawdopodobnie rakotwórcze dla ludzi	doksorubicyna, azacytydyna, karmustyna, lomustyna, chlorozotocyna, cisplatyna, etopozyd, chlormetyna, prokarbazyna, tenipozyd
grupa II B środki przypuszczalnie rakotwórcze dla ludzi	amsakryna, bleomycyna, dakarbazyna, daunomycyna, mitomycyna c, mitoksantron, streptozotocyna
grupa III środki niesklasyfikowane co do rakotwórczości	5-fluorouracyl, ifosfamid, 6-merkaptopuryna, metotreksat, winblastyna, winkrystyna

Klasyfikacja cytostatyków jako czynników kancerogennych

Stopień ryzyka raka zależy nie tylko od stopnia nasilenia ekspozycji, ale również od potencjału kancerogennego, charakterystycznego dla danego cytostatyku. W oparciu o dane dotyczące występowania nowotworów u ludzi oraz wyniki badań na zwierzętach, opracowano klasyfikacje chemicznych czynników rakotwórczych. Oceniając dowód działania rakotwórczego Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem (IARC) przyjęła 4 kategorie czynników rakotwórczych dla ludzi, wśród których są cytostatyki (tab. 1). Spośród 903 czynników wyodrębniono grupę środków rakotwórczych dla ludzi (grupa I), prawdopodobnie rakotwórczych dla ludzi (grupa IIA), przypuszczalnie rakotwórczych (grupa IIB) oraz środków niesklasyfikowanych co do rakotwórczości (grupa III). W grupie I umieszczono substancję, co do której istnieje wystarczający dowód działania rakotwórczego na ludzi. Grupa II określa środki, które w ograniczonym stopniu lub wcale nie działają rakotwórczo na ludzi, ale istnieje wystarczający lub ograniczony dowód ich działania rakotwórczego na zwierzęta doświadczalne, wzmocniony przez inne dane popierające ten dowód. Grupa III obejmuje czynniki, wobec których ogólne przesłanki na temat rakotwórczości są niepewne.

Termin *kancerogen zawodowy* oznacza substancję lub mieszaninę substancji, powodującą wzrost zachorowalności na nowotwory łagodne lub złośliwe, lub istotne skrócenie okresu latencji do wystąpienia nowotworów u ludzi albo u jednego lub więcej gatunków ssaków, w wyniku ekspozycji doustnej, wziewnej lub przez skórę, lub innego narażenia, powodującego indukcję nowotworów w miejscu innym niż miejsce podania [17]. Definicja obejmuje również każdą substancję, metabolizowaną przez ssaka do jednego lub więcej kancerogenów zawodowych.

Do celów profilaktycznych amerykański Narodowy Instytut Bezpieczeństwa Zawodowego i Zdrowia (NIOSH) zalecił, aby narażenie zawodowe na kancerogeny było ograniczone do najniższego stężenia. W przypadku cytostatyków rakotwórczych sklasyfikowanych w grupie I, do której należą prawie wszystkie leki alkilujące, niemożliwe jest określenie bezpiecznego poziomu ekspozycji, który ponad wszelką wątpliwość nie powodowałby skutków zdrowotnych u personelu, dlatego każdy kontakt uważa się za potencjalnie niebezpieczny. Cyklofosfamid, lek alkilujący o znacznym potencjale kancerogennym, okazał się szczególnie niebezpieczny ze względu na:

- częstość stosowania w różnych schematach wielolekowych,
- występowanie również w postaci drażetek, co paradoksalnie może zwiększać zaufanie jako do postaci bezpiecznej leku,
- łatwość przechodzenia leku w postaci par, które swobodnie penetrują przez filtry HEPA – barierę ochronną w komorach laminarnych, stosowanych podczas przygotowywania leku. Przyczyniło się to do instalacji w komorach dodatkowych filtrów, pochłaniających gazy,
- większe od innych leków skażenie powierzchni i powietrza, przy nieostrożnym obchodzeniu się z lekiem. Rozpylone

i szybko opadające cząstki cyklofosfamid o wielkości 50 µm – porównywalnej do olbrzymich cząstek aerozoli, wyparowują w ciągu doby, powiększając skażenie powietrza [4].

Chociaż ifosfamid został sklasyfikowany w grupie III, istnieje podejrzenie działania rakotwórczego leku ze względu na duże podobieństwo do cyklofosfamid pod względem budowy chemicznej. Również przynależność metotreksatu do leków grupy III nie powinna wpływać na ograniczenie środków ostrożności przy kontakcie z lekiem, gdyż wykazuje on znaczne działanie mutagenne i teratogenne. Nowe leki np. paklitaksel, dotychczas nie zostały sklasyfikowane jako potencjalne kancerogeny, częściowo ze względu na zbyt krótki okres obserwacji dotyczącej działań szkodliwych.

Podsumowanie

Chociaż udowodniono kancerogenność cytostatyków i znany jest fakt powstawania nowotworów wtórnych po leczeniu onkologicznym, nadal niewiele wiadomo na temat występowania nowotworów u personelu medycznego w wyniku zawodowej ekspozycji na cytostatyki. Znane są nieliczne prace opisujące pojedyncze przypadki nowotworów, głównie białaczki. Jednak trudność doboru odpowiednich grup kontrolnych znacznie utrudnia interpretację wyników i uniemożliwia przeprowadzenie metaanalizy.

Według obecnego stanu wiedzy niemożliwe jest ustalenie granicy bezpieczeństwa pracy z cytostatykiem. Uważa się, że każdy kontakt jest potencjalnie niebezpieczny, dlatego konieczne jest przestrzeganie zasad pracy z cytostatykami odpowiednich dla poszczególnych grup zawodowych. Personel powinien być świadomy ryzyka, aby racjonalnie je minimalizować. Możliwe jest to dzięki regularnie przeprowadzanym szkoleniom w zakresie bezpieczeństwa pracy z cytostatykami i opieki nad chorymi poddawany mi chemioterapii.

Piśmiennictwo

1. Walusiak J, Wągrowaska-Koski E, Pałczyński C. Ocena skutków zdrowotnych zawodowej ekspozycji na cytostatyki u personelu medycznego w świetle obowiązującej profilaktyki: Badanie przekrojowe. *Med Pr* 2003; 54: 229-36.
2. Falck K, Grohn P, Sorsa M, Vainio H, Heinonen E, Holsti LR. Mutagenicity in urine of nurses handling cytostatic drugs. *Lancet* 1979; 1: 1250-1.
3. NIOSH, Alert Document Preventing Occupational Exposure to Antineoplastic and other Hazardous Drugs in Health Care Settings, US Department of Health and Human Service, Public Occupational Safety and Health DHHS, 2004, NIOSH Publication No. 2004-165.
4. Oplolka S, Molter W, Goldschmidt R. Evaporation of cytostatic drugs during preparation. *Occup Health Ind Med* 1998; 39: 207-8.
5. Laidlaw JL, Connor TH, Theiss JC, Anderson RW, Matney TS. Permeability of latex and polyvinyl chloride gloves to 20 antineoplastic drugs. *Am J Hosp Pharm* 1984; 41: 2618-23.
6. Kromhout H, Hoek F, Uitterhoeve R, Huijbers R, Overmars RF, Anzion R, Vermeulen R. Postulating a dermal pathway for exposure to antineoplastic drugs among hospital workers. Applying a conceptual model to the results of three workplace surveys. *Ann Occup Hyg* 2000; 44: 551-60.
7. Erlichman Ch, Moore M. Clinical studies implicating antineoplastic agents in carcinogenesis. W: *Cancer chemotherapy and biotherapy: Principles and practices*. Chabner BA, Longo DL (eds). Lippincott Williams and Wilkins 2001; 72-74.
8. Skov T, Maarup B, Olsen J, Rorth M, Winthereik H, Lynge E. Leukaemia and reproductive outcome among nurses handling antineoplastic drugs. *Br J Ind Med* 1992; 49: 855-61.
9. Sorsa M, Anderson D. Monitoring of occupational exposure to cytostatic anticancer agents. *Mutat Res* 1996; 355: 253-61.
10. Dann EJ, Rowe JM. Biology and therapy of secondary leukaemias. *Best Pract Res Clin Haematol* 2001; 14: 119-37.
11. Skov T, Lynge E, Maarup B, Olsen J, Rorth M, Winthereik H. Risks for physicians handling antineoplastic drugs. *Lancet* 1990; 336: 1446.
12. Hansen J, Olsen JH. Cancer morbidity among Danish female pharmacy technicians. *Scand J Work Environ Health* 1994; 20: 22-26.
13. Bonassi S, Abbondandolo A, Camurri L, et al. Are chromosome aberrations in circulating lymphocytes predictive of future cancer onset in humans? Preliminary results of an Italian cohort study. *Cancer Genet Cytogenet* 1995; 79: 133-5.
14. Levin LI, Holly EA, Seward JP. Bladder cancer in a 39-year-old female pharmacist. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 1089-91.
15. Sessink PJ, Kroese ED, van Kranen HJ, Bos RP. Cancer risk assessment for health care workers occupationally exposed to cyclophosphamide. *Int Arch Occup Environ Health* 1995; 67: 317-23.
16. Turci R, Sottani C, Spagnoli G, Minoia C. Biological and environmental monitoring of hospital personnel exposed to antineoplastic agents: a review of analytical methods. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2003; 789: 169-209.
17. Czerczak S. Klasyfikacje chemicznych czynników rakotwórczych – przegląd. *Bezpieczeństwo Pracy – Nauka i Praktyka* 2004; 33 (1): 9-14.

Adres do korespondencji

dr n. med. **Tomasz Dąbrowski**
Katedra i Zakład Fizyki i Biofizyki
Akademia Medyczna
ul. Dębinki 1
80-211 Gdańsk
tel. +48 58 349 14 80
faks +48 58 349 14 05
e-mail: tom dabro@amg.gda.pl