

Krzysztof Szmyd¹

Olga Haus^{2,3}

ZACHOROWANIA NA NOWOTWORY ZŁOŚLIWE WŚRÓD PERSONELU MEDYCZNEGO ZAWODOWO NARAŻONEGO NA KONTAKT Z CYTOSTATYKAMI

CANCERS AMONG MEDICAL PERSONNEL EXPOSED TO ANTICANCER AGENTS

¹ Akademia Medyczna, Wrocław

Klinika Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej

² Uniwersytet Mikołaja Kopernika Collegium Medicum, Bydgoszcz

Katedra i Zakład Genetyki Klinicznej

³ Akademia Medyczna, Wrocław

Katedra i Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku

STRESZCZENIE

Wstęp: Większość cytostatyków wykazuje działanie rakotwórcze, teratogenne lub mutagenne. Efekt biologiczny długotrwałego kontaktu z cytostatykami nie jest do końca poznany. Wyniki licznych badań są niejednoznaczne, co prawdopodobnie wynika z różnego stopnia narażenia, na różnych oddziałach szpitalnych. **Materiał i metody:** W Klinice Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej Akademii Medycznej we Wrocławiu, zatrudniającej około 100 osób (20 lekarzy i 80 osób personelu pielęgniarstwa) pracujących w narażeniu na cytostatyki, wystąpiło w ciągu ostatnich 15 lat 9 przypadków zachorowań na nowotwory złośliwe, które miały potencjalny związek z wykonywaną pracą. Zwraca uwagę to, że na opisywanym oddziale grupą zawodową w znacznym stopniu dotkniętą zachorowaniami są lekarze (aż 5 przypadków). **Wnioski:** Zaistniała sytuacja kliniczna wymaga podjęcia intensywnych działań, wśród których wymienić należy prowadzenie monitoringu genetycznego (badania w toku) oraz rygorystyczne przestrzeganie reguł bezpieczeństwa, które mają zastosowanie w pracy z cytostatykami. Med. Pr. 2011;62(1):17–21

Słowa kluczowe: personel medyczny, ekspozycja na cytostatyki, nowotwory złośliwe

ABSTRACT

Background: The majority of antineoplastic agents have been found to show mutagenic, teratogenic and carcinogenic potential. Biological effects of long-term contact with low levels of cytostatic drugs are not well known. The results of many studies are ambiguous, which might be associated with varying levels of exposure in different hospitals. **Material and Methods:** About 100 physicians and nurses employed in the Department of Pediatric Bone Marrow Transplantation, Hematology and Oncology, Wrocław Medical University, are exposed to cytostatic drugs. Over the last 15 years, nine cases of cancer occurred, which may result from occupational exposure to antineoplastic agents. The most severely affected professional group are physicians, among whom 5 cases of cancer were identified. **Conclusions:** Clinical situation of the Department requires an immediate action, including genetic studies, which are already under way. Moreover, all of the safety rules applicable when working with antineoplastic agents should be applied. Med Pr 2011;62(1):17–21

Key words: medical personnel, exposure to anticancer agents, cancer

Adres autorów: Klinika Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej Akademii Medycznej we Wrocławiu, ul. Bujwida 44, 50-345 Wrocław, e-mail: krzysztof.szmyd@yahoo.com

Nadesłano: 25 września 2009

Zatwierdzono: 14 grudnia 2010

WSTĘP

W szpitalach znajdują zastosowanie liczne substancje o potencjalnym działaniu rakotwórczym, teratogennym lub mutagennym, spośród których liczną grupę stanowią leki cytostatyczne. Pojawiają się od lat 60. XX wieku

doniesienia o potencjalnej toksyczności cytostatyków dla osób przygotowujących je, a także podających je pacjentowi, nie są szeroko rozpowszechnione. W związku z niewielką liczbą osób badanych oraz współistnieniem wielu czynników wpływających na rodzaj i liczbę zaburzeń genetycznych interpretacja wyników

tych badań jest trudna. Wraz z upływem lat zmianie ulega liczba i sposób leków podawanych na oddziałach onkologicznych, co także wpływa na zmianę potencjalnych zagrożeń. Narażenie na cytostatyki może przyczyniać się do występowania różnych schorzeń u osób narażonych — alergii, zmian skórnych, zaburzeń płodności, trudności w donoszeniu ciąży, ciężkich wad wrodzonych u potomstwa, a także nowotworów złośliwych (1).

W publikacjach zawierających informacje na temat ekspozycji na cytostatyki analizie poddawane są przede wszystkim stężenia substancji w powietrzu atmosferycznym, zanieczyszczenie powierzchni w pomieszczeniach szpitalnych, stężenia leków we krwi i moczu osób pracujących w narażeniu, obecność zmian genetycznych u pracowników, a także przypadki niepłodności oraz stan zdrowia dzieci w rodzinach narażonych pracowników (2,3). Najczęstszymi drogami, przez które dochodzi do wchłaniania cytostatyków, są skóra i błony śluzowe, w mniejszym stopniu drogi oddechowe. Do narażenia personelu medycznego dochodzi wskutek rozpryskiwania się leków w czasie ich przygotowywania i podawania chorym, poprzez kontakt z wymiocinami, moczem czy potem chorego (4). Nieco inną drogę, przez którą leki cytostatyczne mogą być wydzielane do otoczenia, stanowi układ oddechowy pacjenta.

W ocenie stopnia narażenia pracowników medycznych na cytostatyki mają zastosowanie następujące badania cytogenetyczne — analiza aberracji chromosomowych, badanie mikrojąder oraz badanie wymian chromatyd siostrzanych (5–8). Z podanych powyżej parametrów niektórzy autorzy największą wartość prognostyczną przypisują liczbie aberracji chromosomowych (9). Badania genetyczne w większości analizowanych publikacji są wykonywane na grupie personelu pielęgniarskiego oraz wśród farmaceutów szpitalnych. W obu tych grupach zawodowych za najważniejszą drogę potencjalnego wniknięcia cytostatyków do organizmu uważane są skóra i błony śluzowe (1,6,7,10). Brakuje natomiast publikacji opisujących wpływ cytostatyków na zdrowie lekarzy pracujących na oddziałach onkologicznych. Wynikać to może z jednej strony z braku ich zaangażowania w proces przygotowywania wlewów z cytostatykami, a z drugiej — z założenia, że droga wziewna ma mniej istotny wpływ na zdrowie narażonych.

ZACHOROWANIA NA NOWOTWORY WŚRÓD PERSONELU KLINIKI TRANSPLANTACJI SZPIKU, ONKOLOGII I HEMATOLOGII DZIECIĘCEJ AKADEMII MEDYCZNEJ WE WROCŁAWIU

Klinika Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej Akademii Medycznej we Wrocławiu prowadzi leczenie przeciwnowotworowe dzieci z terenu Dolnego Śląska i przyległych rejonów województwa ościennych, dysponując 36 łózkami oraz 12-stanowiskowym oddziałem przeszczepiania szpiku kostnego. Do najczęściej stosowanych w Klinice leków cytostatycznych należą metotreksat, cyklofosfamid, ifosfamid, arabinozyd cytozyny i busulfan. W dużych ilościach wykorzystywana jest również cyklosporyna A, która obok cyklofosfamidu i busulfanu wymieniana jest w wykazie czynników rakotwórczych dla ludzi opublikowanym przez Ministerstwo Zdrowia (11).

W Klinice zatrudnionych jest 100 osób, w tym 20 lekarzy oraz 80 osób personelu pielęgniarskiego, pracujących w narażeniu na cytostatyki. W analizowanym okresie przez minimum 12 miesięcy pracowało na oddziale łącznie około 150 osób (38 lekarzy). W ciągu ostatnich 15 lat wystąpiło wśród personelu 9 przypadków zachorowań na nowotwory złośliwe, które miały potencjalny związek z wykonywaną pracą (tab. 1). Ponadto wśród personelu laboratorium diagnostycznego, zlokalizowanego w budynku Kliniki, wystąpiło w tym samym okresie kolejnych 5 przypadków schorzeń nowotworowych. Wszystkie zachorowania, z wyjątkiem jednego, dotyczyły osób w niecharakterystycznym dla danych schorzeń rozrostowych dość młodym wieku. Zwraca uwagę, że na opisywanym oddziale grupą zawodową w znacznym stopniu dotkniętą zachorowaniami są lekarze. W tej grupie wystąpiło łącznie w okresie 15 lat 5 przypadków nowotworów złośliwych, w tym 2 zachorowania na nowotwory hematologiczne, 2 przypadki raka jelita grubego oraz 1 przypadek raka piersi z wtórnym zespołem mielodysplastycznym i ostrą białaczką mieloblastyczną.

Ze względu na rozproszenie budynków szpitala po całym mieście do roku 2009 wlewy cytostatyków były przygotowywane lokalnie, w budynku oddziału, z pominięciem apteki szpitalnej. Osobą przygotowującą leki dla pacjentów była pielęgniarka wyznaczona do tego na dany dzień. Procedurę wykonywano z użyciem komory laminarnej. Do roku 2000 rozpuszczanie cy-

Tabela 1. Przypadki zachorowań na raka wśród badanego personelu (pielęgniarki, lekarze)
Table 1. Cancer cases among the analysed personnel (nurses, physicians)

Lp. No	Wiek [w latach] Age [years]	Płeć Gender	Staż pracy [w latach] Duration of employment [years]	Zdiagnozowane schorzenia Diagnosed cancers n	Diagnoza (rok) Diagnosis (year)	Stan obecny Current status
1	40	K/F	15	1	rak jelita grubego / colon cancer (1995)	zgon / death
2	50	K/F	25	1	rak jelita grubego / colon cancer (2001)	zgon / death
3	33	K/F	7	1	chłoniak nieziarniczny / non-hodgkin lymphoma (2001)	CR
4	71	K/F	40	3	piers / jelito grube / MDS / AML / breast / colon cancer / MDS / AML (2000/01)	zgon / death
5	37	K/F	7	1	rak piersi / breast cancer (2002)	CR
6	52	K/F	22	1	rak piersi / breast cancer (2003)	CR
7	49	K/F	27	1	rak piersi / breast cancer (2006)	CR
8	41	K/F	17	1	rak piersi / breast cancer (2007)	CR
9	45	K/F	18	1	MDS / AML (2007)	zgon / death

K — kobieta / F — female.

CR — remisja całkowita / complete remission.

MDS — zespół mielodysplastyczny / myelodysplastic syndrome.

AML — ostra białaczka mieloblastyczna / acute myeloblastic leukemia.

tostatyków przeprowadzano w gabinecie zabiegowym danego oddziału, równocześnie z inną pracą wykonywaną w tym samym pomieszczeniu (np. drobne zabiegi, zmiany opatrunków, pobieranie krwi do badań). W latach następnych wydzielono pomieszczenie przeznaczone jedynie do rozpuszczania cytostatyków, co znacznie poprawiło sytuację. Innym czynnikiem, na który trzeba zwrócić uwagę, jest długość czasu pracy lekarza, większa średnio o około 100 godzin od czasu pracy pielęgniarki (praca codzienna po 8 godzin dziennie plus dodatkowo 4–5 dyżurów 24-godzinnych). Lekarze ponadto są grupą zawodową, która pracuje w systemie pracy codziennej, w przeciwieństwie do pielęgniarek, które pracując na zmiany 12-godzinne, mają również kilkudniowe okresy przerwy w pracy.

WNIOSKI

Działania biologiczne wywołane długotrwałym kontaktem z niskimi stężeniami cytostatyków nie są dokładnie poznane. Ocena wyników badań genetycznych prowadzonych przez różnych autorów u ludzi pracujących w narażeniu na cytostatyki jest niestety wciąż trudna. Wyniki licznych badań są niejednoznaczne, co prawdopodobnie wynika z różnego stopnia narażenia na różnych oddziałach szpitalnych. Publikacje w tej dziedzinie wskazują, że u osób pracujących z cy-

tostatykami, skrupulatnie przestrzegających zasad ochrony osobistej, nie pojawiają się zmiany genetyczne (10). Obecność zmian genetycznych pozwala natomiast na wykrycie nawet przypadkowego wnikięcia cytostatyków do organizmu (5).

Niestety, bardzo trudno wskazać argumenty potwierdzające z dużym prawdopodobieństwem, że do zachorowań wśród personelu doszło w związku z wykonywaną pracą. Wpływa na to między innymi trwający wiele lat rozwój procesu nowotworowego, co oznacza, że za wykrywane dziś zachorowania odpowiada narażenie, do którego doszło przynajmniej kilka lat wcześniej. Z innej strony wszelkie dostępne badania genetyczne analizują stan pracownika w momencie pobierania krwi do badań. W wielu wypadkach zatem, szczególnie gdy procedury bezpieczeństwa były poprawiane, jedynie obserwacja wzmożonej zachorowalności w danej grupie pracowników staje się istotnym argumentem w dyskusji.

Obserwowana przez nas duża liczba zachorowań wśród lekarzy może wpłynąć na zmianę poglądu sugerującego, że głównymi drogami kontaktu z cytostatykami są skóra i błony śluzowe (4). W przypadku lekarzy podstawowym sposobem kontaktu z lekami wydaje się droga oddechowa, a prawdopodobnie nieco mniejsze znaczenie ma kontakt z chorym przez skórę. Kolejna ciekawa obserwacja wskazuje, że do istotnego narażenia może dochodzić w grupie zawodowej, która nie ma

żadnego związku z przygotowywaniem leków. Kluczowy natomiast wydaje się długi czas przebywania tych osób na oddziale szpitalnym. Podobne wnioski, wskazujące, że kontakt z pacjentem poddawany chemioterapii jest bardziej obciążający dla personelu medycznego niż samo przygotowanie wlewu, podają również inni autorzy (2). Mimo to nie ma doniesień literaturowych na temat wzmożonej zachorowalności na nowotwory w grupie lekarzy z oddziałów chemioterapii.

Wśród analizowanych przypadków zachorowań, zgodnie z danymi z piśmiennictwa, największy potencjalny związek z narażeniem na leki cytostatyczne mogą mieć obserwowane w badanej grupie nowotwory hematologiczne (12). Z kolei wystąpienie dwóch zachorowań na raka jelita grubego, który należy do najczęściej występujących u ludzi nowotworów złośliwych, nie wskazuje jednoznacznie na związek ich wystąpienia z cytostatykami. W chwili obecnej niestety nie jest już możliwe wykonanie u tych chorych dodatkowych badań w kierunku ewentualnej obecności innych czynników zwiększających ryzyko wystąpienia nowotworu jelita grubego. Najbardziej interesująca wydaje się natomiast obserwacja dużej liczby przypadków raka piersi w badanej grupie pracowników. Opis zwiększonej częstości zachorowań na ten typ nowotworu, a także raka jelita grubego u personelu pracującego na zmiany nocne (w tym personelu medycznego) pojawia się w pojedynczych publikacjach. Ich autorzy wskazują jednak na różne potencjalne przyczyny, np. zaburzenia zegara biologicznego podczas pracy w godzinach nocnych i związane z tym zaburzenia hormonalne (13,14). Wydaje się jednak, że praca w narażeniu na substancje o działaniu kancerogennym dodatkowo sprzyja nowotworzeniu.

Obserwowane przez nas przypadki zachorowań nie mogą być jednoznacznie przypisane do żadnego z cytostatyków stosowanych w Klinice Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej Akademii Medycznej we Wrocławiu. Z leków tu podawanych najczęściej wiązany z nowotworami u osób narażonych jest cyklofosfamid, który odpowiada za częstsze występowanie białaczek i raka pęcherza moczowego (12,15). Ten ostatni typ nowotworu w badanej grupie nie wystąpił.

Potencjalne niebezpieczeństwo związane z kontaktem z cytostatykami doprowadziło w wielu krajach do powstania przepisów ściśle regulujących sposób przygotowywania i podawania leków cytostatycznych oraz opisujących sposób sprzątnięcia pomieszczeń szpitalnych. Przykładowo w Niemczech stosowne regulacje wprowadzono już w roku 1986, w Holandii — w 1992, a we Włoszech — w 1999 (1,6).

Obserwowana sytuacja epidemiologiczna we wrocławskiej Klinice skłoniła nas do podjęcia intensywnych działań, głębokiej analizy sytuacji i przeprowadzenia u personelu szczegółowych badań genetycznych, które są w toku. Może to pozwolić na wskazanie związku między wymienionymi powyżej zachorowaniami a narażeniem na leki cytostatyczne. Możliwe będzie również szczegółowe przeanalizowanie sytuacji w klinice onkologii dziecięcej, która może odbiegać od sytuacji w większości oddziałów prowadzących leczenie cytostatyczne — dawki i sposób podawania cytostatyków w onkologii dziecięcej są bowiem inne niż na oddziałach dla dorosłych. Także ilość czasu poświęcanego przez personel na pracę z chorym dzieckiem wydaje się większa niż na oddziałach onkologicznych dla dorosłych. Pragniemy również zwrócić uwagę na stosowane obecnie środki ochrony pracowników na oddziałach chemioterapii. Doświadczenia zdobyte w innych szpitalach wskazują, że w Polsce wciąż są oddziały prowadzące chemioterapię, w których procedury bezpieczeństwa nie są skrupulatnie przestrzegane.

Przeprowadzenie szczegółowych badań w Klinice Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej Akademii Medycznej we Wrocławiu pozwoli na wskazanie ewentualnych stanowisk pracy związanych z największym narażeniem na leki cytostatyczne. Pozwoli to na upowszechnienie wiedzy o potencjalnych zagrożeniach oraz w szerszym stopniu — na rozpowszechnienie środków ochrony pracowników. W celu oceny skuteczności stosowanych procedur ochronnych wskazane jest prowadzenie nadzoru genetycznego osób, które mają kontakt z lekami cytostatycznymi.

PIŚMIENNICTWO

1. Cornetta T., Padua L., Testa A., Ievoli E., Festa F., Tranfo G. i wsp.: Molecular biomonitoring of a population of nurses handling antineoplastic drugs. *Mutat. Res.* 2008;638:75–82
2. Nygren O., Lundgren C.: Determination of platinum in workroom air and in blood and urine from nursing staff attending patients receiving cisplatin chemotherapy. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 1997;70(3):209–214
3. Mosavi-Jarrahi A., Mohagheghi M.A., Kalaghchi B., Moussavi-Jarrahi Y., Kolahi A.A., Noori M.K.: Estimating the incidence of leukemia attributable to occupational exposure in Iran. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2009;10:67–70
4. Ziegler E., Mason H.J., Baxter P.J.: Occupational exposure to cytotoxic drugs in two UK oncology wards. *Occup. Environ. Med.* 2002;59:608–612

5. Pilger A., Kohler I., Stettner H., Mader R.M., Rizowski B., Terkola R. i wsp.: Long term monitoring of sister chromatid exchanges and micronucleus frequencies in pharmacy personnel occupationally exposed to cytostatic drugs. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 2000;73:442–448
6. Oestreicher U., Stephan G., Glatzel M.: Chromosome and SCE analysis in peripheral lymphocytes of persons occupationally exposed to cytostatic drugs handled with and without use of safety covers. *Mutat. Res.* 1990;242:271–277
7. Ensslin A.S., Huber R., Pethran A., Rommelt H., Schierl R., Kulka U. i wsp.: Biological monitoring of hospital pharmacy personnel occupationally exposed to cytostatic drugs: urinary excretion and cytogenetics studies. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 1997;70:205–208
8. Mahrous H.S., Ismail S.R., Hashishe M.M., Kohail H.M.: Sister chromatid exchanges and chromosome aberrations in lymphocytes of medical personnel handling cytostatic drugs. *J. Egypt Public Health Assoc.* 1998;73:297–323
9. Hagmar L., Bonassi S., Stromberg U., Mikoczy Z., Lando C., Inger-Lise H. i wsp.: Cancer predictive value of cytogenetic markers used in occupational health surveillance programs: a report from an ongoing study by European Study Group on Cytogenetic Biomarkers and Health. *Mutat. Res.* 1998;405:171–178
10. Jakab M.G., Major J., Tompa A.: Follow-up genotoxicological of nurces handling antineoplastic drugs. *J. Toxicol. Environ. Health A* 2001;62:307–318
11. Rozporządzenie Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 11 września 1996 r. w sprawie czynników rakotwórczych w środowisku pracy oraz nadzoru nad stanem zdrowia pracowników zawodowo narażonych na te czynniki. *DzU* z 1996 r. nr 121, poz. 571
12. Salamanchuk Z., Jakóbczyk M., Nowak W., Skotnicki A.B.: Complex cytogenetics in a case of probably work related MDS/AML. *Leuk. Res.* 2004;28:1357–1361
13. Hansen J.: Risk of breast cancer after night- and shift work: current evidence and ongoing studies in Denmark. *Cancer Causes Control* 2006;17:531–537
14. Haus E., Smolensky M.: Biological clocks and shift work: circadian dysregulation and potential long-term effects. *Cancer Causes Control* 2006;17:489–500
15. International Agency for Research on Cancer: Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 26. Some Antineoplastic and Immunosuppressive Agents [cytowany 20 sierpnia 2010]. Adres: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol26/volume26.pdf>