

Cisplatyna

Dokumentacja proponowanych dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego^{1,2}

Cisplatin

Documentation of proposed values of occupational exposure limits (OELs)

dr ANNA PAŁASZEWSKA-TKACZ
e-mail: Anna.Tkacz@imp.lodz.pl
mgr ANNA ŚWIDWIŃSKA-GAJEWSKA
e-mail: Anna.Gajewska@imp.lodz.pl
prof. dr hab. SŁAWOMIR CZERCZAK
e-mail: Slawomir.Czerczak@imp.lodz.pl
Instytut Medycyny Pracy
im. prof. dr. med. Jerzego Nofera
91-348 Łódź
ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8

NDS	0,002 mg/m ³
NDSCh	nie ustalono
NDSP	nie ustalono
DSB	nie ustalono
Carc. 1B	substancja rakotwórcza kategorii zagrożenia 1.B (wykazuje potencjalne działanie rakotwórcze na ludzi)
Skóra	wchłanianie substancji przez skórę może być tak samo istotne, jak przy narażeniu drogą oddechową
Ft	substancja działająca szkodliwie na płód

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 23.06.2016 r.

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 05.07.2017 r.

Słowa kluczowe: cisplatyna, toksyczność, narażenie zawodowe, NDS.

Keywords: cisplatin, toxicity, occupational exposure, MAC.

¹ Wartość NDS cisplatyny została w dniu 5.07.2017 r. przyjęta na 86. posiedzeniu Międzyresortowej Komisji do spraw Najwyższych Dopuszczalnych Stężeń i Natężeń Czynników Szkodliwych dla Zdrowia w Środowisku Pracy i przedłożona ministrowi właściwemu do spraw pracy (wniosek nr 102) w celu ich wprowadzenia do rozporządzenia w załączniku nr 1 w części A wykazu najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych w środowisku pracy.

² Publikacja opracowana na podstawie wyników III etapu programu wieloletniego „Poprawa bezpieczeństwa i warunków pracy”, finansowanego w latach 2014-2016 w zakresie badań naukowych i prac rozwojowych ze środków Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego/Narodowego Centrum Badań i Rozwoju.

Koordinator programu: Centralny Instytut Ochrony Pracy – Państwowy Instytut Badawczy.

Streszczenie

Cisplatyna jest cytostatykiem stosowanym w terapii raka: jądra, jajnika, pęcherza moczowego, kolczystokomórkowego głowy i szyi, drobnokomórkowego i niedrobnokomórkowego płuca oraz szyjki macicy. Dla personelu medycznego jest dostępna w postaci ampulek 10 lub 50 mg z koncentratem do sporządzania roztworu do infuzji (1 mg cisplatyny/ml).

Narażenie zawodowe na cisplatynę może wystąpić podczas produkcji oraz w czasie stosowania leku na oddziałach szpitalnych. Narażenie przy produkcji stanowi mniejszy problem, ponieważ dotyczy stosunkowo wąskiej grupy pracowników firm farmaceutycznych, podlegających wymogom dobrej praktyki wytwarzania i restrykcyjnej kontroli narażenia. Znacznie większą grupę osób zawodowo narażonych na cisplatynę stanowią pracownicy służby zdrowia (pielęgniarki, lekarze, farmaceuci, salowe, osoby sprzątające, pracownicy pralni) opiekujący się i mający kontakt z leczonym pacjentem. Źródłem narażenia dla personelu medycznego i pomocniczego może być przygotowywany i podawany lek oraz wydaliny i wydzieliny chorych. Głównymi drogami narażenia zawodowego w trakcie procesów produkcji cisplatyny są układ oddechowy i skóra. W warunkach szpitalnych to skóra stanowi główną drogę narażenia, chociaż nie można wykluczyć również narażenia inhalacyjnego, głównie na aerozole cisplatyny. Największe stężenia cisplatyny w powietrzu środowiska pracy wynosiły $< 5,3 \text{ ng/m}^3$, natomiast na różnych powierzchniach pomieszczeń aptecznych i szpitalnych, sprzęcie zabiegowym i rękawicach, stężenia nie przekraczały 110 ng/cm^2 . Brak jest danych ilościowych dotyczących wchłaniania cisplatyny przez skórę lub przez drogi oddechowe u ludzi, wiadomo natomiast, że związek może wchłaniać się tymi drogami, o czym świadczą wyniki badań prowadzonych wśród farmaceutów i personelu medycznego, u których stwierdzano istotnie większe stężenia platyny (Pt) w moczu w porównaniu z grupą kontrolną.

Informacje dotyczące skutków zdrowotnych narażenia zawodowego na cisplatynę są bardzo nieliczne. Opisano jedynie przypadki alergii zawodowej objawiającej się pokrzywką. Dane dostępne w piśmiennictwie dotyczą głównie działań niepożądanych u pacjentów leczonych cisplatyną. Najczęściej zgłaszane działania niepożądane cisplatyny to zaburzenia: czynności nerek, hematologiczne, słuchu, żołądkowo-jelitowe oraz neuropatie. U około 1/3 pacjentów już po podaniu pojedynczej dawki cisplatyny (50 mg/m^2) obserwowano skutki działania toksycznego związku na: nerki, szpik kostny

i słuch. Skutki działania nefrotoksycznego, ototoksycznego i neurotoksycznego cisplatyny mogą mieć charakter długotrwały i nieprzemijający.

W badaniach toksyczności cisplatyny na zwierzętach związek podawano wyłącznie dootrzewnowo lub dożylnie. Cisplatyna działała głównie na nerki zwierząt, wywołując zmiany biochemiczne (m.in. zwiększenie stężenia kreatyniny i azotu mocznikowego w surowicy), a w obrazie histopatologicznym martwicę w proksymalnych kanalikach nerkowych. Ponadto obserwowano zmiany aktywności enzymów wątrobowych, liczne ogniska zapalne oraz martwice wątroby, a także nieprawidłowości w rozmieszczeniu komórek wydzielniczych i aktywności enzymów bariery jelitowej oraz zmiany histopatologiczne w jelicie cienkim, które zaburzały procesy trawienne i prowadziły do zaburzenia łaknienia u zwierząt. Cisplatyna działała również ototoksycznie, prowadząc do utraty słuchu u gryzoni. Obserwowano ponadto zmiany w obrazie krwi i zaburzenia w obrębie układu krwiotwórczego. U narażonych zwierząt wystąpiły: leukopenia, zmniejszona liczba neutrofilii, limfocytów oraz płytek, a także zahamowanie czynności szpiku kostnego. W testach neurobehawioralnych u zwierząt cisplatyna wywoływała zmniejszenie aktywności ruchowej.

Cisplatyna działała mutagennie w testach na bakteriach oraz na komórkach ssaków, w tym na ludzkich limfocytach. Wywoływała wzrost częstości wymian chromatyd siostrzanych i aberracje chromosomowe. Odnotowano dodatnie wyniki testu kometowego oraz mikrojądrowego.

Jednym z opisywanych działań ubocznych terapii cisplatyną jest jej działanie rakotwórcze. W literaturze opisano przypadki ostrej białaczki nielimfoblastycznej u pacjentek leczonych wyłącznie cisplatyną i karboplatiną 6 lat po zakończeniu chemioterapii. W dostępnym piśmiennictwie brak jest danych dotyczących przypadków zachorowania na nowotwory pracowników zawodowo narażonych wyłącznie na cisplatynę. Istniejące doniesienia dotyczą jednoczesnego narażenia na różne cytostatyki.

U myszy i szczurów po podaniu dootrzewnowym cisplatyny wykazano jej działanie rakotwórcze. U myszy narażanych na cisplatynę obserwowano zwiększoną liczbę i częstość występowania gruczolaków płuc. Po narażeniu zwierząt na cisplatynę dootrzewnowo, a ponadto na olej krotonowy naskórnym, odnotowano brodawczaki skóry. U narażanych szczurów cisplatyna indukowała białaczkę.

W IARC zaklasyfikowano cisplatynę jako substancję prawdopodobnie rakotwórczą dla ludzi (grupa

2.A). W DECOS uznano ją za kancerogen genotoksyczny, również NTP klasyfikuje ją jako substancję potencjalnie rakotwórczą dla ludzi. Pomimo że cisplatyna nie została urzędowo zaklasyfikowana w UE i brak jej klasyfikacji zharmonizowanej, większość producentów klasyfikuje ten związek jako działający rakotwórczo kategorii zagrożenia 1.B.

Nie ma w dostępnym piśmiennictwie danych o przypadkach klinicznych i wynikach badań epidemiologicznych dotyczących wpływu cisplatyny na płód i rozrodność wskutek narażenia zawodowego na ten związek. Na podstawie opisanych przypadków ciężarnych leczonych cisplatyną wiadomo, że związek ten przenika przez łożysko oraz do mleka matki. U dzieci 20% pacjentek leczonych cisplatyną w pierwszym trymestrze ciąży oraz u 1% dzieci pacjentek leczonych w drugim i/lub trzecim trymestrze ciąży wystąpiły poważne wady rozwojowe.

U mężczyzn przewlekłe podawanie cisplatyny wywoływało odwracalną azoospermie oraz dysfunkcję komórek Leydig'a. Spośród 61 kobiet chorych na raka jajnika poddanych zachowawczemu zabiegowi chirurgicznemu i chemioterapii cisplatyną w wieku rozrodczym 47% urodziło dzieci w okresie po terapii, a 87% starających się zaszło w ciążę.

W badaniach na zwierzętach laboratoryjnych cisplatyna działała wysoce embriotoksycznie. Rzadziej obserwowano zmiany teratogenne. Cisplatyna wpływała także na aktywność jajników.

Na podstawie dostępnych w piśmiennictwie danych dotyczących toksyczności cisplatyny u ludzi i zwierząt nie jest możliwe ustalenie zależności dawka-odpowiedź. Z analizy klasyfikacji leków stosowanych przez: ASHP, NIOSH, IACP, IPCS wynika, że wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) cisplatyny w środowisku pracy powinna mieścić się w granicach $0,001 \div 0,01 \text{ mg/m}^3$. Biorąc pod uwagę ilościową ocenę rakotwórczości cisplatyny wykonaną przez ekspertów DECOS oraz akceptowalny poziom ryzyka zawodowego ustalony przez Międzyresortową Komisję ds. NDS i NDN ($10^{-3} \div 10^{-4}$) dla kancerogenów, dopuszczalne stężenia cisplatyny w środowisku pracy powinny mieścić się w zakresie $0,005 \div 0,0005 \text{ mg/m}^3$. W większości państw (w: USA, Belgii, Szwajcarii i na Węgrzech) ustalono wartości dopuszczalnych stężeń dla tego związku na poziomie $0,002 \text{ mg/m}^3$. Zaproponowano wartość NDS cisplatyny na poziomie $0,002 \text{ mg/m}^3$, a ponadto oznakowanie: Carc. 1B – substancja rakotwórcza kategorii zagrożenia 1.B; „Ft” – substancja działająca szkodliwie na płód oraz „skóra” – wchłanianie substancji przez skórę może być tak samo istotne, jak przy narażeniu drogą oddechową.

Brak jest podstaw merytorycznych do ustalenia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) oraz wartości dopuszczalnej w materiale biologicznym (DSB) dla cisplatyny.

Summary

Cisplatin is a cytostatic used in the treatment of testicular, ovarian, cervix and bladder cancers, squamous cell carcinoma of a head and a neck, small cell and non-small cell lung cancer. For medical staff, it is available in ampoules of 10 or 50 mg with a concentrate for solution for infusion (1 mg cisplatin/ml).

Occupational exposure to cisplatin may occur during production and drug use in hospital wards. Exposure during production is a minor problem because it concerns a relatively narrow group of employees of pharmaceutical companies, that are subjected to requirements of good manufacturing practice and restrictive exposure control. A much larger group of workers exposed to cisplatin are health professionals (nurses, doctors, pharmacists, cleaning service, laundry workers) who care for and have contact with treated patients. The source of exposure for medical and auxiliary personnel may be preparation and administration of drug and excretions and secretions of patients. The main routes of occupational exposure during cisplatin production processes are respiratory and skin.

In hospitals, skin is the main route of exposure, although inhalation exposure cannot be excluded, mainly on cisplatin aerosols. The highest concentrations of cisplatin in the occupational environment air were $< 5.3 \text{ ng/m}^3$, while on different surfaces of pharmacy and hospital rooms, surgical equipment and gloves, concentrations did not exceed 110 ng/cm^2 . There are no quantitative data on the absorption of cisplatin through the skin or through the respiratory tract in humans, but it is known that the compound can absorb these routes, as demonstrated by studies conducted among pharmacists and medical personnel with significantly higher concentrations of platinum (Pt) in urine compared to the control group.

There is little information on the health effects of occupational exposure to cisplatin. Only cases of occupational allergy manifesting by urticaria have been described. The data available in the literature refer mainly to adverse reactions in patients treated with cisplatin. The most commonly reported adverse effects of cisplatin are renal, haematological, hearing, gastrointestinal and neuropathic disorders.

In about one third of patients, after the administration of a single dose of cisplatin (50 mg/m²), the toxic effects of the compound were observed on kidneys, bone marrow and hearing. The nephrotoxic, ototoxic and neurotoxic effects of cisplatin can be long-term and permanent.

In animal toxicity studies with cisplatin, the compound was administered intraperitoneally or intravenously. Cisplatin affects mainly kidneys of animals, causing biochemical changes (including an increase creatinine and urea nitrogen levels in serum), and histopathological abnormalities, necrosis in the proximal renal tubules. Moreover, there were changes in liver enzymes activities, numerous inflammation and liver necrosis, and disorders in secretory cell distribution, intestinal barrier enzymes activities, and histopathological changes in the small intestine, which disturbed digestive processes and led to appetite disturbances in animals. Cisplatin is also ototoxic, leading to hearing loss in rodents. Changes in the blood parameters and disorders in the hematopoietic system have also been observed. Leukopenia, decreased number of neutrophils, lymphocytes and platelets, and bone marrow suppression occurred in exposed animals. In neurobehavioral tests in animals, cisplatin caused a decrease in physical activity.

Cisplatin was mutagenic in tests on bacteria and on mammalian cells, including human lymphocytes. It evoked an increase in the frequency of sister chromatid exchanges and chromosomal aberrations. There were positive comet and micronucleus test results. One of the reported side effects of cisplatin therapy is its carcinogenic effect. The literature describes cases of acute non-lymphoblastic leukemia in patients treated with cisplatin only and carboplatin 6 years after chemotherapy. In the available literature, there are no data on the incidence of cancer of workers professionally exposed only to cisplatin. The existing reports concern simultaneous exposure to various cytostatics. Cisplatin has been shown to be carcinogenic to mice and rats after intraperitoneal administration. In mice exposed to cisplatin an increased number and incidence of lung adenomas were observed. After exposure of animals to cisplatin intraperitoneally, and additionally to epidermal croton oil, skin papillomas were noticed. In the exposed rats, cisplatin induced leukemia.

The cisplatin was classified by IARC experts as probably carcinogenic to humans (Group 2A). In DECOS, it was considered as genotoxic carcinogen, NTP also classifies it as a potentially carcinogenic

substance for humans. Although cisplatin has not been officially classified in the EU and there is lack of its harmonized classification, most manufacturers classify this compound as a carcinogen 1B category.

There is no data available in the literature on clinical cases and results of epidemiological studies on the effect of cisplatin on the fetus and reproduction due to occupational exposure to this compound. Based on the described cases of pregnant patients treated with cisplatin, this compound is known to cross the placenta and into breast milk. Serious malformations were observed in 20% of children of patients treated with cisplatin in the first trimester of pregnancy and 1% of children in patients treated in the second and/or third trimester of pregnancy. In men, chronic administration of cisplatin induced reversible azoospermia and Leydig cell dysfunction. Of the 61 women with ovarian cancer undergoing conservative surgery and cisplatin chemotherapy at reproductive age, 47% gave birth to children after treatment, and 87% of those trying to get pregnant, became pregnant. In laboratory animal studies, cisplatin was highly embryotoxic. Teratogenic changes were less frequently observed. Cisplatin also affected ovarian activity.

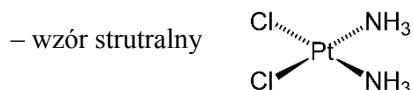
Based on the cisplatin toxicity data available in humans and animals, it is not possible to determine the dose-response relationship. The analysis of the classification of drugs used by ASHP, NIOSH, IACP and IPCS shows that the cisplatin should have a permissible occupational exposure value within 0.001–0.01 mg/m³. Considering the quantitative carcinogenicity assessment of cisplatin performed by DECOS experts and the acceptable level of occupational risk set by the Interdepartmental Commission on MAC (10⁻³–10⁻⁴) for carcinogens, acceptable concentrations of cisplatin in the work environment should be within 0.005 mg/m³–0.0005 mg/m³. In most countries (in the USA, Belgium, Switzerland and Hungary), the occupational exposure limits for this compound were set at 0.002 mg/m³. The maximum admissible concentration (MAC) value for cisplatin was proposed at 0.002 mg/m³. It was proposed to label the substance as “Carc. 1B” – carcinogenic substance of category 1B, “Ft” – toxic to the fetus and “skin”, because absorption through the skin may be as important as inhalation. There are no substantive basis to establish the value of the short-term (STEL) and permissible concentrations in biological material (DSB) for cisplatin.

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji

Ogólna charakterystyka cisplatyny (IARC 1981; EPA 2009; HSDB 2015; RTECS 2015):

- nazwa chemiczna *cis*-diaminodichloroplatyna
- wzór sumaryczny $\text{PtCl}_2(\text{NH}_3)_2$



- numer CAS 15663-27-1
- numer RTECS TP2450000
- numer indeksowy brak
- numer WE 239-733-8
- synonimy: COOP; DDP; *cis*-DDP; POD; *cis*-diaminodichloroplatyna; *cis*-diaminodi-

chloroplatyna(II); chlorek *cis*-diaminoplatyny(II); *cis*-dichlorodiaminoplatyna; *cis*-dichlorodiaminoplatyna(II); diaminodichlorek *cis*-platyny; diaminodichlorek *cis*-platyny(II); diaminodichlorek platyny.

Cisplatyna nie została urzędowo zaklasyfikowana w UE i brak jej klasyfikacji zharmonizowanej (Rozporządzenie... 2008). Klasyfikację cisplatyny umieszczoną w bazie GESTIS-Stoffdatenbank przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1.

Klasa, kategoria zagrożenia, znaki ostrzegawcze cisplatyny (IFA 2015)

Klasa, kategoria zagrożenia	Znaki ostrzegawcze
Hasło ostrzegawcze: Niebezpieczeństwo Carc. 1B, H350 Acute Tox. 2, H300 Skin Irrit. 2, H315 Eye Irrit. 2, H319 STOT 3, H335 Skin Sens. 1, H317 Resp. Sens. 1, H334	

Objaśnienia:

- Carc. 1B – działanie rakotwórcze kategorii zagrożenia 1.B.
- Acute Tox. 2 – toksyczność ostra kategorii zagrożenia 2.
- Skin Irrit. 2 – działanie drażniące na skórę kategorii zagrożenia 2.
- Eye Irrit. 2 – działanie drażniące na oczy kategorii zagrożenia 2.
- STOT 3 – działanie toksyczne na narządy docelowe kategorii zagrożenia 3.
- Skin Sens. 1 – działanie uczulające na skórę kategorii zagrożenia 1.
- Resp. Sens. 1 – działanie uczulające na drogi oddechowe kategorii zagrożenia 1.
- H350 – może powodować raka.
- H300 – połknięcie grozi śmiercią.
- H315 – działa drażniąco na skórę.
- H319 – działa drażniąco na oczy.
- H335 – może powodować podrażnienie dróg oddechowych.
- H317 – może powodować reakcję alergiczną skóry.
- H334 – może powodować objawy alergii lub astmy bądź trudności w oddychaniu w następstwie wdychania.

Przedstawiona klasyfikacja jest taka sama lub zbliżona do klasyfikacji cisplatyny zgłaszanej przez producentów tej substancji do Europejskiej Agencji Chemikaliów. Część producentów dodatkowo klasyfikuje cisplatynę jako mutagenną i działającą szkodliwie na rozrodczość.

Właściwości fizykochemiczne

Właściwości fizykochemiczne cisplatyny (EPA 2009; HSDB 2015; IARC 1981; *Kiffmeyer* i in. 2002):

- postać i wygląd żółte ciało stałe w postaci kryształów/lek: ciekły koncentrat do sporządzania roztworu do iniekcji
- zapach bezwonna
- masa cząsteczkowa 300,05
- temperatura topnienia 270 °C (rozkład)
- gęstość właściwa 3,738 g/cm³
- rozpuszczalność w wodzie 2,53 g/l (w temp. 25 °C)
- rozpuszczalność w innych rozpuszczalnikach nierozpuszczalna w większości rozpuszczalników organicznych; rozpuszczalna w dimetyloformamidzie i soli fizjologicznej
- współczynnik podziału oktanol/woda log Kow 2,19
- prężność par 0,0018 (w temp. 20 °C) ÷ 0,0031 Pa (w temp. 40 °C)
- stabilność w roztworze wodnym wolno przechodzi w formę *trans*.

Otrzymywanie, zastosowanie, narażenie zawodowe

Otrzymanie cisplatyny po raz pierwszy opisano w latach 40. XIX w. Ponad 100 lat później *Kauffman* i in. (1963) dokładniej opisali metodę otrzymywania tej substancji polegającą na reakcji tetrachloroplatynianu(II) potasu z wodnym roztworem amoniaku, po której w procesie rekrytalizacji w rozcieńczonym kwasie solnym otrzymuje się czystą cisplatynę (IARC 1981). W 2009 r. cisplatyna była wytwarzana przez 11 producentów, z których 4 znajdowało się w Indiach, 3 w Centralnej i Południowej Ameryce, 2 w Europie i po jednym w Chinach i Meksyku. Z danych z tego okresu wynika również, że cisplatyna była dostępna u 35 dostawców, z czego 23 znajdowało się na terenie Stanów Zjednoczonych. Ponadto 7 leków dopuszczonych do stosowania przez FDA, zawierających cisplatynę jako substancję czynną,

było produkowanych przez 5 firm farmaceutycznych (NTP 2014). Zgodnie z obwieszczeniem Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 6.04.2016 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na Terytorium RP cisplatyna jest produkowana w Polsce przez 2 firmy farmaceutyczne. Brak jest jednak danych ilościowych, zarówno odnośnie do wielkości produkcji, jak i stosowania cisplatyny w Polsce.

Cisplatyna od blisko 40 lat jest stosowana jako lek cytostatyczny. Może być wykorzystywana w monoterapii lub w połączeniu z innymi lekami w leczeniu zaawansowanego raka: jądra, jajnika, pęcherza moczowego, kolczystokomórkowego głowy i szyi oraz drobnokomórkowego i niedrobnokomórkowego płuca. Ponadto, w połączeniu z innymi lekami lub radioterapią, cisplatyna może być stosowana w leczeniu raka szyjki macicy. Jest ona dostępna w postaci ampulek 10 lub 50 mg z koncentratem do sporządzania roztworu do infuzji, zawierającym najczęściej 1 mg cisplatyny/ml. Cisplatyna podawana jest w postaci wlewu dożylnego trwającego co najmniej 6 ÷ 8 h. Najczęściej cisplatyna jest stosowana dożylnie w dawce 15 ÷ 20 mg/m² powierzchni ciała/dzień przez 5 dni lub 50 ÷ 100 mg/m² powierzchni ciała jednorazowo co 3 ÷ 4 tygodnie, jednak dzienne dawki mogą sięgać 40 mg/m² powierzchni ciała przy podaniu 5-dniowym. Możliwe są różne schematy dawkowania, także w terapii skojarzonej z innymi lekami cytostatycznymi. U osób z zaburzeniami czynności nerek lub zahamowaną czynnością szpiku kostnego podawaną dawkę cisplatyny należy zmniejszyć. Cisplatynę można również stosować u dzieci po 6. miesiącu życia oraz u dzieci młodszych, ale zgodnie ze zmodyfikowanymi schematami postępowania (NTP 2014; MP 2016).

Narażenie zawodowe na cisplatynę może wystąpić podczas procesów produkcyjnych (wytwarzania, konfekcjonowania i pakowania leku) oraz w związku z jej stosowaniem na oddziałach szpitalnych. Narażenie zawodowe przy produkcji dotyczy stosunkowo wąskiej grupy pracowników zatrudnionych w wysoko wyspecjalizowanych działach firm farmaceutycznych, które dodatkowo podlegają wymogom dobrej praktyki wytwarzania, a w związku z tym – restrykcyjnym procedurom kontrolnym. Znacznie większą grupę osób zawodowo

narażonych na cytostatyki, w tym cisplatynę, stanowią pracownicy służby zdrowia narażeni w procesie leczenia, w tym m. in.: pielęgniarki, lekarze, farmaceuci, salowe, osoby sprząające, pracownicy pralni. Personel opiekujący się i mający kontakt z pacjentem leczonym cytostatykami może być narażony podczas przygotowywania i podawania leku, jak również wtórnie, poprzez kontakt z wydaliniami i wydzielinami chorych (Gać i Pawlas 2010; Hon i in. 2011; Walusiak-Skorupa i in. 2009). W ramach badań National Occupational Exposure Survey (z lat 1981-1983) oszacowano, że liczba osób potencjalnie narażonych na cisplatynę w Stanach Zjednoczonych wynosiła 21 216, w tym 15 289 kobiet (NOES 1981-1983).

Głównymi drogami narażenia zawodowego na cisplatynę w trakcie procesów produkcji cytostatyków są układ oddechowy i skóra, natomiast w przypadku personelu medycznego to skóra stanowi główną drogę narażenia, chociaż nie można wykluczyć również narażenia inhalacyjnego na aerozole i pary cisplatyny. Należy jednak zaznaczyć, że cisplatyna jest dostarczana do szpitali w postaci roztworów w soli fizjologicznej, których niska prężność par w temperaturze pokojowej jest porównywalna z wodą. Niemniej jednak manipulowanie lekiem, tj.: otwieranie ampulek, przygotowywanie roztworów do iniekcji, odpowietrzanie strzykawek, może prowadzić do przedostawania się leku do powietrza i wchłaniania go w drogach oddechowych (Walusiak-Skorupa i in. 2009).

W 2009 r. w NIOSH przeprowadzono ocenę ryzyka zdrowotnego pracowników Medycznego Centrum Klinicznego podczas symulacji dootrzewnowego podania cisplatyny w postaci 5-procentowego roztworu w soli fizjologicznej. Pobrano próbki powietrza, próbki z powierzchni podłóg oraz z powierzchni bawełnianych rękawic noszonych przez pracowników pod rękawicami lateksowymi, stosowanymi standardowo przy chemioterapii. Nie stwierdzono cisplatyny w próbkach powietrza pobieranych zarówno w strefie oddychania pracowników, jak i w pozostałych miejscach sali operacyjnej (oznaczalność metody wynosiła odpowiednio: 0,058 i 0,016 $\mu\text{g}/\text{m}^3$). Podobnie nie stwierdzono cisplatyny na bawełnianych rękawicach (próg oznaczalności wynosił 0,009 μg na próbkę). Cisplatyna była obecna jedynie w jednej próbce pobranej z podłogi sali operacyjnej po wykonaniu zabiegu, nie stwierdzono jej w zmywach

pobranych przed rozpoczęciem oraz po sanityzacji (Couch i Burr 2010).

W kilku europejskich (niemieckich i włoskich) szpitalach poddano ocenie zagrożenia dla zdrowia personelu medycznego w trakcie dootrzewnowego podawania cisplatyny. Solaß i in. (2013) analizowali narażenie zawodowe związane z podawaniem pacjentom cisplatyny i doksorubicyny metodą PIPAC (*Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy*). Nie stwierdzono cisplatyny w próbkach powietrza pobranych w strefie oddychania anesteziologa i chirurga (oznaczalność metody: 0,009 $\mu\text{g}/\text{m}^3$). W próbkach pobranych na sprzęcie zabiegowym, rękawicach operatorów i podłogach sal operacyjnych podczas podawania cisplatyny metodą HIPEC (*Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy*) stwierdzano małe stężenia platyny wynoszące $0,00007 \div 110 \text{ ng}/\text{cm}^2$ (na sprzęcie zabiegowym i podłogach) oraz $0,01 \div 729 \text{ ng}$ na parę rękawic. Schierl i in. (2012) oraz Caneparo i in. (2014), oceniając zawodowe narażenie na cisplatynę podczas zabiegu HIPEC, nie stwierdzili obecności cisplatyny w próbkach powietrza (oznaczalność metody 0,01 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) oraz w próbkach moczu (oznaczalność metody $< 1 \mu\text{g}/\text{l}$). Stężenia cisplatyny na wewnętrznej powierzchni zewnętrznej pary rękawic wynosiły średnio 6,17 $\mu\text{g}/\text{l}$ (pierwszego dnia) oraz 4,01 $\mu\text{g}/\text{l}$ (drugiego dnia). Na zewnętrznej powierzchni wewnętrznej pary rękawic stężenia związku były mniejsze – odpowiednio 0,03 $\mu\text{g}/\text{l}$ oraz 0,02 $\mu\text{g}/\text{l}$. Nie stwierdzono cisplatyny na powierzchni skóry personelu medycznego.

Odraska i in. (2014) badali narażenie na cytostatyki zawierające platynę i cyklofosfamid w 13 aptekach szpitalnych czeskich szpitali. Średnie stężenie platyny w próbkach pobranych na koniec dnia roboczego z różnych powierzchni w miejscach przechowywania i przygotowywania leku wynosiło $< 0,2 \div 6,9 \text{ pg}/\text{cm}^2$ ($< 0,0002 \div 0,0069 \text{ ng}/\text{cm}^2$). Ponadto autorzy porównywali stężenia cytostatyków oznaczane w różnych aptekach szpitalnych ze stopniem przeszkolenia i doświadczenia personelu. Uzyskane wyniki uzasadniają tezę, że narażenie zawodowe na cytostatyki istotnie zależy od sposobu zarządzania ryzykiem, w tym przestrzegania właściwych procedur postępowania z lekiem. Również inni autorzy podkreślają wagę właściwego zarządzania ryzykiem nie tylko podczas przygotowywania, lecz także

podczas podawania i utylizowania leków. Duże jest także znaczenie: szkoleń personelu w tym zakresie, stosowania skutecznych środków ochrony osobistej oraz właściwego wyposażenia i zaprojektowania miejsc, w których przygotowuje się formę końcową leku. Implementacja właściwych procedur i środków bezpieczeństwa zarówno w aptekach szpitalnych, jak i na oddziałach onkologicznych i innych stosujących cytostatyki, powoduje zmniejszenie poziomu narażenia zawodowego (Schreiber i in. 2003; Sorsa i in. 2006). W jednym z brytyjskich szpitali, na oddziałach, gdzie stosowano terapię cisplatyną i karboplatiną, stężenia cisplatyny oznaczane na powierzchni klamek i drzwiach łódki nie przekraczały 15 ng łącznie na badaną powierzchnię. Ilość platyny oznaczona na rękawiczkach ochronnych pielęgniarek wynosiła $0,4 \div 36$ ng na rękawiczkę, przy czym większe stężenia stwierdzano na rękawiczkach personelu podającego lek chorym. Poziom platyny oznaczanej w moczu pielęgniarek nie różnił się od poziomu w grupie kontrolnej (Ziegler i in. 2002). W dwóch aptekach szpitalnych w Wielkiej Brytanii, przygotowujących m.in. cytostatyki zawierające platynę, stwierdzono < 130 ng/m² platyny w próbkach pobranych z powierzchni podłóg, < 102 ng na rękawiczkę ochronną farmaceuty przygotowującego leki oraz $< 0,21$ ng/m³ w stacjonarnych próbkach powietrza i $< 5,3$ ng/m³ w strefie oddychania pracowników. W moczu pracowników stwierdzono platynę w stężeniach istotnie większych niż w próbkach pobranych od grupy kontrolnej – wartości medialne z dwóch oddziałów wynosiły odpowiednio: 8,2 i 23,2 nmol/mol kreatyniny (Mason i in. 2005).

W piśmiennictwie istnieją publikacje, w których badacze oceniali, czy źródłem narażenia na cisplatynę drogą dermalną może być również zewnętrzna powierzchnia fabrycznie zamkniętych fiolek zawierających roztwór leku, dostarczonych przez producenta. Oznaczane przez różnych badaczy ilości cisplatyny nie przekraczały 344 ng na fiolkę i stanowiły poniżej 0,00003% zawartości fiołki (Mason i in. 2003; Naito i in. 2012; Nygren i in. 2002).

Ensslin i in. (1994) oznaczyli platynę w 9 (na 52) próbkach moczu pobranych od 21 pielęgniarek i farmaceutów jednego z niemieckich szpitali. Oznaczane stężenia wahały się w zakresie $3,5 \div 34,4$ ng/l (poziom oznaczalności wynosił 1,8 ng/l). Większe stężenia platyny oznaczono w moczu pielęgniarek opiekujących się chorymi leczonymi pochodnymi cisplatyny w 3 szwedzkich szpitalach

(Nygren i Lundgren 1997). Średnie stężenie platyny w moczu badanego personelu wynosiło 126 ± 92 ng/l. Zwiększone stężenia platyny we krwi w stosunku do grupy nienarażonych ($1,2 \pm 0,69$ ng/ml) stwierdzono u pielęgniarek przygotowujących i podających lek ($2,2 \pm 1,7$ ng/ml) oraz pielęgniarek opiekujących się chorymi ($3,8 \pm 4,0$ ng/ml). Nie stwierdzono zwiększonych stężeń platyny we krwi u farmaceutów szpitalnych ($0,47 \pm 0,31$ ng/ml). W próbkach powietrza pobranych zarówno podczas przygotowywania leków, jak i podawania ich pacjentom, nie stwierdzono większych poziomów platyny. Oznaczane stężenia wynosiły poniżej 2 ng/m³ (pomiar 4-godzinny) i 4 ng/m³ (pomiar 20- ÷ 30-minutowy). Potwierdza to istotność wchłaniania cisplatyny przez skórę. Na podstawie większego stężenia platyny we krwi pielęgniarek opiekujących się chorymi można stwierdzić większe prawdopodobieństwo wystąpienia narażenia w tych warunkach niż przy podawaniu leku.

Obecność leków cytostatycznych (w tym cisplatyny) w moczu personelu pielęgniarskiego i farmaceutów 14 niemieckich szpitali potwierdzono również w badaniach prowadzonych w latach 1995-1997, opisanych przez Pethran i in. (2003). Mediany stężeń platyny w badanych próbkach moczu, pobieranych w trakcie zmiany roboczej, wyrażone w ng/l wynosiły $6,6 \div 8,5$ ng i nie różniły się istotnie od stężeń mierzonych po weekendowej i świątecznej przerwie w pracy. Istotnie statystycznie różnice obserwowano w stężeniu platyny w moczu wyrażonym w ng/g kreatyniny w próbkach pobranych w trakcie zmiany roboczej ($8,8 \div 11,9$ ng/g kreatyniny) i po przerwie w pracy ($5,6 \div 7,1$ ng/g kreatyniny).

W tabeli 2. zamieszczono dane o narażeniu zawodowym na cisplatynę nadesłane do Centralnego Rejestru Danych o Narażeniu na Substancje Chemiczne, ich Mieszanki, Czynniki lub Procesy Technologiczne o Działaniu Rakotwórczym w Łodzi w latach 2013-2014 r. (Konieczko 2015).

Z danych przedstawionych w raporcie Krajowego Konsultanta w dziedzinie pielęgniarstwa onkologicznego wynika, że w 2010 r. w placówkach onkologicznych w 12 województwach Polski pracowało 5 077 pielęgniarek, w tym 215 posiadających specjalizację z pielęgniarstwa onkologicznego. W 2010 r. w skontrolowanych 1 776 placówkach opieki zdrowotnej (34,7 % ogółu), zatrudniających ogółem 290 937 pracowników, w narażeniu na leki cytostatyczne (ogólnie) pracowało 3 220

pracowników, w tym 2 956 kobiet, co może świadczyć o jeszcze większej liczbie osób pracujących w narażeniu na cytostatyki, niż wynika to z danych

Krajowego Konsultanta w dziedzinie pielęgniarstwa onkologicznego (Raport 2010).

Tabela 2.

Dane dotyczące narażenia zawodowego na cisplatynę w Polsce nadesłane do Centralnego Rejestru Danych o Narażeniu na Substancje Chemiczne, ich Mieszanki, Czynniki lub Procesy Technologiczne o Działaniu Rakotwórczym w 2013 r. oraz w 2014 r. (Konieczko 2015)

Rok	Liczba woj.	Liczba zakładów pracy	Liczba narażonych mężczyzn	Liczba narażonych kobiet	Liczba osób narażonych razem
2013	2	3	4	136 (w tym 62 < 45 r.ż.)	140
2014	5	7	3	245 (w tym 90 < 45 r.ż.)	248

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Działanie ostre i po podaniu wielokrotnym

W dostępnym piśmiennictwie informacje na temat skutków narażenia na cisplatynę w warunkach zawodowych są nieliczne. Opisano u pracowników narażonych na cisplatynę przypadki alergii zawodowej objawiającej się pokrzywką (Walusiak 2002). Schena i in. (1996) opisali przypadek 35-letniej pielęgniarki, u której po 30 min od rozcieńczenia roztworu cisplatyny na skórze występowała pokrzywka, która ustępowała po 2 h. Opisywana reakcja rozwinęła się po 6 miesiącach pracy na oddziale onkologicznym. Orbaek (1982) oraz Cleare i in. (1976) opisali przypadki skórnej reakcji alergicznej w wyniku kontaktu z solami platyny.

Dane dostępne w piśmiennictwie dotyczą głównie działań niepożądanych obserwowanych u pacjentów podczas chemioterapii cisplatyną, w której lek był podawany dożylnie.

Obserwacje kliniczne

Zgodnie z informacją od producentów cisplatyny (Accord 2014; Actavis 2014; Ebewe 2013; Mylan 2015; Teva 2011) działania niepożądane cisplatyny zgłaszane na etapie badań klinicznych oraz podczas zarejestrowanej już terapii były uzależnione od zastosowanej dawki i mogły być skumulowane.

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane cisplatyny to zaburzenia: hematologiczne (leukopenia, trombocytopenia i niedokrwistość), żółdkowo-jelitowe (jadłowstręt, nudności, wymioty

i biegunka), słuchu (upośledzenie słuchu), czynności nerek (niewydolność nerek, nefrotoksyczność, hiperurykemia) i gorączka. Działania toksyczne cisplatyny na nerki, szpik kostny i słuch obserwowano u około 1/3 pacjentów po podaniu pojedynczej dawki związku (50 mg/m²). Działania te są zazwyczaj zależne od dawki oraz dawki skumulowanej, szczególnie jeśli dotyczy to działania nefrotoksycznego. Ototoksyczność może mieć cięższą postać u dzieci (FDA 2016; Teva 2011).

Wśród działań niepożądanych występujących w czasie terapii cisplatyną, wymienianych przez producentów w charakterystyce produktu leczniczego (Teva 2011; Accord 2014), znajdują się:

Zaburzenia w obrębie nerek i dróg moczowych

- *bardzo często*³ jest zgłaszana ostra niewydolność nerek po jednorazowym lub wielokrotnym podaniu (zwiększenie stężenia kreatyniny oraz azotu mocznikowego we krwi, kwasu moczowego w osoczu i/lub zmniejszenie klirensu kreatyniny). Łagodne, przemijające zaburzenia czynności nerek mogą wystąpić po jednorazowej, pośredniej dawce cisplatyny (20 ÷ < 50 mg/m²). Jednorazowa duża dawka (50 ÷ 120 mg/m²) lub wielokrotne, codzienne dawki mogą powodować niewydolność nerek z martwicą kanalikową, objawiającą się jako mocznica lub bezmocz. Niewydolność nerek może być nieodwracalna. Działanie nefrotoksyczne

³ Częstość występowania jest określona wg następującej konwencji: *bardzo często* (≥ 1/10 pacjentów); *często* (≥ 1/100 do < 1/10); *niezbyt często* (≥ 1/1000 do < 1/100); *rzadko* (≥ 1/10 000 do < 1/1000); *bardzo rzadko* (< 1/10 000); *nieznana* (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

cisplatyny podlega kumulacji i może wystąpić 2 ÷ 3 dni lub 2 tygodnie po pierwszej dawce (Miller i in. 2010; Taguchi i in. 2005;). Stężenia kreatyniny i mocznika w surowicy mogą się zwiększyć. Nefrotoksyczność została zaobserwowana u 28 ÷ 36% pacjentów bez odpowiedniego nawodnienia w trakcie terapii już po jednej dawce 50 mg/m² cisplatyny. Hiperurykemia występuje w postaci bezobjawowej lub jako dna moczanowa u 25 ÷ 30% pacjentów w połączeniu z nefrotoksycznością. Hiperurykemia i hiperalbuminemia mogą zwiększać prawdopodobieństwo nefrotoksyczności wywołanej przez cisplatynę.

Zaburzenia w obrazie krwi i w obrębie układu chłonnego

- *bardzo często* obserwowano: leukopenię, trombocytopenię i niedokrwistość występujące u 25 ÷ 30% pacjentów, zależne od dawki, skumulowane, najczęściej przemijające. Znaczny spadek liczby białych krwinek występuje często około 14 dni po podaniu leku ($< 1,5 \cdot 10^9/l$ u 5% pacjentów). Zmniejszenie liczby płytek krwi jest obserwowane po około 21 dniach (u mniej niż 10% pacjentów całkowita liczba wyniosła $< 50 \cdot 10^9/l$), (powrót do normy zajmuje około 39 dni). Niedokrwistość (zmniejszenie o ponad 2 g hemoglobiny) występuje z mniej więcej taką samą częstością, ale na ogół później niż leukopenia i trombocytopenia
- *bardzo często* zgłaszano niewydolność szpiku kostnego
- *rzadko* odnotowywano przypadki niedokrwistości hemolitycznej z dodatnim odczynem Coombsa, ustępującej po przerwaniu leczenia. W piśmiennictwie są dostępne publikacje dotyczące hemolizy potencjalnie wywołanej przez cisplatynę (Levi i in. 1981; Maloisel i in. 1995). Ciężkie zahamowanie czynności szpiku kostnego (w tym agranulocytoza i/lub niedokrwistość aplastyczna) może wystąpić po dużych dawkach (50 ÷ 120 mg/m²) cisplatyny
- *bardzo rzadko* występowała mikroangiopatia zakrzepowa z zespołem hemolityczno-mocznicowym.

Zaburzenia w układzie sercowo-naczyniowym

- *często* obserwowano zaburzenia czynności serca, takie jak: bradykardia, tachykardia, inne zmiany w EKG (zmiany w odcinku ST, oznaki niedokrwienia mięśnia sercowego), szczególnie w leczeniu skojarzonym z innymi cytostatykami. W okolicy miejsca wstrzyknięcia po podaniu dożylnym *często* występuje zapalenie żyły
- *rzadko* mogą wystąpić nadciśnienie i zawał serca (do kilku lat po zakończeniu leczenia) oraz ciężka choroba naczyń wieńcowych
- *bardzo rzadko* zgłaszano: przypadek zatrzymania akcji serca po leczeniu skojarzonym z innymi cytostatykami, zaburzenia naczyniowe polegające na niedokrwieniu mózgu lub mięśnia sercowego i zaburzenia krążenia obwodowego związane z zespołem Raynauda.

Zaburzenia w obrębie układu pokarmowego, odżywiania i metabolizmu

- *bardzo często* zgłaszane są: jadłowstręt, nudności, wymioty i biegunka występujące 1 ÷ 4 h po podaniu cisplatyny. *Bardzo często* występuje również hiponatremia
- *niezbyt często* występuje metaliczny osad na dziąsłach oraz hipomagnezemia
- *rzadko* występują: hipokalcemia, hipofosfatemia i hipokaliemia ze skurczami mięśni i/lub zmiany w elektrokardiogramie jako skutek uszkodzenia nerek przez cisplatynę i zmniejszoną resorpcję kationów
- *rzadko* występuje hipercholesterolemia
- *bardzo rzadko* zgłaszane jest zwiększone stężenie żelaza we krwi.

Zaburzenia w obrębie wątroby i dróg żółciowych

- *często* występują przemijające zaburzenia czynności wątroby ze zwiększoną aktywnością aminotransferaz oraz zwiększeniem stężenia bilirubiny we krwi
- *rzadko* obserwowano zmniejszone stężenie albumin we krwi.

Zaburzenia słuchu i błędnika

- uszkodzenie słuchu (czasami jednostronne, może być nieodwracalne) występuje *bardzo często* (około 31% pacjentów otrzymujących cisplatynę w dawce 50 mg/m²). Efekty toksyczne mogą kumulować się, a częstość ich występowania oraz nasilenie wzrastają w przypadku wielokrotnego podawania leku (Rybak i in. 2009). Uszkodzenie objawia się jako szum w uszach i/lub osłabienie słuchu, zwłaszcza w zakresie wyższych częstotliwości (4000 ÷ 8000 Hz). Upośledzenie słuchu w zakresie częstotliwości 250 ÷ 2000 Hz (normalny zakres) zaobserwowano u 10 ÷ 15% pacjentów
- *często* występuje głuchota i toksyczność przedsionkowa w połączeniu z zawrotami głowy pochodzenia błędnikowego. *Rzadziej* pacjenci mogą utracić zdolność prowadzenia normalnej rozmowy.

Działanie ototoksyczne cisplatyny może być szczególnie ciężkie u dzieci i pacjentów w podeszłym wieku (Li i in. 2004).

Zaburzenia w obrębie układu nerwowego

- *często* obserwuje się neuropatię obwodową (najczęściej dwustronną i czuciową) oraz, w rzadkich przypadkach: utratę smaku, ograniczone odczuwanie dotyku lub pozagałkowe zapalenie nerwu wzrokowego z ograniczoną ostrością widzenia i zaburzeniami czynności mózgu (takimi jak: splątanie, zaburzenia mowy, pojedyncze przypadki ślepoty korowej, utrata pamięci, porażenie). Ponadto opisywano: objaw Lhermitte’a, neuropatię autonomiczną i mielopatię rdzenia kręgowego
- *rzadko* występują: zaburzenia czynności mózgu (z uwzględnieniem: ostrych powikłań mózgowonaczyniowych, zapalenia tętnic mózgowych, niedrożności tętnicy szyjnej i encefalopatii), drgawki, leukoencefalopatia, zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii.

Skutki działania neurotoksycznego cisplatyny mogą mieć charakter przemijający, jednak w przy-

padku 30 ÷ 50% pacjentów procesy te są nieodwracalne, nawet po przerwaniu leczenia. Neurotoksyczność może wystąpić po podaniu pierwszej dawki cisplatyny lub po długotrwałej terapii. Ciężkie działanie neurotoksyczne może wystąpić u pacjentów otrzymujących cisplatynę w dużych stężeniach lub leczonych długo.

Zaburzenia w obrębie układu immunologicznego

Podobnie jak podczas stosowania innych produktów zawierających platynę, mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości, pojawiające się najczęściej w trakcie wlewu. Opisywano reakcje anafilaktyczne przebiegające z: obniżeniem ciśnienia tętniczego, tachykardią, dusznością, skurczem oskrzeli, obrzękiem twarzy i gorączką. Reakcje nadwrażliwości objawiały się również jako: wysypka, pokrzywka, rumień i świąd.

Inne działania niepożądane *często* występujące podczas leczenia cisplatyną obejmują: niepożądane reakcje w miejscu wstrzyknięcia (wynaczenia, rumień, owrzodzenie), gorączkę, zakażenia, posocznicę, duszność, zapalenie płuc i niewydolność oddechową.

Rzadko lub *bardzo rzadko* zgłaszano:

- zaburzenia endokrynologiczne – zespół nieadekwatnego wydzielania hormonu antydiuretycznego – ang. SIADH (*syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion*)
- zaburzenia widzenia (w trakcie leczenia skojarzonego – ślepotą). Opisywano przypadki zaburzenia widzenia kolorów i ruchu gałek ocznych po dużych dawkach cisplatyny. Donoszono o przypadkach: obrzęku tarczy, zapalenia nerwu wzrokowego i ślepoty korowej po leczeniu cisplatyną. Odnutowany został także przypadek jednostronnego zapalenia nerwu pozagałkowego z utratą ostrości widzenia po chemioterapii skojarzonej, po której zastosowano leczenie cisplatyną
- skurcze mięśni
- zaburzenia w spermatogenezie i owulacji.

Działanie przewlekłe

Nie ma w dostępnym piśmiennictwie danych na temat skutków narażenia przewlekłego na cisplatynę w warunkach narażenia zawodowego. Dostępne dane dotyczą skutków zdrowotnych u pacjentów przyjmujących cisplatynę dożylnie w ramach chemioterapii.

Obserwacje kliniczne

Wśród długoterminowych, nieustępujących skutków ubocznych chemioterapii cisplatyną są opisywane najczęściej skutki jej działania: nefrotoksycznego (Pabla i Dong 2008; Sato i in. 2016), ototoksycznego (Rademaker-Lakhai i in. 2006; Rybak i in. 2009; Theunissen i in. 2014) i neurotoksycznego (Sprauten i in. 2012; Travis i in. 2014).

Szkodliwe działanie nefrotoksyczne cisplatyny może się objawiać przede wszystkim ostrą niewydolnością nerek, która występowała u 14 ÷ 100% pacjentów nienawadnianych podczas chemioterapii i u 20 ÷ 30% pacjentów leczonych zgodnie z obecnie obowiązującym standardem, których odpowiednio nawadniano (Miller i in. 2010). U pacjentów występowało zmniejszenie klirensu kreatyniny i zaburzenia elektrolitowe, szczególnie hipomagnezemia, wynikające z uszkodzenia proksymalnych i dystalnych kanalików nerkowych. Postępująca hipomagnezemia skutkowałą występowaniem skurczów mięśni. Niedobory elektrolitowe wynikające z zaburzeń funkcji kanalików nerkowych u chorych leczonych cisplatyną można regulować odpowiednią suplementacją, jednak postępujące i nieodwracalne uszkodzenie nerek może wystąpić bez względu na zastosowane środki prewencyjne. Zdarza się to u około 1/3 pacjentów (Taguchi i in. 2005).

Stopień nasilenia zaburzeń słuchu u pacjentów leczonych cisplatyną zależy od: zastosowanej

dawk, schematu podania, współistniejących schorzeń narządu słuchu, wrażliwości osobniczej oraz wieku. Zaburzenia słuchu występują najczęściej po zastosowaniu dawek cisplatyny powyżej 60 mg/m². Polegają one na osłabieniu słuchu w zakresie wyższych częstotliwości (8 ÷ 12,5 kHz) i mogą utrzymywać się do kilku lat (mediana dla 67 pacjentów wynosiła 4,5 roku), (Theunissen i in. 2014).

Sprauten i in. (2012) badali związek pomiędzy długotrwałe utrzymującym się stężeniem platyny we krwi u chorych na raka jądra leczonych cisplatyną (mediana przeżycia od zakończenia leczenia – 12 lat) a objawami działania ototoksycznego (szumy uszne, upośledzenie słuchu) i neurotoksycznego (parestezja obwodowa – neuropatie w obrębie palców rąk i nóg, objaw Raynaud'a w palcach rąk i nóg) tego leku. Autorzy wskazują na dodatnią zależność pomiędzy wielkością utrzymującego się stężenia platyny we krwi pacjentów (mediana stężenia platyny we krwi – 0,769 nmol/l) a nasileniem objawów neurologicznych 5 ÷ 20 lat od zakończenia terapii. Pomimo ograniczeń, na które wskazują autorzy badania (objawy raportowane wyłącznie na podstawie kwestionariusza, niewystarczająca moc statystyczna w badanych podgrupach pacjentów, pomiar stężeń Pt we krwi tylko w części kohorty, terapia skojarzona u większości pacjentów), należy zaznaczyć, że mediana stężenia platyny we krwi pacjentów wynosząca 0,769 nmola/l jest istotnie mniejsza niż średnie stężenia Pt we krwi badanych przez Nygren i Lundgren (1997) pielęgniarek przygotowujących i podających cisplatynę (2,2 ± 1,7 ng/ml) oraz pielęgniarek opiekujących się chorymi (3,8 ± 4,0 ng/ml) w szwedzkich szpitalach (0,769 nmola/l odpowiada 0,15 ng/ml, przy przyjęciu masy cząsteczkowej Pt = 195).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra i po podaniu wielokrotnym

Mediany dawek śmiertelnych u zwierząt narażonych na cisplatynę drogą dożylną lub dootrzewnową podano w tabeli. 3.

Wartości LD₅₀ dla myszy, szczurów i świnek morskich mieszczą się w przedziale: 9,7 ÷ 16,8 mg/kg mc. (tab. 3.). Ustalono dawki śmiertelne dla psów i małp. Najmniejsza dawka śmiertelna cisplatyny podanej jednorazowo dożylnie dla psów wyniosła: 2,5 mg/kg mc. oraz 0,75 mg/kg mc. po

narażeniu powtarzanym – przez 5 kolejnych dni. Dla małą ustalono najmniejszą dawkę śmiertelną, wstrzykiwaną w 5 kolejnych dniach: 2,5 mg/kg mc. (*Schaepi* i in. 1973).

Myszom Swiss wstrzyknięto cisplatynę w dawkach: 5; 10; 20 lub 30 mg/kg mc. dootrzewnowo i obserwowano przez 14 dni. Zmniejszenie masy ciała oraz wzrost liczby padnięć zaobserwowano u zwierząt narażanych na cisplatynę od dawki

10 mg/kg mc. Zastosowanie dawki 30 mg/kg mc. skutkowało padnięciem 100% myszy obu płci. Wartości LD₅₀ oszacowane przy użyciu metody Litchfielda i Wilcoxona wyniosły 16,8 dla samców i 14,9 mg/kg mc. dla samic (*Leite* i in. 2009).

Objawy działania toksycznego cisplatyny u zwierząt usystematyzowano w zależności od obserwowanych skutków w poszczególnych układach i narządach.

Tabela 3.

Wartości median dawek śmiertelnych LD₅₀ u zwierząt narażanych na cisplatynę

Gatunek	Droga podania	LD ₅₀	Piśmiennictwo
Myszy Swiss – samce	dożylnie	13,36 mg/kg mc.	<i>Schaepi</i> i in. 1973
Myszy Swiss – samice	dożylnie	12,32 mg/kg mc.	<i>Schaepi</i> i in. 1973
Myszy BALB/c	dootrzewnowo	13,0 mg/kg mc.	<i>Connors</i> i in. 1972
Myszy Swiss – samce	dootrzewnowo	16,8 mg/kg mc.	<i>Leite</i> i in. 2009
Myszy Swiss – samice	dootrzewnowo	14,9 mg/kg mc.	<i>Leite</i> i in. 2009
Szczury Sprague-Dawley – samce	dootrzewnowo	12,0 mg/kg mc.	<i>Kociba</i> i <i>Sleight</i> 1971
Świnki morskie	dootrzewnowo	9,7 mg/kg mc.	<i>Fleischman</i> i in. 1975

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Najwięcej zmian toksycznych u zwierząt narażanych na cisplatynę obserwowano w nerkach. Po jednorazowym wstrzyknięciu dożylnym cisplatyny w dawce 5 mg/kg mc. u psów nastąpiła znaczna martwica kanalików nerkowych, a u małą, narażanych dożylnie na związek w dawce powtarzanej 2,5 mg/kg mc. przez 5 dni, obserwowano nerczycę (*Schaepi* i in. 1973). Po jednorazowym dootrzewnowym podaniu cisplatyny u szczurów Sprague-Dawley wystąpiło złuszczenie nabłonka w kanalikach nerkowych (*Kociba* i *Sleight* 1971).

U szczurów po wstrzyknięciu dootrzewnowym cisplatyny w dawce 3 mg/kg mc. nie wystąpiły objawy działania nefrotoksycznego. Nie obserwowano zmian stężeń kreatyniny ani mocznika w surowicy, jak również białka czy glukozy w moczu. Obraz histopatologiczny nerek pozostał w normie (*Vicente-Vicente* i in. 2015).

Zmiany histopatologiczne u myszy Swiss, którym cisplatynę wstrzyknięto dootrzewnowo (5 ÷ 30 mg/kg mc.), obejmowały: martwicę komórek w kanalikach nerkowych, zwyrodnienie kanalików, spłaszczenie komórek wyściełających korę nerkową, obecność białek w kanalikach rdzeniowych. Badanie przeprowadzono 14 dni po narażeniu. Po dawce 20 mg/kg mc. odnotowano statystycznie istotne zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy (*Leite* i in. 2009).

Szczurom Wistar wstrzykiwano dootrzewnowo cisplatynę (w fizjologicznym roztworze NaCl) w dawkach: 25 lub 50 mg/kg mc. i po upływie 24 ÷ 120 h zwierzęta badano (kontrolowano: masę ciała, stężenie azotu mocznikowego (BUN), kreatyniny, aktywność dysmutazy ponadtlenukowej (SOD), stężenie dialdehydu dimalonowego (MDA – wskaźnika peroksydacji lipidów), przeprowadzono badania histopatologiczne). U wszystkich narażanych szczurów obserwowano zmniejszenie masy ciała. Stężenie BUN, kreatyniny w surowicy, jak również MDA w nerkach, wzrastało (szczególnie po 48 i 72 h od narażenia), a aktywność SOD zmniejszała się. W obu grupach narażanych zwierząt w badaniu histopatologicznym obserwowano łagodne lub umiarkowane zmiany martwicze w kanalikach. Zdaniem autorów badania u podłoża zmian w nerkach w następstwie narażenia na cisplatynę leży stres oksydacyjny, który wywołuje szereg zmian biochemicznych i histopatologicznych (*Palipoch* i *Punsawad* 2013).

Na toksyczność ostrą cisplatyny na nerki mają wpływ głównie reaktywne formy tlenu i nerkowy układ antyoksydacyjny. W celu potwierdzenia oksydacyjnego mechanizmu nefrotoksyczności szczurom wstrzyknięto cisplatynę dootrzewnowo w dawce 10 mg/kg mc. i podawano jednocześnie z paszą źródło antyoksydantów – suszone czarne winogrona lub sok z pomidorów. Po 72 h od narażenia pobierano szczurom nerki do analizy

biochemicznej i histopatologicznej. Mierzono: aktywność oksydazy ksantynowej i stężenie MDA oraz parametry antyoksydacyjne: wartość potencjału oksydacyjnego wraz z aktywnością enzymów: SOD, peroksydazy glutationowej i katalazy. Obserwowano znaczące zmniejszenie aktywności nerkowych enzymów: katalazy i peroksydazy glutationowej, jak również zwiększenie aktywności oksydazy ksantynowej u szczurów narażanych na cisplatynę w porównaniu z grupą kontrolną. Ponadto zwiększył się poziom MDA w nerkach, ale wrażliwość na utlenienie i potencjał antyoksydacyjny zmniejszyły się u narażanych zwierząt. U szczurów, które otrzymywały winogrona, obserwowano mniejszy stres oksydacyjny i wyższy potencjał antyoksydacyjny, czego nie odnotowano u szczurów otrzymujących sok z pomidorów. Na podstawie wyników badań histopatologicznych wykazano uszkodzenia nerek u szczurów narażanych na cisplatynę, które były najbardziej widoczne w przypadku otrzymywania samej cisplatyny, mniejsze w przypadku dodatkowej suplementacji sokiem z pomidorów, a najmniejsze – winogronami (Cetin i in. 2006).

Samce szczurów Sprague Dawley narażano dootrzewnowo na cisplatynę w dawce 1 mg/kg mc./dzień przez: 1; 3; 5; 7 lub 14 dni w celu monitorowania wczesnych objawów ostrego uszkodzenia nerek – AKI (*acute kidney injury*). Już po pierwszym dniu narażenia w części rdzeniowej nerki wykryto wskaźnik uszkodzenia nerek – cząstki Kim-1 (*kidney injury molecule-1*) oraz klasterynę w moczu, świadczącą o wczesnym uszkodzeniu kanalików proksymalnych, bez objawów zaburzeń funkcji nerek. Po 3 dniach narażenia poziom białka Kim-1 w moczu zwiększył się 20-krotnie, odnotowano również wzrost stężenia klasteryny i osteopontyny w moczu. Zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy oraz BUN zaobserwowano dopiero po 5 dniach narażenia. Autorzy badania określili, że w moczu narażanych szczurów najbardziej czułymi biomarkerami nefrotoksyczności cisplatyny były: białka Kim-1, klasteryna i osteopontyna (Vinken i in. 2012).

Celem badania González i in. (2005) było sprawdzenie, czy oksydacyjny mechanizm nefrotoksyczności cisplatyny występuje również w narażeniu powtarzanym. Szczurom wstrzykiwano dootrzewnowo cisplatynę w dawce 1 mg/kg mc., 2 razy w tygodniu, przez 10 tygodni. Mierzono:

poziom kreatyniny i mocznika w surowicy, wskaźnik peroksydacji lipidów – TBARS, jak również aktywność SOD i peroksydazy glutationowej w nerkach. Ponadto wykonano badania histopatologiczne nerek. W surowicy szczurów narażanych dawką powtarzaną cisplatyny odnotowano zwiększenie stężenia kreatyniny oraz mocznika. Wskaźniki u narażanych szczurów, świadczące o peroksydacji, nie różniły się jednak istotnie od wskaźników u szczurów z grupy kontrolnej. Działanie nefrotoksyczne związku potwierdzono w badaniach histopatologicznych. Obserwowano powiększenie nerek oraz pojawienie się ziarnistości na ich powierzchni. Najbardziej charakterystyczne objawy to: znaczne rozszerzenie kanalików w rejonie korowym i rdzeniowym nerki wraz z śródmiąższowym zwłóknieniem ścian pomiędzy kanalikami oraz spłaszczenie i martwica komórek nabłonkowych i infiltracja komórek jednojądrzastych. Powtarzane narażenie szczurów na cisplatynę prowadziło do zmian nefrotoksycznych, nie został jednak potwierdzony udział reaktywnych form tlenu w mechanizmie działania cisplatyny (González i in. 2005).

Badania chronotoksyczności cisplatyny kontynuowano na myszach BALB/c, które narażano dootrzewnowo przez 5 dni, wstrzykując raz dziennie cisplatynę w dawce 6 mg/kg mc. o zróżnicowanych porach doby – w godzinach: 4.00; 10.00; 16.00 i 22.00. Po zakończeniu – w 6. dniu – badano: masę ciała zwierząt, stężenie BUN i kreatyniny w surowicy. Obserwowano zróżnicowanie w mierzonych parametrach w zależności od pory podawania cisplatyny pomiędzy godziną 4.00 (najmniejsza toksyczność) a 16.00 (największa toksyczność). W kolejnych etapach zwierzętom wstrzykiwano cisplatynę w dwóch porach (o 4.00 lub 16.00) i mierzono rozmieszczenie platyny (zawartość w: krwi, nerkach i wątrobie), jak również stężenie interleukiny IL-6 w nerkach. Godzina podawania nie wpływała na zawartość platyny w tkankach, podczas gdy produkcja IL-6 była wyraźnie większa w grupie otrzymującej cisplatynę o godzinie 16.00. Autorzy badania sugerują, że nefrotoksyczność była silniejsza, kiedy podawano cisplatynę podczas fazy niskiej aktywności u zwierząt, co może być spowodowane spowolnieniem farmakokinetyki w układzie moczowym i zwiększeniem wrażliwości nerek w tej fazie (To i in. 2000).

W celu zbadania zależności stopnia działania nefrotoksycznego cisplatyny od wieku, zróżnicowanej wiekowo grupie szczurów Wistar wstrzyknięto dootrzewnowo związek w dawce 6 mg/kg mc. i po 6 dniach zwierzęta badano. U zwierząt obserwowano objawy związane z nefrotoksycznością indukowaną przez cisplatynę – zmniejszenie: masy ciała, klirensu kreatyniny, osmolalności moczu, całkowitego statusu antyoksydacyjnego w surowicy, a także obniżenie poziomu zredukowanego glutationu (GSH) oraz aktywności SOD w korze nerek. Odnotowano zwiększenie masy nerek, a także stężenia kreatyniny i mocznika w surowicy. Zwiększyły się ponadto: aktywność *N*-acetylo- β -*D*-glukozaminidazy i stężenie białka w moczu. Większość opisanych objawów była nasiloną u szczurów w starszym wieku, poza stężeniem GSH, które występowało na zbliżonym poziomie we wszystkich narażanych grupach. W badaniach histopatologicznych stwierdzono martwicę w kanalikach nerkowych i wakuolizację komórek nabłonka. Zmiany te były bardziej widoczne u starszych szczurów. Stężenie cisplatyny w nerkach zwiększało się wraz z wiekiem narażanych szczurów: u 24-tygodniowych zwierząt obserwowano dwukrotnie większy poziom cisplatyny niż u 3-tygodniowych. W doświadczeniu tym wykazano zatem zależność nasilenia objawów nefrotoksyczności cisplatyny od wieku narażanych szczurów (Ali i in. 2008).

W celu zbadania udziału receptora NK 1 w nefrotoksycznym działaniu cisplatyny szczurom rasy Sprague-Dawley podano substancję dootrzewnowo w pojedynczej dawce 7,5 mg/kg mc. Poza tym szczurom wstrzykiwano czynnik GR20517 (selektywny antagonist receptoru NK 1) w dawkach 1 lub 2 mg/kg mc., dootrzewnowo co 8 h przez 72 h, począwszy od momentu na 5 min przed podaniem cisplatyny (grupa kontrolna otrzymywała cisplatynę i roztwór soli fizjologicznej). Zwierzęta obserwowano w czasie 72 ÷ 96 h od narażenia na cisplatynę. Podanie samej cisplatyny skutkowało zmniejszeniem objętości wydalanego moczu o 45%, zmniejszeniem: klirensu kreatyniny o ponad 90%, klirensu litu (-76%) i wydalania potasu w moczu (-54%). Cisplatyna nie wpłynęła na wydalanie białek czy sodu z moczem. U zwierząt, które otrzymywały GR205171, nie obserwowano zmniejszenia objętości moczu, a klirens kreatyniny i litu był zmniejszony znacznie mniej w porówna-

niu z działaniem samej cisplatyny. Ponadto u zwierząt narażanych jedynie na cisplatynę wystąpiły zmiany histopatologiczne w nerkach: martwica, wakuolizacja i obrzęk proksymalnych kanalików nerkowych, a u szczurów otrzymujących jeszcze GR205171 zmiany te były wyraźnie mniejsze. Na podstawie wyników badań wykazano udział receptora NK 1 w mechanizmie toksycznym działania cisplatyny (Alfieri i Cubeddu 2000).

Cisplatyna wywołuje zmiany zapalne w nerkach. Uszkodzenia komórek nerek indukowane tym cytostatykiem wywołują uwalnianie substancji DAMPs (molekularnych wzorców związanych z uszkodzeniem), które aktywują receptor TLR4, w wyniku czego dochodzi do uwalniania szeregu chemokin i cytokin, jak również czynnika martwicy nowotworu TNF- α , wywołujących odpowiedź zapalną (Miller i in. 2010).

Zaburzenia odżywiania, metabolizmu i w obrębie układu pokarmowego

Cisplatyna wpływa na układ pokarmowy. Po jednokrotnym podaniu dootrzewnowym cisplatyny w dawce 12,2 mg/kg mc. u szczurów Sprague-Dawley zaobserwowano uszkodzenia nabłonka jelitowego (Kociba i Sleight 1971). U psów po dożylnym podaniu cisplatyny w jednokrotnej dawce 5 mg/kg mc. wystąpiło krwotoczne zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy (Schaepi i in. 1973).

Szczurom wstrzyknięto dożylnie cisplatynę w dawce 3 mg/kg mc. i po 1 ÷ 10 dniach pobierano do badań tkanki jelita cienkiego: dwunastnicy, jelita czczego i krętego. Nie obserwowano zmian histopatologicznych w obrębie śluzówki w żadnym odcinku jelita. Przeprowadzono badania immunohistochemiczne, w których stwierdzono, że w dwunastnicy nastąpił znaczny wzrost wydzielania sekretyny i somatostatyny 5 dni po narażeniu. W jelicie czczym i krętym 1 dzień po narażeniu wystąpił wzrost wydzielania cholecystokiny (CCK), a w jelicie czczym sekretyny w 5. dniu po narażeniu. Zmiany ilościowe sekretyny, somatostatyny i CCK mogą być spowodowane zaburzeniami metabolicznymi (zahamowaniem wydzielania gastryny w następstwie nefrotoksyczności indukowanej cisplatyną). Autorzy sugerują, że nefrotoksyczność cisplatyny może mieć wpływ na rozmieszczenie komórek wydzielniczych w jelicie cienkim szczurów, bez innych objawów toksycznych w śluzówce jelit (Miyamoto i Miyamoto 2004).

Szczurom rasy Wistar podano jednorazowo dootrzewnowo cisplatynę w dawce 6 mg/kg mc. i obserwowano przez 7 dni. U zwierząt wystąpiło znaczące zmniejszenie aktywności specyficznych enzymów bariery jelitowej (enterocytów) zarówno w homogenacie śluzówkowym, jak i izolowanych pęcherzykach błonowych. Zmniejszyła się aktywność: katalazy, dysmutazy ponadtlenkowej, fosfatazy glukozy-6-fosforanowej i reduktazy glutationowej, a aktywność *S*-transferazy glutationowej i reduktazy tioredoksynowej zwiększyła się w porównaniu z grupą kontrolną. U zwierząt narażanych obserwowano ponadto peroksydację lipidów i zmniejszenie liczby grup sulfhydrylowych na skutek zwiększonego stresu oksydacyjnego. Największe zmiany wystąpiły 3 dni po podaniu cisplatyny, a po 5 ÷ 7 dniach następowała poprawa. Zatem narażenie szczurów na cisplatynę wywoływało zaburzenia w aktywności enzymów bariery jelitowej i statusu antyoksydacyjnego jelit (Arivarasu i in. 2007).

Toksyczne działanie cisplatyny na jelita opisali także Palipoch i in. (2013), którzy narażali dootrzewnowo szczury Wistar na cisplatynę w dawkach: 25; 50; 75 lub 100 mg/kg mc. Zwierzęta badano po 3 dniach. Obserwowano znaczące zmniejszenie masy ciała we wszystkich narażanych grupach. Na podstawie analizy histopatologicznej wykazano szereg zmian w jelicie cienkim, takich jak krwotoki oraz uszkodzenia odwracalne (zniekształcenie śluzówki, poszerzenie przestrzeni podnabłonkowej, podniesienie warstwy nabłonkowej z blaszki właściwej śluzówki) i nieodwracalne (zwyrodnienie kosmków, oddzielanie martwych kosmków od światła jelita oraz utrata kosmków). U zwierząt obserwowano ponadto rozrost blaszki właściwej oraz nabłonka walcowatego wyściełającego kosmki, a także zanik kosmków. Autorzy stwierdzili, że narażenie na cisplatynę powoduje spadek masy ciała, co jest skutkiem licznych (zależnych od zastosowanych dawek) zmian w jelicie cienkim (Palipoch i in. 2013).

Jednym z objawów zaburzeń gastrycznych po narażeniu na cisplatynę są nudności. U szczurów nie występuje naturalnie odruch wymiotny, a jedynie spalone łaknienie "pica". Celem badania było określenie, czy takie zaburzone łaknienie występuje także u zwierząt, u których odruch wymiotny występuje – ryjówka domowego *Suncus murinus*. Cisplatyna w dootrzewnowej dawce 6 mg/kg mc. wywoływała spalone łaknienie u szczurów, tj.

znacząco zwiększoną konsumpcję kaolinu 24 h po narażeniu (ustało 48 h po narażeniu), czego nie obserwowano u myszy niezależnie od dawki związku (6 lub 20 mg/kg mc. dootrzewnowo). U ryjówki natomiast, po podaniu cisplatyny dootrzewnowo w dawce 20 mg/kg mc., wystąpiły wymioty, bez objawów spalonego łaknienia. Co więcej, narażenie na cisplatynę zwiększało znacząco masę treści żołądkowej 48 h po wstrzyknięciu cisplatyny u szczurów i myszy. Było to przyczyną opóźnionego opróżniania żołądka, czego nie obserwowano u ryjówki. Zatem u wszystkich badanych gryzoni cisplatyna wywoływała zaburzenia trawienia i funkcjonowania układu pokarmowego, natomiast wymioty czy spalone łaknienie jest uwarunkowane gatunkowo (Liu i in. 2005).

Vera i in. (2006) oceniali wpływ powtarzanego narażenia na cisplatynę na układ trawienny. Szczury rasy Wistar podzielono na dwie grupy – izolowaną oraz nieizolowaną ze względu na to, że spalone łaknienie („pica”) obserwuje się głównie u zwierząt odosobnionych. Zwierzętom wstrzykiwano dootrzewnowo cisplatynę w dawce 1 lub 3 mg/kg mc. przez 5 kolejnych dni. Cisplatyna w dawce 3 mg/kg mc. okazała się zbyt toksyczna dla zwierząt, wywołując: hipotermię, spadek masy ciała i anoreksję w obu narażanych grupach oraz 50% padnięć u izolowanych szczurów. U zwierząt narażanych na mniejszą dawkę cisplatyny obserwowano zmniejszenie przyrostu masy ciała. Po każdorazowej iniekcji u szczurów obserwowano ostrą anoreksję, po której następowała hiperfagia (żarłoczność). Ponadto u izolowanych zwierząt występowały spalone łaknienie i zwiększenie spożycia kaolinu, co może odpowiadać objawom nudności u człowieka (Vera i in. 2006).

Zaburzenia ze strony wątroby i dróg żółciowych

Albinotycznym szczurom, samcom, wstrzyknięto dootrzewnowo cisplatynę w dawkach 0,2 mg/kg mc. lub 1 mg/kg mc. Większa dawka wywołała wyraźne skutki hepatotoksyczne: liczne ogniska zapalne oraz zmiany martwicze. Po mniejszej dawce obserwowano takie zmiany jak: zwłóknienia okołowrotne, zwyrodnienie beleczek wątrobowych i wzmożoną apoptozę. Zaburzenia wykryto również na poziomie ultrastrukturalnym (zmiany w retikulum endoplazmatycznym szorstkim i mitochondriach). Widoczne były ponadto wczesne

oznaki włóknienia (skupiska makrofagów, limfocytów oraz fibrocytów z kolagenowymi fibrylami), (*El-Sayyad* i in. 2009).

Szczurom Wistar wstrzykiwano dootrzewnowo cisplatynę w dawkach 25 lub 50 mg/kg mc. i po upływie 24 ÷ 120 h badano zwierzęta (masę ciała, aktywność enzymów wątrobowych w surowicy – ALT, AST – a także poziom MDA i aktywność SOD). Przeprowadzono ponadto badania histopatologiczne. Zaobserwowano zmniejszenie masy ciała u wszystkich narażanych szczurów. Aktywność ALT i AST, jak również MDA w wątrobie, wzrastała, szczególnie po 48 i 72 h od narażenia. Aktywność SOD zmniejszała się. Na podstawie wyników badań histopatologicznych wątroby szczurów, którym podano cisplatynę w dawce 50 mg/kg mc., wykazano zmiany o nasileniu umiarkowanym lub silnym, w postaci przekrwienia i poszerzenia: tętnicy wątrobowej, żyły wrotnej oraz dróg żółciowych. Obserwowano ponadto zaburzenia w ułożeniu beleczek wątrobowych. U podłoża zmian w wątrobie w następstwie narażenia na cisplatynę może znajdować się stres oksydacyjny (*Palipoch* i *Punsawad* 2013).

Po dootrzewnowym wstrzyknięciu myszom Swiss cisplatyny w dawce 20 mg/kg mc. nastąpiło statystycznie istotne zwiększenie aktywności enzymów ALT i AST. Nie zaobserwowano jednak zmian histopatologicznych w wątrobie (*Leite* i in. 2009).

Zaburzenia słuchu i błędnika

U gryzoni: myszy, szczurów i świnek morskich, obserwowano działanie ototoksyczne cisplatyny w postaci: braku odpowiedzi (ruchu małżowin usznych) na dźwięki o częstotliwości: 5; 7; 10 kHz, a także zmiany histopatologiczne ucha wewnętrznego. U świnek, którym dootrzewnowo wstrzykiwano 8 ÷ 40 dawek cisplatyny po 1 mg/kg mc. (5 dawek/tydz.) lub 10 ÷ 15 dawek po 1,5 mg/kg mc., wystąpiła całkowita głuchota oraz zmiany histopatologiczne ze znaczną utratą zewnętrznych komórek słuchowych organu Cortiego. Jednorazowe podanie cisplatyny w dawkach: 6; 9; 12 lub 18 mg/kg mc. wywoływało całkowitą utratę słuchu w 3. dniu po narażeniu oraz częściową utratę komórek słuchowych zewnętrznych i zmiany cytologiczne (podobne jak w przypadku dawki powtarzanej, lecz z mniejszym nasileniem), (*Fleischman* i in. 1975).

U myszy, którym podano cisplatynę bezpośrednio do tylnego kanału półkolistego lewego ucha, obserwowano zanik komórek słuchowych zewnętrznych i neuronów zwoju spiralnego. W nabłonku słuchowym i uszkodzonych neuronach wykryto markery stresu oksydacyjnego – peroksydacji lipidów i białek – HNE (4-hydroksynonenal) i NT (3-nitrotyrozyna), który może mieć największy wpływ na ototoksyczność cisplatyny (*Lee* i in. 2004).

Li i in. (2006) uznali, że białka HMG1 (*high mobility group box protein 1*) oraz indukowalna syntaza tlenu azotu (iNOS) mogą mieć związek z ototoksycznością ucha wewnętrznego po narażeniu na cisplatynę. U szczurów F344, po wstrzyknięciu dootrzewnowym cisplatyny w jednorazowej dawce 12 mg/kg mc., odnotowano znaczne zwiększenie ekspresji białek HMG1 w komórkach zwoju spiralnego ucha (podobnie jak w nerkach). Ponadto obserwowano zwiększenie aktywności enzymów związanych ze zmianami patologicznymi w ślimaku ucha – iNOS – oraz enzymów zależnych od białek HMG (*Li* i in. 2006).

Zaburzenia w obrazie krwi i w obrębie układu chłonnego

U szczurów Sprague-Dawley, po jednokrotnym dootrzewnowym podaniu cisplatyny w dawce 12,2 mg/kg m.c., wystąpiła leukopenia, ze zmniejszoną liczbą neutrofilów, limfocytów oraz płytek we krwi. U szczurów obserwowano ponadto zahamowanie czynności szpiku kostnego. Najostrzejsze objawy odnotowano w okresie 2 ÷ 4 dni od podania cisplatyny (*Kociba* i *Sleight* 1971). U psów, którym podano dożylnie cisplatynę w dawce 5 mg/kg mc., wystąpiły zaburzenia w obrębie szpiku kostnego oraz tkanki limfatycznej (*Schaepi* i in. 1973). Zmiany w szpiku kostnym obserwowano także u myszy Swiss po dootrzewnowym wstrzyknięciu cisplatyny. W badaniu histopatologicznym wykazano zmniejszenie liczby megakariocytów w szpiku kostnym (*Leite* i in. 2009).

Zaburzenia w układzie sercowo-naczyniowym

Cisplatyna wpływała na układ sercowo-naczyniowy zwierząt laboratoryjnych. U małych narażanych na cisplatynę dożylnie w dawce 2,5 mg/kg mc. przez 5 kolejnych dni, obserwowano zapalenie mięśnia sercowego i zmiany martwicze (*Schaepi*

i in. 1973). U szczurów rasy Sprague-Dawley badano wpływ cisplatyny na funkcje skurczowe aorty piersiowej *ex vivo*. Kurczliwość pierścienia aorty była indukowana KCl lub fenylefryną i po podaniu cisplatyny była hamowana odpowiednio o 57,6 lub 91,8%. W analizie elektromikroskopowej ujawniono poważne uszkodzenia ścian naczyń krwionośnych po narażeniu na cisplatynę u szczurów w warunkach *in vivo*. W dodatku cisplatyna znacznie hamowała wzrost wewnątrzkomórkowego stężenia jonów wapniowych indukowany przez ATP w ludzkich komórkach śródbłonna żyły pępowinowej HUVEC (Jiang i in. 2014).

Kardiotoksyczność cisplatyny badano również na izolowanych sercach albinotycznych szczurów Wistar za pomocą pomiarów: przepływu w naczyniach wieńcowych (CF), parametrów kardiodynamicznych, markerów stresu oksydacyjnego i zmian morfologicznych. Cisplatyna zmniejszała CF oraz wskaźnik sercowy, zwiększała ciśnienie skurczowe lewej komory oraz maksymalną szybkość narastania ciśnienia w lewej komorze. Obserwowano ponadto zwiększenie stężenia markerów stresu oksydacyjnego: H₂O₂ oraz TBARS oraz zmniejszenie poziomu NO₂⁻ w krwi wypływającej z naczyń wieńcowych. W pobranych tkankach (mięśnia sercowego, naczyń wieńcowych) nie ob-

serwowano zmian patologicznych. Całkowite stężenie glutationu oraz aktywność peroksydazy i reduktazy glutationowej nie uległy zmianom (Rosic i in. 2016).

Zaburzenia układu nerwowego

Cisplatyna może powodować zaburzenia układu nerwowego. U szczurów, którym podano cisplatynę dootrzewnowo w dawce 6 mg/kg mc., przeprowadzono testy behawioralne związane z cyklem dobowym oraz analizę molekularną w podwzgórzu. W teście aktywności dobowej obserwowano zmniejszenie aktywności ruchowej horyzontalnej w porze nocnej (w ciemnościach) w 3. dniu po narażeniu ($p < 0,001$), która wróciła do normy w 7. dniu. Jednak nie obserwowano w tym czasie zmian w ekspresji badanych czynników w podwzgórzu (Malik i in. 2006).

Toksyczność przewlekła

Nie ma w dostępnym piśmiennictwie danych pochodzących z badań toksyczności przewlekłej cisplatyny u zwierząt.

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie mutagenne i genotoksyczne

Cisplatyna działała mutagennie w układach bakteryjnych oraz na komórki ssaków. Związek wywoływał także wzrost częstości wymiany chromatyd siostrzanych i aberracje chromosomowe. Odnotowano wyniki dodatnie testów: kometowego oraz mikrojądrowego. Cisplatyna wiąże się z DNA, tworząc wiązania krzyżowe wewnątrz- i zewnątrz-niciowe, wstrzymując syntezę i replikację DNA.

Cisplatyna działała mutagennie wobec bakterii: *Salmonella* Typhimurium, TA100 i TA98, bez aktywacji metabolicznej (Andersen 1979; Beck i Fisch 1980; Benedict i in. 1977).

W komórkach jajnika (CHO) i fibroblastach płuc (V79) chomika chińskiego cisplatyna indukowała, zależny od dawki, wzrost mutacji opornych na 8-azaguaninę i tioguaninę (Bradley i in. 1979; O'Neill i in. 1977; Taylor i in. 1979; Turnbull i in. 1979; Zwelling i in. 1979). Nie obserwowano

zwiększenia mutacji opornych na oubainę w badanych komórkach (Taylor i in. 1979). Cisplatyna działała mutagennie także na gen Hprt w komórkach CHO (Silva i in. 2005).

Cisplatyna wywoływała wzrost częstości wymiany chromatyd siostrzanych w komórkach V79 chomika chińskiego i ludzkich limfocytach (Turnbull i in. 1979; Wieneke i in. 1979). W ludzkich limfocytach obserwowano również pęknięcia chromosomów pod wpływem narażenia na cisplatynę (Meyne i Lockhart 1978).

W badaniach w warunkach *in vivo*, u myszy po dootrzewnowym podaniu cisplatyny w dawce 13,85 mg/kg mc., związek indukował znaczne zwiększenie częstości wymiany chromatyd siostrzanych oraz aberracje chromosomowe w komórkach szpiku kostnego (Wieneke i in. 1979). Narażenie na cisplatynę wywołało również transformację morfologiczną komórek embrionalnych chomika syryjskiego (Turnbull i in. 1979).

U szczurów Sprague–Dawley, którym przez zgłębnik podawano cisplatynę w dawkach: 6; 12 lub 25 mg/kg mc. przez 3 kolejne dni, obserwowano istotne statystycznie, zależne od dawki zwiększenie liczby uszkodzeń DNA w komórkach wątroby (wydłużenie ogona komety w teście kometyowym). Odnotowano również dodatni wynik testu mikrojądrowego w komórkach szpiku kostnego we wszystkich narażanych grupach (Kraynak i in. 2015).

Działanie genotoksyczne na ludzi

W badaniach w warunkach in vitro uzyskano dodatnie wyniki testów na aberracje chromosomowe i wymiany chromatyd siostrzanych w DNA ludzkich limfocytów poddanych działaniu cisplatyny (Khabour i in. 2014).

W badaniach 20 pielęgniarek pracujących z różnymi cytostatykami (w tym z cisplatyną) stwierdzono wzrost częstości aberracji chromosomowych w komórkach limfocytów krwi obwodowej (Burgaz i in. 2002). W innym badaniu 10 pielęgniarek zatrudnionych przy pracy z różnymi cytostatykami (w tym z cisplatyną), również wykazano istotny wzrost częstości aberracji chromosomowych oraz wzrost liczby mikrojąder. Wszystkie badane pielęgniarki były wyposażone w rękawice, fartuchy i czepki ochronne oraz maski chirurgiczne (Kevekorde i in. 1998). W wymienionych pracach brak jest danych dotyczących stężeń cisplatyny w powietrzu środowiska pracy i w materiale biologicznym.

Działanie rakotwórcze na ludzi

Zgodnie z informacją producentów leku (Accord 2014; Teva 2011) jednym z działań ubocznych terapii cisplatyną jest jej rakotwórczość. Cisplatyna zwiększa ryzyko wtórnej białaczki, które jest zależne od dawki i nie jest związane z wiekiem ani płcią.

Przypadki kliniczne

W literaturze opisywano przypadki wtórnych nowotworów, będących skutkiem zastosowanej terapii, u pacjentów leczonych cisplatyną. Philpott i in. (1996) opisali 2 przypadki kobiet z gruczolakorakiem jajnika leczonych wyłącznie cisplatyną i karboplatiną. U kobiet tych stwierdzono ostrą białaczkę nie-*limfoblastyczną* 6 lat po zakończeniu chemioterapii.

W dostępnym piśmiennictwie brak jest danych dotyczących przypadków zachorowania na nowotwory pracowników zawodowo narażonych wyłącznie na cisplatynę. Istniejące publikacje dotyczą jednoczesnego narażenia na różne cytostatyki. Levin i in. (1993) opisali przypadek 39-letniej farmaceutki, u której wystąpiły 2 epizody hematurii, będącej skutkiem raka pęcherza (rak z komórek przejściowych brodawkowaty II stopnia). 12 lat przed diagnozą kobieta pracowała przez 20 miesięcy, 7 h dziennie, w szpitalnym dziale leków pozajelitowych przy przygotowywaniu cyklofosfamidu, fluorouracylu, metotreksatu, doksorubicyny i cisplatyny. Kobieta korzystała z łoża z poziomym nawiewem jałowego powietrza, w której powietrze z wnętrza łoża było wypychane w kierunku operatora, przez co miał on bezpośredni kontakt z powietrzem skażonym cytostatykiem. Farmaceutka nie była narażona na inne znane kancerogeny środowiskowe i zawodowe, dlatego nowotwór opisano jako następstwo zawodowego narażenia na cytostatyki.

Wyniki badań epidemiologicznych

W większości dostępnych prac autorzy opisują kohorty pacjentów z Ameryki Płn. i Europy, których leczono w sposób skojarzony i obok cisplatyny stosowano radioterapię lub inne cytostatyki, a wśród najczęściej opisywanych wtórnych zmian nowotworowych była ostra białaczka *limfoblastyczna* i *nie-*limfoblastyczna** oraz rak nerek i mięsaki zlokalizowane w obrębie tkanek miękkich (*Belt-Dusebout* i in. 2007; *Greene* 1992; *van der Howard* i in. 2008; *Travis* i in. 1997; 1999; 2000; 2005). Jednoznaczna interpretacja opisywanych wyników pod kątem działania rakotwórczego cisplatyny nie jest jednak możliwa, ponieważ nie można określić, który z zastosowanych cytostatyków działał kancerogennie, a także nie można wykluczyć działania synergistycznego zastosowanych cytostatyków.

Nie ma w dostępnym piśmiennictwie opisów badań epidemiologicznych dotyczących narażenia zawodowego na cisplatynę.

Działanie rakotwórcze na zwierzęta

Wykazano rakotwórcze działanie cisplatyny na myszy i szczury. U myszy narażanych na cisplatynę obserwowano zwiększoną liczbę i częstość występowania gruczolaków płuc. U zwierząt, po

narażeniu na cisplatynę dootrzewnowo i olej krotonowy naskórnice, odnotowano brodawczaki skóry. U narażanych szczurów cisplatyna indukowała białaczki.

Grupy samic myszy A/Jax otrzymywały cotygodniowe dawki roztworów cisplatyny w roztworze soli fizjologicznej (2 grupy po 10 osobników) lub w trioktanoinie (trikaprylinie), (2 grupy po 20 osobników).

Dawkowanie:

- 10 dawek 3,25 mg/kg mc. cisplatyny w roztworze NaCl (grupa I)
- 19 dawek 1,62 mg/kg mc. cisplatyny w roztworze NaCl (grupa II)
- 19 dawek soli fizjologicznej (grupa kontrolna I)
- 10 dawek 3,25 mg/kg mc. cisplatyny w trioktanoinie (grupa III)
- 10 dawek 1,62 mg/kg mc. i 5 dawek 3,25 mg/kg mc. cisplatyny w trioktanoinie (grupa IV)
- 19 dawek trioktanoinu (grupa kontrolna II).

Zwierzęta badano po upływie 8 miesięcy od pierwszej iniekcji dootrzewnowej. Przeżywalność myszy w grupach przedstawia się następująco:

- 8/10 (grupa I)
- 7/10 (grupa II)
- 6/6 (grupa kontrolna I)
- 17/20 (grupa III)
- 18/20 (grupa IV)
- 19/20 (grupa kontrolna II).

Obserwowano zwiększoną liczbę i częstość występowania gruczolaków płuc we wszystkich narażanych grupach w porównaniu z grupami kontrolnymi. U myszy z grup I i II gruczolaki płuc wystąpiły u 100%, a w grupie kontrolnej u 67% zwierząt (grupa kontrolna I). Wyraźnie zwiększona była liczba gruczolaków płuc. U narażanych myszy z grup I i II obserwowano odpowiednio: 14,2 i 15,8 ognisk nowotworu na zwierzę, podczas gdy w grupie kontrolnej I – 0,8. U myszy narażanych na cisplatynę w roztworze trioktanoinu gruczolaki płuc wystąpiły u 94% myszy w grupie III (5,4 ogniska na mysz) i 100% (7,2 ogniska na mysz) osobników z grupy IV. W grupie kontrolnej obserwowano 0,5 ogniska na mysz – u 26% osobników (*Leopold i in.* 1979).

Dwie grupy samic myszy CD-1 narażano dootrzewnowo na cisplatynę w dawce 1,62 mg/kg mc. jeden raz w tygodniu przez 16 tygodni. Jedna

z grup otrzymywała dodatkowo 0,15 ml 0,6-procentowego roztworu oleju krotonowego w acetonie na ogoloną skórę, dwa razy w tygodniu przez cały okres trwania eksperymentu (52 tygodnie). Grupy kontrolne otrzymywały iniekcje z fizjologicznego roztworu NaCl lub z dodatkową aplikacją roztworu oleju krotonowego na skórę. W 41. tygodniu eksperymentu w grupie narażanych na samą cisplatynę przeżywalność wyniosła: 30/40 (cisplatyna), 30/40 (cisplatyna i olej krotonowy), a w grupach kontrolnych: 33/40 i 35/40 (odpowiednio: bez oleju i z olejem krotonowym). Nowotwory skóry (brodawczaki) wystąpiły tylko w grupie myszy otrzymujących cisplatynę i olej krotonowy (u 15/30 zwierząt, średnio 3,2 ogniska nowotworu na mysz). W 52. tygodniu eksperymentu w grupie myszy otrzymujących cisplatynę i olej krotonowy u 3 osobników wystąpił rak naskórkowy (naskórzak), u 1 chłoniak grasicy, a u 1 gruczolak płuc. Wśród myszy, którym wstrzykiwano jedynie cisplatynę, u jednej zaobserwowano rak naskórkowy w uchu zewnętrznym, u 2 – chłoniaki grasicy, u 1 – gruczolak płuc, u 3 – gruczolakoraki sutka, u 1 włókniakotłuszczakomięsak podskórny. Sam olej krotonowy indukował gruczolak płuc u jednej myszy i mięsak siateczkowokomórkowy śledziony też u jednej myszy. W grupie otrzymującej sam fizjologiczny roztwór NaCl nie wystąpiły nowotwory (*Leopold i in.* 1979).

Cisplatyna działała rakotwórczo także na szczury BD IX, którym podawano dootrzewnowo cisplatynę w dawce 1 mg/kg mc. raz w tygodniu przez 3 tygodnie. Do 455. dnia po pierwszym narażeniu 33/50 zwierząt padło, z których 13 – z powodu nowotworów złośliwych: 12 – białaczek, a 1 – włókniakomięsaka nerek. W grupie kontrolnej, której wstrzykiwano fizjologiczny roztwór NaCl, nie stwierdzono obecności nowotworów (*Kempfi i Ivankovic* 1986).

Jakościowa ocena działania rakotwórczego

W Międzynarodowej Agencji Badań nad Rakiem (IARC) uznano, że dowody działania rakotwórczego cisplatyny u ludzi są niewystarczające, natomiast dowody działania rakotwórczego u zwierząt doświadczalnych są wystarczające i zaklasyfikowano cisplatynę jako prawdopodobnie rakotwórczą dla ludzi (grupa 2.A), (IARC 1981).

Podobnie zaklasyfikowano cisplatynę przez holenderską komisję DECOS (*Dutch Expert Committee on Occupational Standards*), która w 1995 r. uznała, że substancja jest kancerogenem genotoksycznym (DECOS 2005).

Eksperti NTP zaklasyfikowali cisplatynę do substancji potencjalnie rakotwórczych dla ludzi na podstawie wystarczających dowodów rakotwórczości u zwierząt (NTP 2014).

Cisplatyna nie została urzędowo zaklasyfikowana w UE i brak jej klasyfikacji zharmonizowanej (Rozporządzenie... 2008), jednak większość producentów zgłaszających klasyfikację do Europejskiej Agencji Chemikaliów klasyfikuje ten związek jako Carc. 1B (działający rakotwórczo, kategoria zagrożenia 1.B) z przypisanym zwrotem H350 – może powodować raka.

W Polsce cisplatyna była wymieniona jako czynnik prawdopodobnie rakotwórczy dla ludzi w wykazie stanowiącym załącznik do już nieobowiązującego rozporządzenia (Rozporządzenie... 1996). Zgodnie z obowiązującym rozporządzeniem za kancerogeny zawodowe są uznawane substancje chemiczne spełniające kryteria klasyfikacji jako rakotwórcze lub mutagenne kategorii zagrożenia 1.A lub 1.B (Rozporządzenie... 2012), opisane w rozporządzeniu CLP (Rozporządzenie... 2008). Dlatego w przypadku zaklasyfikowania cisplatyny przez producentów jako Carc. 1B, należy ją rozpatrywać jako kancerogen zawodowy. Stąd też wynika fakt zgłaszania przez pracodawców narażenia na cisplatynę do Centralnego Rejestru Danych o Narażeniu na Substancje, Preparaty, Czynniki lub Procesy Technologiczne o Działaniu Rakotwórczym lub Mutagennym prowadzonego w IMP (Koniczek 2015).

Ilościowa ocena działania rakotwórczego

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono informacji dotyczących działania rakotwórczego cisplatyny na ludzi wystarczających do przeprowadzenia ilościowej oceny ryzyka. Dlatego też holenderska komisja DECOS (2005) do oszacowania ryzyka wystąpienia raka w wyniku narażenia zawodowego przyjęła wyniki eksperymentu na myszach CD-1 (*Leopold i in.* 1979), opisane dokładniej w części dotyczącej rakotwórczości. Zwierzęta otrzymywały cisplatynę w dawce 1,62 mg/kg mc.

drogą dootrzewną. U zwierząt występowały głównie nowotwory płuc i skóry. Używając modelu linearyzowanego, eksperci DECOS oszacowali częstość występowania nowotworów u zwierząt w odniesieniu do całego życia na poziomie 15,5 dla mg/kg mc./dzień. Aby oszacować dodatkowe całożyciowe ryzyko raka (nie sprecyzowano rodzaju i lokalizacji nowotworu) u ludzi zawodowo narażonych na cisplatynę, przyjęto: czas trwania życia 75 lat, narażenie 8 h/dzień, 5 dni w tygodniu, 48 tygodni w roku przez 40 lat, wentylację płuc w trakcie 8-godzinnej zmiany roboczej 10 m³. Wartość oszacowanego ryzyka wystąpienia nowotworu zawodowego w oparciu o skutki zdrowotne HBC-OCR_V (*Health Based Calculated Occupational Cancer Risk Value*) wyliczono następująco:

$$\text{HBC - OCRV} = 15,5 \cdot \frac{40 \text{ lat}}{75 \text{ lat}} \cdot \frac{48 \text{ tyg}}{52 \text{ tyg}} \cdot \frac{5 \text{ dni}}{7 \text{ dni}} \cdot 10 \text{ m}^3 \cdot (70 \text{ kg mc.})^{-2},$$

$$\text{HBC - OCRV} = 15,5 \cdot 0,53 \cdot 0,29 \cdot 0,71 \cdot 10 \cdot 70^{-1},$$

$$\text{HBC - OCRV} = 0,8 \text{ dla } \frac{\text{mg}}{\text{m}^3}.$$

Na podstawie obliczonego HBC-OCR_V równego 0,8 dla stężenia cisplatyny na poziomie 1 mg/m³, całożyciowe dodatkowe ryzyko nowotworu wynikające z 40-letniego narażenia zawodowego wynosi:

$$4 \cdot 10^{-3} \text{ dla stężenia } 0,005 \text{ mg/m}^3 (5 \mu\text{g/m}^3) \text{ oraz}$$

$$4 \cdot 10^{-5} \text{ dla stężenia } 0,00005 \text{ mg/m}^3 (0,05 \mu\text{g/m}^3).$$

Działanie embriotoksyczne, fetotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

Ludzie

Nie ma w dostępnym piśmiennictwie informacji o przypadkach klinicznych i badaniach epidemiologicznych dotyczących wpływu cisplatyny na płód i rozrodczość wskutek narażenia zawodowego na ten związek. W dalszej części tekstu opisano przypadki kliniczne związane z wpływem cisplatyny na płód i rozrodczość w wyniku leczenia tym cytostatykiem.

Przypadki kliniczne

Przenikanie cisplatyny przez łożysko zostało potwierdzone u kobiet ciężarnych poddanych chemioterapii tym lekiem (NTP 2013). Stężenia cisplatyny stwierdzone w płynie owodniowym pobranym 30 min od podania IV cyklu chemioterapii w trzecim trymestrze ciąży bliźniaczej wynosiły 1/10 poziomu leku we krwi matki (odpowiednio: 106,7 i 1148,8 $\mu\text{g/l}$). Podczas porodu w 32. tygodniu ciąży poziomy cisplatyny stwierdzone we krwi pępowinowej bliźniąt wynosiły 57,1 i 61,2 $\mu\text{g/l}$ (Marnitz i in. 2009).

U innej ciężarnej pacjentki otrzymującej cisplatinę po 22. tygodniu ciąży przez 5 dni w trzytygodniowych cyklach, poziomy cisplatyny zmierzone podczas porodu we krwi pępowinowej i krwi matki były bardzo zbliżone (odpowiednio: 246 i 330 $\mu\text{g/l}$). Do drugiego roku życia u dziecka nie stwierdzono żadnych nieprawidłowości (Elit i in. 1999).

Obecność cisplatyny we krwi matki, płynie owodniowym i krwi pępowinowej opisano również u 7 innych pacjentek, u których poziom cisplatyny we krwi pępowinowej stanowił 31 ÷ 61% poziomu mierzonego we krwi matek (odpowiednio: 15 ÷ 162 $\mu\text{g/l}$ i 22 ÷ 234 $\mu\text{g/l}$), natomiast stężenia w płynie owodniowym (5 ÷ 33 $\mu\text{g/l}$) stanowiły 13 ÷ 42% stężeń cisplatyny mierzonych we krwi matek (Marnitz i in. 2010).

Addukty platyny z DNA stwierdzono we krwi i tkance łożyska u matki otrzymującej cisplatinę w terapii skojarzonej (z cyklofosfamidem) w drugim i trzecim trymestrze ciąży. Nie oznaczono poziomu adduktów platyny z DNA we krwi pępowinowej i płynie owodniowym, natomiast nie stwierdzono ich we krwi dziecka w 3. i 12. miesiącu życia (Henderson i in. 1993).

W raporcie NTP (2013) opisano ponad 100 przypadków ciężarnych leczonych cisplatiną, wśród których 5 było w pierwszym trymestrze ciąży, a pozostałe w drugim i/lub trzecim. U 1/3 kobiet cisplatyna była jedynym zastosowanym lekiem, pozostałe przypadki leczono terapią skojarzoną (m. in. z doksorubicyną, cyklofosfamidem, etopozydem, bleomycyną). Jedna z cięż matek poddanych monoterapii cisplatiną w pierwszym trymestrze została przerwana w 13. tygodniu. W badaniu histopatologicznym płodu stwierdzono prawidłowy rozwój narządów, poza występowaniem megakariocytów w jądrach (Jacobs i in. 1980).

U dwóch pacjentek leczonych cisplatiną w drugim trymestrze ciąży, wystąpiło samoistne poronienie w 22. i 26. tygodniu ciąży (Gambino i in. 2011; Peres i in. 2001).

Poważne wady rozwojowe zaobserwowano u 4 żywourodzonych dzieci. Matki wszystkich były leczone cisplatiną skojarzoną z innymi cytostatykami (doksorubicyną, cyklofosfamidem, etopozydem, bleomycyną). U dzieci zaobserwowano: zwężenie szpary powiekowej (*blepharophimosis*), mikrocefalię, wodogłowie, wentrikulomegalie oraz atrofię mózgu (Cheung i in. 2009; Elit i in. 1999; Kim i in. 1996). Poważne wady rozwojowe wystąpiły u dzieci 20% pacjentek leczonych w pierwszym trymestrze ciąży oraz u 1% dzieci pacjentek leczonych w drugim i/lub trzecim trymestrze ciąży (NTP 2013).

U dwójki dzieci matek leczonych cisplatiną w połączeniu z innymi cytostatykami (takimi jak: dakarbazyna, karmustyna, tamoksifen, etopozyd, bleomycyna) stwierdzono wady rozwojowe, w tym: małowocze z nadwzrocznością zdiagnozowane w wieku 1 roku oraz spodziectwo (*Ghaemmaghami* i in. 2009; Li i in. 2007).

We wspomnianym raporcie NTP, wśród innych zaburzeń w przebiegu ciąży, opisywano: przedwczesne pęknięcie błon płodowych (u 5 kobiet), przedwczesne skurcze macicy (u dodatkowych 4 kobiet), zaburzenia w ilości płynu owodniowego (u 4 kobiet), stan przedrzucawkowy (u 3 kobiet), nadciśnienie (u 1 kobiety), 64 porody przedwczesne (z czego 34 przed 34. tygodniem ciąży; 30 pomiędzy 34. a 37. tygodniem ciąży), (NTP 2013).

U żywourodzonych noworodków opisano: zmniejszoną masę urodzeniową (13), zaburzenia oddychania (13), przejściową mielosupresję z zaburzeniami w morfologii krwi (7), a ponadto przejściową hipoglikemię, nieznacznie zwiększony poziom kreatyniny i tachykardię (NTP 2013).

Po chemioterapii matek (po upływie 20 dni ÷ 11 lat od zakończenia terapii) obserwowano 68 dzieci. U 2 stwierdzono upośledzenie słuchu, u 1 zespół Aspergera i trudności w nauce w wieku 11 lat (Cardonick i in. 2010; Raffles i in. 1989; NTP 2013). U pozostałych dzieci nie obserwowano zaburzeń rozwojowych.

Cisplatyna przenika do mleka matek poddanych chemioterapii (NTP 2013). De Vries i in. (1989) oznaczyli 0,9 mg Pt/l w mleku i 0,8 mg Pt/l we krwi matki po cesarskim cięciu w 33. tyg. ciąży

około 30 min przed trzecią dzienną dawką chemioterapii (zastosowano: cisplatynę, etopozyd i bleomycynę). W innym badaniu poziom cisplatyny w mleku pacjentki (mierzony przez 18 h) stanowił co najmniej 1/10 stężenia cisplatyny we krwi (Ben-Baruch i in. 1992). Natomiast Egan i in. (1985) opisali przypadek pacjentki leczonej cisplatyną i doksorubicyną, u której 7 miesięcy po porodzie poziom platyny w mleku był nieoznaczalny, natomiast maksymalny poziom we krwi wynosił 2,99 mg/l.

Istnieją publikacje dotyczące wpływu cisplatyny na płodność. U mężczyzn, zarówno w monoterapii, jak i w połączeniu z innymi cytostatykami, przewlekłe podawanie cisplatyny wywołuje azoospermie oraz dysfunkcję komórek Leydig'a. Skutek ten obserwowano po dwóch miesiącach od rozpoczęcia terapii. Liczebność plemników wróciła do wartości prawidłowych u wszystkich pacjentów w ciągu 1 roku ÷ 3 lat od zakończenia leczenia (Brydøy i in. 2005; Fossa i in. 1985; Hansen i Hansen 1993; Kreuser i in. 1986; Meistrich i in. 1989; Petersen i Hansen 1999). Poziom platyny we krwi obwodowej u 61 mężczyzn leczonych cisplatyną z powodu raka jądra w wieku 17 ÷ 36 lat utrzymywał się na mierzalnym poziomie (średnio 64 pg/g osocza) po 10 latach od zakończenia leczenia. Poziom platyny był zależny od zastosowanej dawki i istotnie większy niż w grupie kontrolnej. Podwyższony poziom platyny nie był jednak związany z występowaniem zaburzeń płodności ani innych niekorzystnych skutków zdrowotnych u badanych mężczyzn (Gieterna i in. 2000).

Spośród 61 kobiet chorych na raka jajnika, podanych zachowawczemu zabiegowi chirurgicznemu i chemioterapii cisplatyną w wieku rozrodczym, 29 (47%) urodziło dzieci w okresie po terapii, a 34 na 39 starających się zaszło w ciążę. Mierzone w badaniu wskaźniki płodności były gorsze u tych kobiet, które otrzymały więcej niż 3 cykle chemioterapii (Solheim i in. 2015).

Zwierzęta doświadczalne

Wykazano działanie embriotoksyczne cisplatyny w badaniach na zwierzętach laboratoryjnych. Rządziej obserwowano zmiany teratogenne (NTP 2013).

Myszom Swiss-Webster w 8. dniu ciąży wstrzyknięto dootrzewnowo cisplatynę w daw-

kach: 3; 8 lub 13 mg/kg mc. Wśród matek nie obserwowano padnięć. U 10 samic narażanych na największą dawkę śmiertelność płodów wyniosła 100%, u 13 myszy narażanych na dawkę średnią – wartość ta sięgnęła 98%, a u 12 na najmniejszą dawkę – 31%. U żywych płodów obserwowano opóźnienia wzrostu, a także zaburzenia rozwoju szkieletu (Lazar i in. 1979).

Keller i Aggarwal (1983) oszacowali wartość LD₅₀ dla płodów (embriotoksyczność) w przedziale 1,0 ÷ 2,9 mg/kg mc./dzień u szczurów oraz 5,2 mg/kg mc./dzień u myszy, dla cisplatyny podawanej ciężarnym samicom podczas organogenezy. Wartości te są mniejsze od oszacowanej wartości dla człowieka: 6 mg/kg mc./dzień.

W innych badaniach odnotowano, zależne od dawki, zwiększenie liczby resorpcji płodów w czasie organogenezy, czego nie obserwowano po czasie organogenezy u myszy, szczurów i królików (Köpf-Maier i in. 1985; Muranaka i in. 1995). Wysoki wskaźnik śmiertelności odnotowano u królików narażanych w macicy na cisplatynę powyżej dawki 0,125 mg/kg mc./dzień, podawaną podczas organogenezy. U szczurów, myszy i królików obserwowano również zmniejszenie masy płodów, narażanych zarówno podczas organogenezy, jak i w innych etapach rozwoju płodowego (Lazar i in. 1979; Köpf-Maier i in. 1985; Muranaka i in. 1995).

U królików, poza zmianami masy ciała płodów, obserwowano również zahamowanie wzrostu, a u myszy również opóźnienia kostnienia szkieletu (Köpf-Maier i in. 1985). U szczurów i myszy narażanych prenatalnie na cisplatynę istniało większe prawdopodobieństwo wystąpienia resorpcji płodów niż wad rozwojowych (Keller i Aggarwal 1983; Köpf-Maier i Merker 1983; Muranaka i in. 1995).

U szczurów zaburzenia rozwojowe u płodów, które obserwowano po narażeniu na cisplatynę, to: zniekształcenia palców i ogona, wodogłowie oraz obustronne małowocze (mikroftalmia) lub brak oczu (anofthalmia), (Köpf-Maier i in. 1985; Muranaka i in. 1995). U myszy występowały niewielkie zniekształcenia szkieletu (dodatkowe żebra, zniekształcenia kręgow), (Lazar i in. 1979). Zdaniem badaczy: Narbaitza i Marino (1988) mikroftalmia, jako skutek narażenia na cisplatynę, wynika z pierwotnego uszkodzenia nabłonka rzęskowego, które zmniejsza ciśnienie i możliwość właściwego rozwoju oczu. Wady szkieletowe oraz rozwojowe

w obrębie oczu można przypisać wrażliwości płodów na oddziaływanie cisplatyny w okresie organogenezy. Natomiast wodogłowie, jak również zmiany w nabłonku nerwowym mózgu (zmniejszenie aktywności mitotycznej i nasilenie martwicy), były obserwowane po okresie organogenezy u myszy (Köpf-Maier i Merker 1983).

Cisplatyna podana dootrzewnowo ciężarnym samicom szczura F344 w 18. dniu ciąży w dawce

5 mg/kg mc. działała rakotwórczo na płody. Samicom z grupy kontrolnej wstrzykiwano roztwór soli fizjologicznej. Młode obserwowano do 79. tygodnia życia. U szczurów narażanych prenatalnie obserwowano nowotwory: nerek, wątroby, płuc i układu nerwowego (tab. 4.), (Diwan i in. 1995).

Tabela 4.

Występowanie nowotworów u szczurów F344 narażanych prenatalnie na cisplatynę (Diwan i in. 1995)

Rodzaj nowotworu	Liczba zwierząt z nowotworem/liczba wszystkich zwierząt w grupie, %	
	Szczury narażane prenatalnie na cisplatynę	Szczury z grupy kontrolnej
Gruźlak nerek	2/19 (10,5%)	0/20 (0%)
Gruźlak wątrobowokomórkowe	9/40 (22,5%)	1/36 (2,7%)
Nowotwory płuc	3/40 (7,5%)	1/36 (2,7%)
Nowotwory mózgu	2/40 (5%)	0/36 (0%)
Nerwiaki osłonkowe	1/40 (2,5%)	0/36 (0%)

Cisplatyna może działać genotoksycznie na płód w łonie matki. U płodów ciężarnych samic szczura, którym podano jednorazowo, dootrzewnowo, pojedynczą dawkę: 5; 10 lub 15 mg/kg mc. w 18. dniu ciąży, obserwowano addukty DNA. Tworzenie adduktów DNA zwiększało się wraz z zastosowaną dawką. W porównaniu z narządami matek – u płodów wykryto mniej adduktów w: nerkach, wątrobie i płucach, więcej – w mózgu (Giurgiovich i in. 1996).

U płodów 2 samic koczokodanów narażanych pod koniec 2. trymestru ciąży na cisplatynę w dawce 0,315 mg/kg mc. w 101. i 106. dniu ciąży obserwowano addukty DNA genomowego oraz mitochondrialnego. U płodów addukty cisplatyny z DNA jądrowym wykryto w: nadnerczach, mózgu, sercu, nerkach, wątrobie, skórze, śledzionie i grasicy. Addukty mitochondrialnego DNA obserwowano u płodów w: wątrobie, mózgu i nerkach. Więcej było adduktów DNA mitochondrialnego w porównaniu z jądrowym (Giurgiovich i in. 1997). Obserwowano również zmniejszenie aktywności enzymów biorących udział w fosforylacji oksydacyjnej w mitochondriach (Gerschenson i in. 2001).

Cisplatyna może zmniejszać płodność u samic. W celu zbadania wpływu cisplatyny na morfologię jajników, samicom szczura SD wstrzykiwano związek dootrzewnowo raz dziennie przez 14 dni w dawkach: 0,25; 0,5; 1,0 lub 2,0 mg/kg mc. lub przez 4 tygodnie w dawkach: 0,125; 0,25 i 0,5 mg/kg mc. (badanie I). W równoległym badaniu wpływu cisplatyny na rozrodczość (badanie II) samicom wstrzykiwano cisplatynę w dawkach: 0,25; 0,5 lub 1,0 mg/kg mc. przez 3 tygodnie, począwszy od 14. dnia przed kojarzeniem z samcami do 7. dnia ciąży. W I badaniu nie obserwowano nieprawidłowości w badaniu histopatologicznym jajników tylko w grupie narażanej na cisplatynę w dawce 0,125 mg/kg mc. We wszystkich pozostałych grupach narażanych samic w jajnikach wystąpiły takie zmiany jak: zmniejszenie wielkości pęcherzyków, zwiększenie atrezji pęcherzyków czy zmniejszenie częstości tworzenia ciała żółtego. W II badaniu tylko u samic otrzymujących największą dawkę (1 mg/kg mc.) wskaźniki płodności uległy zmniejszeniu (zwiększenie wczesnych resorpcji płodów, zmniejszenie liczebności żywych płodów) w porównaniu z grupą kontrolną (Nozaki i in. 2009).

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie i rozmieszczenie

Nie ma w dostępnym piśmiennictwie danych ilościowych dotyczących wchłaniania cisplatyny przez skórę lub przez drogi oddechowe u ludzi. Wiadomo natomiast, że związek może wchłaniać się tymi drogami, o czym świadczą wyniki badań prowadzonych wśród personelu medycznego opiekującego się chorymi leczonymi cisplatyną, co dokładniej opisano w części dotyczącej otrzymywania, zastosowania i narażenia zawodowego (Ensslin i in. 1994; Nygren i Lundgren 1997; Pethran i in. 2003).

Okres półtrwania cisplatyny w osoczu (podawanej dożylnie jako lek) wynosi około 30 min w fazie eliminacji. Po podaniu dożylnym cisplatyna ulega szybkiej dystrybucji do tkanek. Cisplatyna słabo penetruje ośrodkowy układ nerwowy. Największe stężenia osiąga w: wątrobie, nerkach, pęcherzu moczowym, tkance mięśniowej, skórze, jądrach, prostaty, trzustce i śledzionie (Actavis 2014; Kozakiewicz i Kaczmarczyk 2012; Teva 2011).

Po podaniu dożylnym cisplatyny, w narządach wewnętrznych zwierząt laboratoryjnych mierzono zawartość izotopu platyny ^{193}Pt . U różnych gatunków (szczurów, myszy, psów i królików) występowało podobne rozmieszczenie badanej substancji (Lange i in. 1972; Litterst i in. 1979). Największą zawartość cisplatyny u zwierząt odnotowano w nerkach. Duże stężenia występowały również w: wątrobie, skórze, jajnikach i płucach. Platynę wykryto także w mózgu, 5 dni po narażeniu, a w nerkach, wątrobie i skórze pozostawała do 12 dni po iniekcji. Półokres trwania platyny w nerkach wyniósł 50 h, a w wątrobie 32 h (Litterst i Reed 1989).

Metabolizm i wydalanie

Cisplatyna ulega aktywacji metabolicznej w nerkach w bardziej toksycznej substancję (nefrotoksynę). W początkowej fazie, jeszcze w naczyniach krwionośnych, zachodzi koniugacja z glutationem za pośrednictwem transferazy S-glutationowej. Koniugaty przedostają się do nerek, gdzie z udziałem transpeptydazy gamma-glutamylowej przekształcają się w koniugaty cysteinylo-glicynowe i są metabolizowane w koniugaty cysteinowe dzięki aminodipeptydazie na powierzchni komórek kanalików proksymalnych. Dalej koniugaty te są

transportowane do wnętrza komórek kanalików proksymalnych, gdzie ulegają dalszym przemianom katalizowanym przez beta-lizę do reaktywnych tioketonów (Miller in. 2010; Townsend i in. 2003).

Cisplatyna wiąże się z białkami osocza w 80 ÷ 90%. Po podaniu dożylnym, wydalanie filtrowanej, niezwiązanej z białkami, cisplatyny przebiega dwufazowo, a początkowy i końcowy okres półtrwania wynosi odpowiednio: 10 ÷ 20 min i 32 ÷ 53 min. Wydalanie całej dawki platyny przebiega trójfazowo, a okresy półtrwania wynoszą odpowiednio: 14 min; 274 min oraz 53 dni.

Około 10 ÷ 40% podanej platyny jest wydalane z moczem w ciągu pierwszych 24 h po podaniu cisplatyny. Około 27 ÷ 43% podanej dawki jest wydalane z moczem w ciągu pierwszych pięciu dni po kuracji. Większość platyny, eliminowana z moczem w godzinę po podaniu, występowała w postaci niezmienionej cisplatyny. Klirens nerkowy cisplatyny wydłuża klirens kreatyniny. Klirens nerkowy wolnej platyny także wydłuża klirens kreatyniny, a zależność ta jest nieliniowa i zależy od: dawki, szybkości produkcji moczu, indywidualnego wydalania przez kanaliki nerkowe i ponownego wchłaniania. Nie ma ścisłego związku pomiędzy dawką i klirensiem nerkowym lub klirensiem nerkowym wolnej platyny i klirensiem kreatyniny.

Wydalanie cisplatyny u zwierząt (myszy, szczurów, królików) zachodzi prawie wyłącznie z moczem. W pierwszej godzinie wydalano się 30 ÷ 50% podanej dawki, a w przeciągu 24 h – 50 ÷ 70% dawki. Całkowita zawartość cisplatyny, która wydalano się z moczem, mieści się w granicach 70 ÷ 90% podanej dawki. Cisplatyna jest wydalana także do żółci – 24 h po podaniu – 1%, całkowita zawartość cisplatyny w żółci to 2 ÷ 3% podanej dawki (Litterst i Reed 1989). Eliminacja platyny z kałem jest nieznaczna (Actavis 2014; Kozakiewicz i Kaczmarczyk 2012; Teva 2011).

Cisplatyna przenika do mleka matek poddanych chemioterapii (NTP 2013). Szczegółowy opis znajduje się w rozdziale: „Działanie embriotoksyczne, fetotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość”.

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Mechanizm działania cisplatyny polega przede wszystkim na hamowaniu syntezy DNA. Cisplatyna jest lekiem fazowo niespecyficznym, w warunkach *in vitro* najbardziej wrażliwa na jej działanie jest faza G1 cyklu komórkowego. Cisplatyna wnika do komórek pod wpływem biernej dyfuzji. Przyjmuje się, że jej działanie przeciwnowotworowe polega na tworzeniu wiązań krzyżowych między platyną a dwiema sąsiednimi cząstkami guaniny lub guaniny i adenozyne podwójnej helisy DNA. Powoduje to tworzenie wewnątrzniociowych wiązań krzyżowych stanowiących ponad 60% wszystkich połączeń cisplatyny z niemi DNA. Powstają również połączenia międzyciociowe, które prawdopodobnie są odpowiedzialne za cytotoksyczne działanie cisplatyny. Połączenie cisplatyny z DNA wywołuje lokalne zaburzenia strukturalne helisy, powodujące zmiany oddziaływania pomiędzy równoległe ułożonymi zasadami azotowymi. Następuje zahamowanie polimerazy oraz replikacji DNA komórek nowotworowych (Kozakiewicz i Kaczmarczyk 2012; Teva 2011). Oceniając działania platyny na poziomie molekularnym u ludzi, stwierdzono obecność białka PMS2, które bierze udział w korekcie tzw. błędów sparowania DNA. Dochodzi do nich, gdy na jednej z dwóch nici DNA powstają zaburzenia sekwencji informacji genetycznej. Jeżeli wykryty defekt jest zbyt duży (np. po podaniu cisplatyny, które powoduje jej bezpośrednie interakcje z materiałem genetycznym komórki) i niemożliwa jest jego korekta, komórka podlega apoptozie (Kozakiewicz i Kaczmarczyk 2012).

Mechanizm nefrotoksyczności

Działanie nefrotoksyczne cisplatyny jest wywołane przez stres oksydacyjny i nitrozacyjny. Pro-

dukacja reaktywnych form tlenu oraz azotu prowadzi do znacznych uszkodzeń struktury i upośledzenia funkcji komórek poprzez: peroksydację lipidów, nitrowanie białek, inaktywację enzymów oraz uszkodzenia DNA. W efekcie dochodzi do dysfunkcji i śmierci komórek (zarówno na drodze apoptozy, jak i martwicy) i uszkodzenia nerek (Perez i da Cunha 2013).

Cisplatyna akumuluje się głównie w komórkach segmentu S3 kanalików proksymalnych nerek. Ulega detoksyfikacji wewnątrz komórek na drodze hydratacji. Pierwszymi objawami toksyczności są: zahamowanie syntezy białek, a następnie zmniejszenie poziomu GSH na skutek wiązania z grupami –SH. W dalszej kolejności obserwuje się peroksydację lipidów oraz uszkodzenia mitochondriów (Kuhlmann i in. 1997).

Cisplatyna jest hydrolizowana, generując metabolity naładowane dodatnio, które są preferencyjnie kumulowane w mitochondriach o ładunku ujemnym. Może to być przyczyną szczególnie toksycznego działania cisplatyny na proksymalne kanaliki nerkowe, które charakteryzują się dużą zawartością mitochondriów w porównaniu z innymi częściami nerek. Mitochondria są bardziej wrażliwe na działanie cisplatyny również ze względu na mniejszą wydajność mechanizmów naprawy DNA w porównaniu z DNA jądrowym (Miller i in. 2010).

Cisplatyna zaburza przemiany energetyczne w mitochondriach, hamuje utlenianie kwasów tłuszczowych, będących głównym źródłem energii w kanalikach proksymalnych, oraz zmniejsza efektywność przemian w łańcuchu oddechowym, zmniejszając syntezę ATP (Miller i in. 2010).

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

W dostępnym piśmiennictwie opisywane są badania epidemiologiczne z udziałem personelu medycznego oraz farmaceutów narażanych na różne cytostatyki łącznie. Często jednak autorzy analizują całą grupę leków, jakimi są cytostatyki, i nie precyzują, na które leki były narażone badane osoby (Walusiak-Skorupa i in. 2003; Rombaldi i in. 2009; Friese i in. 2012). W kilku bardzo obszernych

projektach opisywanych w literaturze badana kohorta była narażona na kilka cytostatyków poza cisplatyną (Valanis i in. 1993a; 1993b; 1997; Pucci i in. 2005). Dlatego, na podstawie danych dostępnych w piśmiennictwie, nie jest możliwa jednoznaczna analiza działania łącznego cisplatyny i innych chemioterapeutyków.

ZALEŻNOŚĆ EFEKTU TOKSYCZNEGO OD POZIOMU NARAŻENIA

Cisplatyna, podobnie jak inne cytostatyki, jest substancją o różnorodnym spektrum działań niepożądanych. Trudno jest dokładnie sprecyzować zależność dawka-odpowiedź.

W tabeli 5. zestawiono dawki wraz ze skutkami obserwowanymi u zwierząt. Należy jednak zwró-

cić uwagę na różną wrażliwość gatunkową na poszczególne skutki działania toksycznego, a także na fakt, że najczęściej zwierzęta badano pod kątem zaburzeń w określonym narządzie lub układzie. Ponadto autorzy badań często stosowali tylko jedną wielkość dawki.

Tabela 5.
Skutki działania toksycznego narażenia na cisplatynę zwierząt doświadczalnych

Gatunek, droga narażenia	Dawka, czas narażenia*	Objawy toksyczności	Piśmiennictwo
Narażenie jednorazowe			
Albinotyczne szczury, dootrzewnowo	0,2 mg/kg mc.	zwłóknienia okołowrotne, zwyrodnienie beleczek wątrobowych i wzmożona apoptoza	<i>El-Sayyad</i> i in. 2009
Albinotyczne szczury, dootrzewnowo	1 mg/kg mc.	liczne ogniska zapalne i martwica wątroby	<i>El-Sayyad</i> i in. 2009
Szczury Sprague-Dawley, dootrzewnowo	1 mg/kg mc.	wskaźnik uszkodzenia nerek – Kim-1 i klasteryna w moczu (wczesne uszkodzenia kanalików proksymalnych)	<i>Vinken</i> i in. 2012
Szczury Sprague-Dawley, dożylnie	3 mg/kg mc.	zmiany rozmieszczenia komórek wydzielniczych w jelicie cienkim	<i>Miyamoto</i> i <i>Miyamoto</i> 2004
Szczury Sprague-Dawley, dootrzewnowo	7,5 mg/kg mc.	zmniejszenie objętości wydalanego moczu o 45%, obniżenie klirensu kreatyniny o ponad 90%, martwica, wakuolizacja i obrzęk proksymalnych kanalików nerkowych	<i>Alfieri</i> i <i>Cubeddu</i> 2000
Szczury Sprague-Dawley, dootrzewnowo	12,2 mg/kg mc.	leukopenia, zmniejszona liczba neutrofilów, limfocytów i płytek, zahamowanie czynności szpiku kostnego, uszkodzenia nabłonka jelitowego	<i>Kociba</i> i <i>Sleight</i> 1971
Szczury Wistar, dootrzewnowo	3 mg/kg mc.	brak objawów nefrotoksyczności	<i>Vicente-Vicente</i> i in. 2015
Szczury Wistar, dootrzewnowo	6 mg/kg mc.	zaburzenia w aktywności enzymów bariery jelitowej i statusu antyoksydacyjnego jelit	<i>Arivarasu</i> i in. 2007
Szczury Wistar, dootrzewnowo	6 mg/kg mc.	zaburzenia trawienia i funkcjonowania układu pokarmowego: spazmowane łaknienie „pica”	<i>Liu</i> i in. 2005
Szczury Wistar, dootrzewnowo	6 mg/kg mc.	zmniejszenie aktywności ruchowej horyzontalnej w porze nocnej w teście aktywności dobowej	<i>Malik</i> i in. 2006
Szczury Wistar Albino, dootrzewnowo	10 mg/kg m.c	zmniejszenie aktywności: katalazy i peroksydazy glutationowej w nerkach, zwiększenie aktywności oksydazy ksantynowej, wzrost poziomu malonodialdehydu w nerkach	<i>Cetin</i> i in. 2006
Szczury Wistar, dootrzewnowo	25 mg/kg mc.	zmniejszenie masy ciała, wzrost BUN i kreatyniny w surowicy, wzrost MDA w nerkach i wątrobie, zmniejszenie aktywności SOD, zmiany martwicze w kanalikach nerkowych, wzrost aktywności ALT i AST	<i>Palipoch</i> i <i>Punsawad</i> 2013
Szczury Wistar, dootrzewnowo	25 mg/kg mc.	zmiany w jelicie cienkim: krwotoki, odwracalne zniekształcenie śluzówki, zwyrodnienie lub utrata kosmków, rozrost blaszki właściwej i nabłonka walcowatego	<i>Palipoch</i> i in. 2013
Szczury Wistar, dootrzewnowo	50 mg/kg mc.	przekrwienia i poszerzenia: tętnicy wątrobowej, żyły wrotnej oraz dróg żółciowych; zaburzenia w ułożeniu beleczek wątrobowych	<i>Palipoch</i> i <i>Punsawad</i> 2013

cd. tab. 5.

Gatunek, droga narażenia	Dawka, czas narażenia*	Objawy toksyczności	Piśmiennictwo
Myszy Swiss, dootrzewnowo	10 mg/kg mc.	zmniejszenie masy ciała oraz wzrost liczby padnięć	<i>Leite</i> i in. 2009
Myszy Swiss, dootrzewnowo	20 mg/kg mc.	zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy, wzrost ALT i AST	<i>Leite</i> i in. 2009
Myszy Swiss, dootrzewnowo	30 mg/kg mc.	100% padnięć	<i>Leite</i> i in. 2009
Myszy C57/6J, dootrzewnowo	20 mg/kg mc.	brak spazowanego łaknienia „pica”	<i>Liu</i> i in. 2005
Ryjówek domowy, dootrzewnowo	20 mg/kg mc.	zaburzenia trawienia i funkcjonowania układu pokarmowego: wymioty	<i>Liu</i> i in. 2005
Świnki morskie, dootrzewnowo	6 mg/kg mc.	całkowita utrata słuchu, częściowa utrata komórek słuchowych zewnętrznych	<i>Fleischman</i> i in. 1975
Psy beagle, dożylnie	5 mg/kg mc.	zaburzenia w obrębie szpiku kostnego oraz tkanki limfaticznej, krwotoczne zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy	<i>Schaepi</i> i in. 1973
Narażenie powtarzane			
Szczury Sprague-Dawley, dootrzewnowo	1 mg/kg mc./dzień przez 5 dni	zwiększenie stężenia BUN i kreatyniny w surowicy	<i>Vinken</i> i in. 2012
Szczury Sprague-Dawley, dootrzewnowo	1 mg/kg mc., 2 dawki/tydz. przez 10 tygodni	zwiększenie stężenia kreatyniny i mocznika w surowicy, powiększenie nerek, ziarnistości na powierzchni nerek, znaczne rozszerzenie kanalików w rejonie korowym i rdzeniowym nerki, włóknienie śródmiąższowe ścian pomiędzy kanalikami, spłaszczenie i martwica komórek nabłonkowych, infiltracja komórek jednojądrzastych	<i>González</i> i in. 2005
Szczury Wistar, dootrzewnowo	1 mg/kg mc./dzień przez 5 dni	zmniejszenie przyrostu masy ciała, ostra anoreksja po każdorazowej iniekcji i następująca potem hiperfagia (żarłoczność)	<i>Vera</i> i in. 2006
Szczury Wistar, dootrzewnowo	3 mg/kg mc./dzień przez 5 dni	hipotermia, zmniejszenie masy ciała i anoreksja, 50% padnięć	<i>Vera</i> i in. 2006
Świnki morskie, dootrzewnowo	8 ÷ 40 dawek po 1 mg/kg mc. 5 dawek/tydz. przez 10 dni ÷ 8 tyg.	całkowita głuchota oraz zmiany histopatologiczne ze znaczną utratą zewnętrznych komórek słuchowych organu Cortiego	<i>Fleischman</i> i in. 1975
Małpy Rhesus, dożylnie	2,5 mg/kg mc. przez 5 dni	zapalenie mięśnia sercowego i zmiany martwicze	<i>Schaepi</i> i in. 1973

Objaśnienia:

Kim-1 – wskaźnik uszkodzenia nerek.

ALT – aminotransferaza alaninowa.

AST – aminotransferaza asparaginianowa.

BUN – azot mocznikowy.

MDA – dialdehyd dimalonowy.

SOD – dysmutaza ponadtlenkowa.

* przy narażeniu powtarzanym.

Na podstawie analizy informacji zawartych w tabeli 5. można określić najmniejszą stosowaną dawkę cisplatyny, przy której obserwowano skutki toksyczne. Zmiany w wątrobie wystąpiły u albinotycznych szczurów narażanych na cisplatynę w dawce 0,2 mg/kg mc. (*El-Sayyad* i in. 2009). Wskaźnik wczesnych zmian nefrotoksycznych (bez widocznych zmian funkcji nerek) obserwowano u szczurów po wstrzyknięciu cisplatyny w dawce 1 mg/kg mc. (*Vinken* i in. 2012), jednakże w innym badaniu nie odnotowano objawów nefrotoksyczności po podaniu związku w dawce

3 mg/kg mc. (*Vicente-Vicente* i in. 2015). Zmiany histopatologiczne w kanalikach nerkowych obserwowano natomiast u szczurów narażanych na cisplatynę w dawce 7,5 mg/kg mc. (*Alfieri* i *Cubeddu* 2000).

U szczurów po jednokrotnym wstrzyknięciu dożylnie cisplatyny w dawce 3 mg/kg mc. wystąpiły negatywne skutki w jelicie cienkim (zmiany w rozmieszczeniu komórek wydzielniczych), (*Schaepi* i in. 1973). Zaburzenia trawienia i spazowane łaknienie występowały u szczurów narażanych na cisplatynę w dawce 6 mg/kg mc., podczas

gdy nie obserwowano tego skutku u myszy po podaniu dawki 20 mg/kg mc. (Liu i in. 2005). U psów natomiast, po dożylnym wstrzyknięciu cisplatyny w dawce 5 mg/kg mc., wystąpiło krwotoczne zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy, a ponadto zaburzenia w obrębie szpiku kostnego i tkanki limfatycznej, co może wskazywać na większą wrażliwość tych zwierząt w porównaniu z gryzoniami (Schaepi i in. 1973).

U świnek morskich po narażeniu na cisplatynę w dawce 6 mg/kg mc. wystąpiły objawy ototoksyczności (utrata słuchu), (Fleischman i in. 1975). U szczurów narażanych na tę dawkę (6 mg/kg mc.) wystąpiły z kolei skutki neurobehawioralne (w teście aktywności dobowej), (Malik i in. 2006).

Przy narażeniu powtarzanym przez 5 dni u szczurów, po podawaniu dootrzewnowym cisplatyny w dawce 1 mg/kg mc./dzień, obserwowano objawy działania związku na nerki (zwiększenie stężenia BUN i kreatyniny w surowicy), (Vinken i in. 2012), a także na układ pokarmowy – ostrą anoreksję i następującą po niej hiperfagię (Vera i in. 2006). Wśród szczurów z kolei, narażanych dootrzewnowo dziennymi dawkami cisplatyny wynoszącymi 3 mg/kg mc., obserwowano: 50% padnięć, hipotermię, zmniejszenie masy ciała i anoreksję (Vera i in. 2006). U małych narażanych dożylnie na cisplatynę w dawce 2,5 mg/kg mc./dzień wystąpiły skutki kardiotoksyczne (zapalenie mięśnia sercowego i martwica), (Schaepi i in. 1973).

NAJWYŻSZE DOPUSZCZALNE STĘŻENIE (NDS) W POWIETRZU NA STANOWISKACH PRACY ORAZ DOPUSZCZALNE STĘŻENIE W MATERIALE BIOLOGICZNYM (DSB)

Istniejące wartości NDS

W tabeli 6. przedstawiono normatywy higieniczne dla cisplatyny ustalone w różnych państwach na podstawie danych zawartych w bazach RTECS (2015) oraz GESTIS (2018). W Polsce nie ustalono dotychczas wartości NDS dla cisplatyny w powietrzu na stanowiskach pracy. W Unii Europejskiej obowiązuje indykatywna wartość graniczna dotycząca narażenia zawodowego na platynę metaliczną (1 mg/m^3), (Dyrektywa... 1991).

Cisplatyna jako lek podlega regulacjom i wytycznym opracowywanym przez różne organizacje międzynarodowe zajmujące się aspektami związanymi z produktami leczniczymi i prawem farmaceutycznym. Według Amerykańskiego Stowarzyszenia Farmaceutów – ASHP (*American Society of Health-System Pharmacists*) – cisplatyna jest zaliczona do kategorii leków niebezpiecznych, dla których przemysł farmaceutyczny powinien stosować normatywy higieniczne w miejscu pracy mniejsze niż $10 \text{ }\mu\text{g/m}^3$. Definicja leków niebezpiecznych opracowana przez ASHP i uściślona przez NIOSH obejmuje takie leki, które zawierają substancje wykazujące przynajmniej jedno działanie lub cechę, z następujących sześciu:

- działa rakotwórczo

- działa teratogenicznie lub powoduje toksyczność rozwojową
- działa szkodliwie na rozrodczość
- działa toksycznie na narządy w małych dawkach (kilku miligramów lub mniej)
- działa genotoksycznie lub
- jest lekiem nowym, którego profil toksyczności jest podobny do istniejącego leku, uznanego za lek niebezpieczny wg wymienionych kryteriów (Galwas i Pośniak 2006; Kupczewska-Dobecka 2015; NIOSH 2012).

Ponadto w ASHP (1990) oraz w Międzynarodowym Stowarzyszeniu Farmaceutów Producentów, IACP (*The International Academy of Compounding Pharmacists*), (IACP 2003) zdefiniowano leki szczególnie niebezpieczne jako substancje, które spełniają przynajmniej jeden z warunków:

- są farmakologicznie czynne po dawce równej lub mniejszej $150 \text{ }\mu\text{g/kg mc.}$ dla dorosłych (dawka terapeutyczna 10 mg lub mniejsza)
- mają wyznaczone dopuszczalne poziomy stężenie poniżej $10 \text{ }\mu\text{g/m}^3$ dla średniego stężenia ważonego dla 8 h pracy
- są wysoce selektywne (mają zdolność łączenia się ze specyficznym receptorem lub hamowania specyficznego enzymu) lub/i

- są rakotwórcze, mutagenne, toksyczne w małych dawkach, zbliżonych do dawek terapeutycznych lub mniejszych od nich
- są substancjami nowymi, o nieznanym potencjale oraz toksyczności.

Tabela 6.
Istniejące dopuszczalne stężenia cisplatyny przyjęte w różnych państwach oraz normatywy proponowane przez producentów leku (RTECS 2015; Summary... 2012)

Państwo (rok wydania)	Wartość NDS, mg/m ³	Wartość NDSCh, mg/m ³
Austria	0,002* mg (Pt)/m ³	nie ustalono
Belgia (2002)	0,002* mg (Pt)/m ³	nie ustalono
Dania	0,002* mg (Pt)/m ³	nie ustalono
Irlandia	0,002* mg (Pt)/m ³	nie ustalono
Japonia (2012)	0,001* mg (Pt)/m ³	nie ustalono
Szwecja	0,002* mg (Pt)/m ³	nie ustalono
Szwajcaria (2011)	0,002* mg (Pt)/m ³	nie ustalono
USA		
– OSHA	0,002* mg (Pt)/m ³	nie ustalono
– ACGIH (2013)	0,002* mg (Pt)/m ³	nie ustalono
Wielka Brytania (2007)	0,02* mg (Pt)/m ³	nie ustalono
Węgry (2000)	0,002* mg (Pt)/m ³	nie ustalono
Bristol-Myers Squibb (2005)	0,00002** mg/m ³	nie ustalono
Holandia	0,00005** mg/m ³	nie ustalono

Objaśnienia: * wartość dotyczy rozpuszczalnych związków platyny, w tym cisplatyny, w przeliczeniu na platynę; ** wartość odnosi się do cisplatyny.

W IACP zaproponowano podział substancji farmaceutycznych na cztery kategorie w zależności od ich szkodliwego działania i przypisano im tzw. wartości ECL (*exposure control limits*), tj. wielkości narażenia, które nie powodują wystąpienia żadnych szkodliwych skutków w czasie 8-godzinnego narażenia zawodowego (tab. 7.), (Galwas i Pośniak 2006; Kupczewska-Dobecka 2015).

Grupa ekspertów działająca w ramach „Globalnej strategii zarządzania ryzykiem” (*Global implementation strategy occupational risk management toolbox*), Międzynarodowa Grupa Techniczna realizująca *International Program on Chemical Safety* (IPCS), również zaproponowała klasyfikację substancji farmaceutycznych w zależności od ich działania szkodliwego oraz odpowiednie zakresy dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego

dla poszczególnych kategorii (tab. 8.), (Galwas i Pośniak 2006; Kupczewska-Dobecka 2015).

Na podstawie wymienionych klasyfikacji produktów leczniczych wartość NDS cisplatyny powinna mieścić się w granicach $1 \div 10 \mu\text{g}/\text{m}^3$, a wartość ECL – $30 \text{ ng}/\text{m}^3 \div 10 \mu\text{g}/\text{m}^3$.

W holenderskiej komisji DECOS, uznając cisplatinę za genotoksyczny kancerogen, oszacowano całkowite dodatkowe ryzyko nowotworu wynikające z 40-letniego narażenia zawodowego na poziomie:

$$4 \cdot 10^{-3} \text{ dla stężenia } 0,005 \text{ mg}/\text{m}^3 (5 \mu\text{g}/\text{m}^3) \\ \text{oraz} \\ 4 \cdot 10^{-5} \text{ dla stężenia } 0,00005 \text{ mg}/\text{m}^3 (0,05 \mu\text{g}/\text{m}^3).$$

Tabela 7.
Klasyfikacja substancji farmaceutycznych wg Międzynarodowego Stowarzyszenia Farmaceutów Producentów (IACP), (Galwas i Pośniak 2006; Kupczewska-Dobecka 2015; Naumann i in. 1996)

Kategoria	Toksyczność	Opis kategorii	Wartość kontroli poziomu narażenia (ECL)
1.	mała	relatywnie nietoksyczne i niewywołujące negatywnych systemowych skutków zdrowotnych	$> 0,5 \text{ mg/m}^3$
2.	średnia	mają mały potencjał farmakologiczny i wykazują małą toksyczność układową, a przekroczenie kontrolowanej wielkości narażenia może wymagać jedynie udzielenia poszkodowanej osobie pierwszej pomocy	$10 \text{ } \mu\text{g/m}^3 \div 0,5 \text{ mg/m}^3$
3.	niebezpieczna	po krótkotrwałym narażeniu wywołują zazwyczaj odwracalne zmiany w stanie zdrowia, jednak długotrwałe narażenie na ich działanie może prowadzić do nieodwracalnych zmian	$30 \text{ ng/m}^3 \div 10 \text{ } \mu\text{g/m}^3$
4.	szczególnie niebezpieczna	krótkotrwałe oraz przewlekłe narażenie może prowadzić do skutków zagrażających życiu pracowników	$< 30 \text{ ng/m}^3$

Tabela 8.
Relatywna toksyczność substancji farmakologicznie czynnych (Eherts 2004; Galwas i Pośniak 2006; Kupczewska-Dobecka 2015)

Kategoria	Zakres zalecanych dopuszczalnych stężeń, $\mu\text{g/m}^3$	Opis substancji
1.	> 1000	nieszkodliwe, niedrażniące i/lub o małej aktywności farmakologicznej
2.	$100 \div 1000$	szkodliwe, mogą działać drażniąco i/lub mają średnią aktywność farmakologiczną
3.	$10 \div 100$	średnio toksyczne i/lub o dużej aktywności farmakologicznej
4.	$1 \div 10$	toksyczne, mogą działać żrąco, uczulająco lub genotoksycznie i/lub mają bardzo dużą aktywność farmakologiczną
5.	< 1	szczególnie toksyczne, mogą działać żrąco, uczulająco lub genotoksycznie i/lub mają wyjątkowo dużą aktywność farmakologiczną

Podstawy proponowanej wartości NDS

Na podstawie dostępnych w piśmiennictwie danych dotyczących toksyczności cisplatyny u ludzi nie jest możliwe ustalenie zależności dawka-odpowiedź. Nie jest również możliwa ekstrapolacja wyników badań na zwierzętach w celu wyznaczenia wartości NDS.

Z analizy opisanych klasyfikacji (ASHP 1990; IACP 2003; IPCS 2004; NIOSH 2012) wynika, że wartość NDS cisplatyny powinna mieścić się w granicach $1 \div 10 \text{ } \mu\text{g/m}^3$. Ponadto, aby zapewnić akceptowalny poziom ryzyka zawodowego ustalony przez Międzyresortową Komisję ds. NDS i NDN ($10^{-4} \div 10^{-3}$) dla kancerogenów, dopuszczalne stężenia w środowisku pracy powinny mieścić się w granicach $0,005 \text{ mg/m}^3 \div 0,0005 \text{ mg/m}^3$. Nie zaproponowano ilościowej oceny ryzyka wystąpienia nowotworu jako wyłącznej podstawy do wyznaczenia wartości dopuszczalnej ze względu na rodzaj eksperymentu, jaki przyjęto na potrzeby szacowań:

- droga narażenia – zwierzęta (myszy CD-1) narażano dootrzewnowo

- lokalizacja nowotworu – gruczolaki płuc (Leopold i in. 1979), przy obserwowanych przypadkach białaczek u ludzi.

Proponuje się przyjęcie wartości NDS cisplatyny na poziomie $0,002 \text{ mg/m}^3$. Efektem ustalenia NDS cisplatyny w środowisku pracy będzie obowiązek monitorowania stężenia tego leku w środowisku pracy przez pracodawców. W konsekwencji umożliwi to ocenę rzeczywistego narażenia na tę substancję: personelu medycznego, farmaceutów i osób pracujących przy produkcji cisplatyny.

Brak jest podstaw merytorycznych do ustalenia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSch) i dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB) dla cisplatyny. Proponuje się dodatkowo oznakowanie cisplatyny jako: Carc. 1B – substancja rakotwórcza kategorii zagrożenia 1.B (wykazuje potencjalne działanie rakotwórcze na ludzi); „Ft” – substancja działająca szkodliwie na płód, a także „skóra” – wchłanianie substancji przez skórę może być tak samo istotne, jak przy narażeniu drogą oddechową.

PIŚMIENNICTWO

- Accord (2014). Charakterystyka produktu leczniczego [http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=23986].
- Actavis (2014). Charakterystyka produktu leczniczego [http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=30024].
- Alfieri A.B., Cubeddu L.X. (2000). Role of NK1 receptors on cisplatin-induced nephrotoxicity in the rat. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 361(3), 334–338.
- Ali B.H., Al-Moundhri M., Tageldin M., Al Hussein I.S., Mansour M.A., Nemmar A., Tanira M.O. (2008). Ontogenic aspects of cisplatin-induced nephrotoxicity in rats. *Food Chem Toxicol.* 46(11), 3355–3359. DOI: 10.1016/j.fct.2008.07.030.
- Andersen K.S. (1979). Platinum(II) complexes generate frame-shift mutations in test strains of *Salmonella typhimurium*. *Mutat. Res.* 67, 209–214.
- Arivarasu N.A., Fatima S., Mahmood R. (2007). Effect of cisplatin on brush border membrane enzymes and anti-oxidant system of rat intestine. *Life Sci.* 81(5), 393–398.
- ASHP (1990). Technical assistance bulletin on handling cytotoxic and hazardous drugs, drug distribution and control. Preparation and Handling-Technical Assistance Bulletin 49–64.
- Beck D.J., Fisch J.E. (1980). Mutagenicity of platinum coordination complexes in *Salmonella typhimurium*. *Mutat. Res.* 77, 45–54.
- Ben-Baruch G., Menczer J., Goshen R., Kaufman B., Gorodetsky R. (1992). Cisplatin excretion in human milk. *J. Natl. Cancer. Inst.* 84(6), 451–452.
- Benedict W.F., Baker M.S., Haroun L., Choi E., Ames B.N. (1977). Mutagenicity of cancer chemotherapeutic agents in the *Salmonella/microsome* test. *Cancer Res.* 37, 2209–2213.
- Bradley M.O., Hsu I.C., Harris C.C. (1979). Relationships between sister chromatid exchange and mutagenicity, toxicity and DNA damage. *Nature* 282, 318–320.
- Brydøy M., Fosså S.D., Klepp O., Bremnes R.M., Wist E.A., Wentzel-Larsen T., Dahl O. (2005). Paternity following treatment for testicular cancer. *J. Natl. Cancer. Inst.* 97(21), 1580–1588.
- Burgaz S., Karahalil B., Canh Z., Ancel G., Anzion R.B.M., Bos R.P., Hutner E. (2002). Assessment of genotoxic damage in nurses occupationally exposed to antineoplastics by the analysis of chromosomal aberrations. *Human & Experimental Toxicology* 21, 129–135. [cyt. za: Kupczewska-Dobecka 2015].
- Caneparo A., Massucco P., Vaira M., Maina G., Giovale E., Coggiola M., Cinquegrana A., Robella M., De Simone M. (2014). Contamination risk for operators performing semi-closed HIPEC procedure using cisplatin. *EJSO* 40, 925–929. DOI: 10.1016/j.ejso.2014.03.013.
- Cardonick E., Usmani A., Ghaffar S. (2010). Perinatal outcomes of a pregnancy complicated by cancer, including neonatal follow-up after in utero exposure to chemotherapy: results of an international registry. *Am. J. Clin. Oncol.* 33(3), 221–228.
- Cetin R., Devrim E., Kiliçoğlu B., Avci A., Candir O., Durak I. (2006). Cisplatin impairs antioxidant system and causes oxidation in rat kidney tissues: possible protective roles of natural antioxidant foods. *J. Appl. Toxicol.* 26, 42–46. DOI: 10.1002/jat.1103.
- Cleare M.J., Hughes E.G., Jacoby B., Pepys J. (1976). Immediate (type I) allergic responses to platinum compounds. *Clin Allergy.* Mar 6(2), 183–195.
- Cheung E.J., Wagner H. Jr., Botti J.J., Fedok F., Goldenberg D. (2009). Advanced oral tongue cancer in a 22-year-old pregnant woman. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 118(1), 21–26.
- Connors T.A., Jones M., Ross W.C., Braddock P.D., Khokhar A.R., Tobe M.L. (1972). New platinum complexes with anti-tumour activity. *Chem. Biol. Interact.* 5(6), 415–424.
- Couch J., Burr G. (2010). Evaluation of Exposures to Healthcare Personnel from Cisplatin during a Mock Interperitoneal Operation. Health Hazard Evaluation Report, HETA 2009-0121-3106, University Medical Center Las Vegas, Nevada, NIOSH.
- DECOS (2005). Cisplatin Health-based calculated occupational cancer risk values Dutch Expert Committee on Occupational Standards a committee of the Health Council of the Netherlands [https://www.gezondheidsraad.nl/sites/default/files/0503osh_1.pdf].
- de Vries E.G., van der Zee A.G., Uges D.R., Sleijffer D.T. (1989). Excretion of platinum into breast milk. *Lancet* 1(8636), 497.
- Diwan B.A., Anderson L.M., Ward J.M., Henneman J.R., Rice J.M. (1995). Transplacental carcinogenesis by cisplatin in F344/NCr rats: promotion of kidney tumors by postnatal administration of sodium barbital. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 132(1), 115–121.
- Dyrektywa komisji 91/322/EWG z dnia 29.05.1991 r. w sprawie ustanowienia indykatywnych wartości granicznych w wykonaniu dyrektywy Rady 80/1107/EWG w sprawie ochrony pracowników przed ryzykiem związanym z narażeniem na działanie czynników chemicznych, fizycznych i biologicznych w miejscu pracy.
- Ebewe (2013). Charakterystyka produktu leczniczego [http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=1459].

- Egan P.C., Costanza M.E., Dodion P., Egorin M.J., Bachur N.R. (1985). Doxorubicin and cisplatin excretion into human milk. *Cancer. Treat. Rep.* 69(12), 1387–1389.
- Eherts D. (2004). Control banding from the pharma perspective. Staying ahead of the regulation, society of chemical hazard communication. SCHC FALL 2004 Meeting, October 26–27. Arlington, VA.
- Elit L., Bocking A., Kenyon C., Natale R. (1999). An endodermal sinus tumor diagnosed in pregnancy: Case report and review of the literature. *Gynecol. Oncol.* 72(1), 123–127.
- El-Sayyad H.I., Ismail M.F., Shalaby F.M., Abou-El-Magd R., Gaur R.L., Fernando A., Raj M.H.G., Ouhiti A. (2009). Histopathological effects of cisplatin, doxorubicin and 5-fluorouracil (5-FU) on the liver of male albino rats. *International Journal of Biological Sciences* 5(5), 466–473.
- Ensslin A.S., Pethran A., Schierl R., Fruhmenn G. (1994). Urinary platinum in hospital personnel occupationally exposed to platinum-containing antineoplastic drugs. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 65, 339–342.
- EPA (2009). Toxicological Review of Halogenated Platinum Salts and Platinum Compounds (CAS No. various). In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS). U.S. Environmental Protection Agency Washington, DC.
- FDA (2016). Cisplatin – FDA Prescribing Information [<https://www.drugs.com/sfx/cisplatin-side-effects.html>; cyt. 2.2.2018].
- Fleischman R.W., Stadnicki S.W., Ethier M.F., Schaeppi U. (1975). Ototoxicity of cis-dichlorodiammine platinum (II) in the guinea pig. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 33(2), 320–332.
- Fossa S.D., Sophie D., Åbyholm T., Normann N., Jetne V. (1985). Post-treatment fertility in patients with testicular cancer. *Br. J. Urol.* 57, 210–214.
- Friese C.R., Himes-Ferris L., Frasier M.N., McCullagh M., Griggs J. (2012). Structures and processes of care in ambulatory oncology settings and nurse-reported exposure to chemotherapy. *BMJ Qual. Sa.* 21, 753–759.
- Gać P., Pawlas K. (2010). Ryzyko związane z zawodową ekspozycją na preparaty cytostatyczne. *Bezpieczeństwo Pracy – Nauka i Praktyka* 9 (468), 18–21.
- Galwas M., Pośniak M. (2006). Kryteria oceny narażenia zawodowego na niebezpieczne substancje farmaceutyczne. *Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy* 2(52), 5–16.
- Gambino A., Gorio A., Carrara L., Agoni L., Franzini R., Lupi G.P., Maggino T., Romagnolo C., Sartori E., Pecorelli S. (2011). Cancer in pregnancy: maternal and fetal implications on decision-making. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 32(1), 40–45.
- Gerschenson M., Paik C.Y., Gaukler E.L., Diwan B.A., Poirier M.C. (2001). Cisplatin exposure induces mitochondrial toxicity in pregnant rats and their fetuses. *Reprod. Toxicol.* 15(5), 525–531.
- GESTIS (2018). International Limit Values IFA [<http://limitvalue.ifa.dguv.de/>].
- Ghaemmaghami F., Abbasi F., Abadi A.G. (2009). A favorable maternal and neonatal outcome following chemotherapy with etoposide, bleomycin, and cisplatin for management of grade 3 immature teratoma of the ovary. *J. Gynecol. Oncol.* 20(4), 257–259.
- Gietera J.A., Meinardi M.T., Messerschmidt J., Gelevert T., Alt F., Uges D.R., Sleijfer D.T. (2000). Circulating plasma platinum more than 10 years after cisplatin treatment for testicular cancer. *Lancet* 355(9209), 1075–1076.
- Giurgiovich A.J., Anderson L.M., Jones A.B., Dove L.F., Moskal T.J., Rice J.M., Olivero O.A., Poirier M.C. (1997). Transplacental cisplatin exposure induces persistent fetal mitochondrial and genomic DNA damage in patas monkeys. *Reprod. Toxicol.* 11(1), 95–100.
- Giurgiovich A.J., Diwan B.A., Lee K.B., Anderson L.M., Rice J.M., Poirier M.C. (1996). Cisplatin-DNA adduct formation in maternal and fetal rat tissues after transplacental cisplatin exposure. *Carcinogenesis* 17(8), 1665–1669.
- González R., Romay C., Borrego A., Hernández F., Merino N., Zamora Z., Rojas E. (2005). Lipid peroxides and antioxidant enzymes in cisplatin-induced chronic nephrotoxicity in rats. *Mediators Inflamm.* 3, 139–143.
- Greene M.H. (1992). Is cisplatin a human carcinogen? *J. Natl. Cancer. Inst.* 84, 306–312.
- Hansen P.V., Hansen S.W. (1993). Gonadal function in men with testicular germ cell cancer: the influence of cisplatin-based chemotherapy. *Eur. Urol.* 23, 153–156.
- Henderson C.E., Elia G., Garfinkel D., Poirier M.C., Shamkhani H., Rumowicz C.D. (1993). Platinum chemotherapy during pregnancy for serous cystadenocarcinoma of the ovary. *Gynecol. Oncol.* 49(1), 92–94.
- Hon C.Y., Teschke K., Chua P., Venners S., Nakashima L. (2011). Occupational Exposure to Antineoplastic Drugs: Identification of Job Categories Potentially Exposed throughout the Hospital Medication System. *Saf Health Work* 2, 273–281 [<http://dx.doi.org/10.5491/SHAW.2011.2.3.273>].
- Howard R., Gilbert E., Lynch C., Hall P., Storm H., Holowaty E., Pukkala E., Langmark F., Kaijser M., Andersson M., Joensuu H., Fossa S., Allan J., Travis L. (2008). Risk of Leukemia Among Survivors of Testicular Cancer: A Population-based Study of 42,722 Patients. *Ann Epidemiol.* 18(5), 416–421. DOI: 10.1016/j.annepidem.2008.01.003.
- HSDB (2015). Hazardous Substances Date Bank. Cisplatin.

- IACP (2003). Hazard Alert. Compounding with Hazardous and/or Potent Pharmaceuticals, International Academy of Compounding Pharmacists.
- IARC (1981). Cisplatin. Some Antineoplastic and Immunosuppressive Agents. International Agency for Research on Cancer, WHO, France, Lyon, vol. 26, 151–164.
- IFA (2015). GESTIS – Stoffdatenbank Data Base.
- IPCS (2004). Occupational risk management toolbox global implementation strategy [https://www.ilo.org/legacy/english/protection/safework/ctrl_banding/strategy.pdf].
- Jacobs A.J., Marchevsky A., Gordon R.E., Deppe G., Cohen C.J. (1980). Oat cell carcinoma of the uterine cervix in a pregnant woman treated with cisdiamminedichloroplatinum. *Gynecol. Oncol.* 9(3), 405–410.
- Jiang Y., Shan S., Gan T., Zhang X., Lu X., Hu H., Wu Y., Sheng J., Yang J. (2014). Effects of cisplatin on the contractile function of thoracic aorta of Sprague-Dawley rats. *Biomed Rep.* 2(6), 893–897.
- Kauffman G.B., Cowan D.O. (1963). cis- and trans- Dichlorodiammineplatinum(II). [W:] *Inorganic Synthesis*. Vol. 7. [Red.] J. Kleinberg. New York, McGraw-Hill, 239–245.
- Keller K.A., Aggarwal S.K. (1983). Embryotoxicity of cisplatin in rats and mice. *Toxicol Appl Pharmacol.* 69(2), 245–256.
- Kempf S.R., Ivankovic S. (1986). Carcinogenic effect of cisplatin(cis-diammine-dichloroplatinum(II), CDDP) in BD IX rats. *J. Cancer Res. clin. Oncol.* 111, 133–136.
- Kevekordes S., Gebel T.W., Hellwig M., Dames W., Dunkelberg H. (1998). Human effect monitoring in cases of occupational exposure to antineoplastic drugs. A method comparison. *Occup. Environ. Med.* 55, 145–149 [cyt za: Kupczewska-Dobecka 2015].
- Khabour Omar F., Alzoubi Karem H., Mfady Doa'a S., Alasseiri M., Hasheesh Taghrid F. (2014). Tempol protects human lymphocytes from genotoxicity induced by cisplatin. *International Journal of Clinical & Experimental Medicine* 7(4), 982–988.
- Kiffmeyer T.K., Kube C., Opiolka S., Schmidt K.G., Schöppe G., Sessink P.J.M. (2002). Vapour pressures, evaporation behaviour and airborne concentrations of hazardous drugs: Implications for occupational safety. *The Pharmaceutical Journal* 268, 331–337.
- Kim W.Y., Wehbe T.W., Akerley W. 3rd. (1996). A woman with a balanced autosomal translocation who received chemotherapy while pregnant. *Med Health R I* 79(11), 396–399.
- Kociba R.J., Sleight S.D. (1971). Acute toxicologic and pathologic effects of cis-diamminedichloroplatinum (NSC-119875) in the male rat. *Cancer Chemother Rep.* 55(1), 1–8 [cyt za: IARC 1981].
- Konieczko K. (2015). Centralny Rejestr Danych o Narażeniu na Substancje Chemiczne, ich Mieszanki, Czynniki lub Procesy Technologiczne o Działaniu Rakotwórczym lub Mutagennym [dane niepublikowane].
- Köpf-Maier P., Erkenswick P., Merker H.J. (1985). Lack of severe malformations versus occurrence of marked embryotoxic effects after treatment of pregnant mice with cisplatinum. *Toxicology* 34(4), 321–331.
- Köpf-Maier P., Merker H.J. (1983). Effects of the cytostatic drug cis-platinum on the developing neocortex of the mouse. *Teratology* 28(2), 189–199.
- Kozakiewicz B., Kaczmarczyk M. (2012). Cisplatyna – lek z przypadku. *Curr. Gynecol. Oncol.* 10(2), 131–140.
- Kraynak A.R., Barnum J.E., Cunningham C.L., Ng A., Ykoruk B.A., Bennet B., Stoffregen D., Merschman M., Freeland E., Galloway S.M. (2015). Alkaline comet assay in liver and stomach, and micronucleus assay in bone marrow, from rats treated with 2-acetylaminofluorene, azidothymidine, cisplatin, or isobutyraldehyde. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen.* 786–788, 77–86, DOI: 10.1016/j.mrgentox.2015.03.005.
- Kreuser E.D., Harsch U., Hetzel W.D., Schreml W. (1986). Chronic gonadal toxicity in patients with testicular cancer after chemotherapy. *Eur. J. Cancer. Clin. Oncol.* 22, 289–294.
- Kuhlmann M.K., Burkhardt G., Köhler H. (1997). Insights into potential cellular mechanisms of cisplatin nephrotoxicity and their clinical application. *Nephrol Dial Transplant* 12, 2478–2480.
- Kupczewska-Dobecka M. (2015). Metotreksat – frakcja wdychalna. Dokumentacja proponowanych dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego. *Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy* 1(83), 73–118.
- Lange R.C., Spencer R.P., Harder H.C. (1972). Synthesis and distribution of a radiolabeled antitumor agent: cis-diamminedichloroplatinum. II. *J. Nucl. Med.* 13(5), 328–330.
- Lazar R., Conran P.C., Damjanov I. (1979). Embryotoxicity and teratogenicity of cis-diamminedichloroplatinum. *Experientia* 35, 647–648.
- Lee J.E., Nakagawa T., Kim T.S., Endo T., Shiga A., Iguchi F., Lee S.H., Ito J. (2004). Role of reactive radicals in degeneration of the auditory system of mice following cisplatin treatment. *Acta Otolaryngol.* 124(10), 1131–1135.
- Leite E.A., Giuberti Cdos S., Wainstein A.J., Wainstein A.P., Coelho L.G., Lana A.M., Savassi-Rocha P.R., De Oliveira M.C. (2009). Acute toxicity of long-circulating and pH-sensitive liposomes containing cisplatin in mice after intraperitoneal administration. *Life Sci.* 84(19-20), 641–649. DOI: 10.1016/j.lfs.2009.02.002.
- Leopold W.R., Miller E.C., Miller J.A. (1979). Carcinogenicity of antitumor cis-platinum(II) coordination complexes in the mouse and rat. *Cancer Res.* 39(3), 913–918.

- Levi J.A., Aroney R.S., Dalley D.N. (1981). Haemolytic anaemia after cisplatin treatment. *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)* 282(6281), 2003–2004.
- Levin L.I., Holly E.A., Seward J.P. (1993). Bladder cancer in a 39-year-old female pharmacist. *J. Natl. Cancer Inst.* 85(13), 1089–1091.
- Li G., Liu W., Frenz D. (2006). Cisplatin ototoxicity to the rat inner ear: a role for HMG1 and iNOS. *Neurotoxicology*. 27(1), 22–30.
- Li R.H., Tam W.H., Ng P.C., Mok T.S., Tam B., Lau T.K. (2007). Microphthalmos associated with Dartmouth combination chemotherapy in pregnancy: a case report. *J Reprod Med* 52(6), 575–576.
- Li Y., Womer R.B., Silber J.H. (2004). Predicting cisplatin ototoxicity in children: influence of age and the cumulative dose. *Eur. J. Cancer*. 40, 2445–2451.
- Litterst C.L., LeRoy A.F., Guarino A.M. (1979). Disposition and distribution of platinum following parenteral administration of cis-dichlorodiammineplatinum(II) to animals. *Cancer Treat Rep.* 63(9-10), 1485–1492.
- Litterst C.L., Reed E. (1989). Platinum Compounds. [W:] *Cancer management in Man: Biological Response Modifiers, Chemotherapy, Antibiotics, Hyperthermia, Supporting Measures*. [Red.] P.V. Woolley. Dordrecht, Kluwer Academic Publishers, 85–95.
- Liu Y.L., Malik N., Sanger G.J., Friedman M.I., Andrews P.L. (2005). Pica—a model of nausea? Species differences in response to cisplatin. *Physiol Behav.* 85(3), 271–277.
- Malik N.M., Moore G.B., Smith G., Liu Y.L., Sanger G.J., Andrews P.L. (2006). Behavioural and hypothalamic molecular effects of the anti-cancer agent cisplatin in the rat: A model of chemotherapy-related malaise? *Pharmacol Biochem Behav.* 83(1), 9–20.
- Maloisel F., Kurtz J.E., Andres E., Gorodetsky C., Dufour P., Oberling F. (1995). Platin salts-induced hemolytic anemia: cisplatin- and the first case of carboplatin-induced hemolysis. *Anticancer Drugs*. 6(2), 324–326.
- Marnitz S., Kohler C., Oppelt P., Schmittel A., Favero G., Hasenbein K., Schneider A., Markman M. (2010). Cisplatin application in pregnancy: first *in vivo* analysis of 7 patients. *Oncology* 79(1-2), 72–77.
- Marnitz S., Schmittel A., Bolbrinker J., Schmidt F.P., Fons G., Kalache K., Schneider A., Kohler C. (2009). The therapeutic management of a twin pregnancy complicated by the presence of cervical cancer, following laparoscopic staging and chemotherapy, with an emphasis on cisplatin concentrations in the fetomaternal compartments amnion fluid, umbilical cord, and maternal serum. *Fertil Steril* 92(5), 1741–1744.
- Mason H.J., Blair S., Sams C., Jones K., Garfitt S.J., Cuschieri M.J., Baxter P.J. (2005). Exposure to Antineoplastic Drugs in Two UK Hospital Pharmacy Units. *Ann. Occup. Hyg.* 49(7), 603–610. DOI:10.1093/annhyg/mei023.
- Mason H.J., Morton J., Garfitt S.J., Iqbal S., Jones K. (2003). Cytotoxic Drug Contamination on the Outside of Vials Delivered to a Hospital Pharmacy. *Ann. occup. Hyg.* 47(8), 681–685. DOI: 10.1093/annhyg/meg078.
- Meistrich M.L., Chawla S.P., Da Cunha M.F., Johnson S.L., Plager C., Papadopoulos N.E., Lipshultz L.I., Benjamin R.S. (1989). Recovery of sperm production after chemotherapy for osteosarcoma. *Cancer* 63, 2115–2123.
- Meyne J., Lockhart L.H. (1978). Cytogenetic effects of cis-platinum(II)diamminedichloride on human lymphocyte cultures. *Mutat. Res.* 58, 87–97.
- Miller R.P., Tadagavadi R.K., Ramesh G., Reeves W.B. (2010). Mechanisms of Cisplatin Nephrotoxicity *Toxins* 2, 2490–2518. DOI: 10.3390/toxins2112490.
- Miyamoto Y., Miyamoto M. (2004). Immunohistochemical localizations of secretin, cholecystokinin, and somatostatin in the rat small intestine after acute cisplatin treatment. *Experimental and Molecular Pathology* 77, 238–245.
- MP (2016). *Medycyna Praktyczna – baza leków* [http://bazalekow.mp.pl/leki/doctor_subst.html?id=187].
- Muranaka R., Fukishi Y., Tsuiki H., Hasegawa Y. (1995). Teratogenic characteristics by single dosing of antineoplastic platinum complexes in rats. *Congenit Anom.* 35, 73–86.
- Mylan (2015). *Charakterystyka produktu leczniczego* [<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=28273>].
- Naito T., Osawa T., Suzuki N., Goto T., Takada A., Nakamichi H., Onuki Y., Imai K., Nakanishi K., Kawakami J. (2012). Comparison of Contamination Levels on the Exterior Surfaces of Vials Containing Platinum Anticancer Drugs in Japan. *Biol. Pharm. Bull.* 35(11) 2043–2049.
- Narbaitz R., Marino I. (1988). Experimental induction of microphthalmia in the chick embryo with a single dose of cisplatin. *Teratology* 37(2), 127–134.
- Naumann B.D., Sargent E.V., Starkman B.S., Fraser W.J., Becker G.T., Kirk G.D. (1996). Performance-based exposure control limits for pharmaceutical active ingredients. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 57(1), 33–42.
- NIOSH (2012). *List of Antineoplastic and other hazardous drugs in healthcare settings*. Department of health and human services. Center for Disease Control and Prevention National Institute for Occupational Safety and Health.
- NOES, National Occupational Exposure Survey (1981-1983). *Estimated Numbers of Employees Potentially Exposed to Specific Agents by Occupation PLATINUM, DIAMMINEDICHLORO-, CIS* [<http://www.cdc.gov/noes/noes2/x3192occ.html>].

- Nozaki Y., Furubo E., Matsuno T., Fukui R., Kizawa K., Kozaki T., Sanzen T. (2009). Collaborative work on evaluation of ovarian toxicity. 6) Two- or four-week repeated-dose studies and fertility study of cisplatin in female rats. *J. Toxicol. Sci.* Vol. 34, Special Issue I, 73–81.
- NTP, National Toxicology Program (2013). NTP Monograph Developmental Effects and Pregnancy Outcomes Associated With Cancer Chemotherapy Use During Pregnancy.
- NTP, National Toxicology Program (2014). Report on Carcinogens, Thirteenth Edition. Research Triangle Park, NC: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service [http://ntp.niehs.nih.gov/pubhealth/roc/roc13/].
- Nygren O., Gustavsson B., Ström L., Friberg A. (2002). Cisplatin contamination observed on the outside of drug vials. *Ann. Occup. Hyg.* 46(6), 555–557. DOI: 10.1093/annhyg/mef074.
- Nygren O., Lundgren C. (1997). Determination of platinum in workroom air and in blood and urine from nursing staff attending patients receiving cisplatin chemotherapy. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 70, 209–214.
- Odraska P., Dolezalova L., Kuta J., Oravec M., Piler P., Synek S., Blaha L. (2014). Association of Surface Contamination by Antineoplastic Drugs With Different Working Conditions in Hospital Pharmacies. *Archives of Environmental & Occupational Health* 69(3), 148–158. DOI: 10.1080/19338244.2013.763757.
- O'Neill J.P., Couch D.B., Machanoff R., San Sebastian J.R., Brimer P.A., Hsie A.W. (1977). A quantitative assay of mutation induction at the hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase locus in Chinese hamster ovary cells (CHO/HGPRT system): utilization with a variety of mutagenic agents. *Mutat. Res.* 45, 103–109.
- Orbaek P. (1982). Allergy to the complex salts of platinum. A review of the literature and three case reports. *Scand. J. Work. Environ. Health* 8(2), 141–145.
- Pabla N., Dong Z. (2008). Cisplatin nephrotoxicity: mechanisms and renoprotective strategies. *Kidney Int.* 73(9), 994–1007. DOI: 10.1038/sj.ki.5002786.
- Palipoch S., Punsawad C. (2013). Biochemical and Histological Study of Rat Liver and Kidney Injury Induced by Cisplatin. *J. Toxicol. Pathol.* 26, 293–299.
- Palipoch S., Punsawad C., Chinnapun D., Suwannalert P. (2013). Histopathology of Small Intestine Induced by Cisplatin in Male Wistar Rats. *Walailak J Sci & Tech.* 10(6), 657–663.
- Peres L.A., da Cunha A.D. Jr. (2013). Acute nephrotoxicity of cisplatin: molecular mechanisms. *J Bras Nefrol.* 35(4), 332–340. DOI: 10.5935/0101-2800.20130052.
- Peres R.M., Sanseverino M.T., Guimaraes J.L., Coser V., Giuliani L., Moreira R.K., Ornsten T., Schuler-Faccini L. (2001). Assessment of fetal risk associated with exposure to cancer chemotherapy during pregnancy: a multicenter study. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 34(12), 1551–1559.
- Petersen P.M., Hansen S.W. (1999). The course of long-term toxicity in patients treated with cisplatin-based chemotherapy for non-seminomatous germ-cell cancer. *Ann. Oncol.* 10, 1475–1483.
- Pethran A., Schierl R., Hauff K., Grimm C.H., Boos K.S., Nowak D. (2003). Uptake of antineoplastic agents in pharmacy and hospital personnel. Part I: monitoring of urinary concentrations. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 76, 5–10. DOI: 10.1007/s00420-002-0383-8.
- Philpott N.J., Elebute M.O., Powles R., Treleaven J.G., Gore M., Dainton M.G., Min T., Swansbury G.J., Catovsky D. (1996). Platinum agents and secondary myeloid leukaemia: two cases treated only with platinum-based drugs. *Br. J. Haematol.* 93(4), 884–887.
- Pucci E., Matozzo F., Luppi P., Micoli G., Sottani C., Minoia C., Sandrini G., Nappi G. (2005). La Cefalea sintomo „sentinella” nel personale addetto alla preparazione e somministrazione di chemioterapici antiblastici [Headache as “sentinel” symptom in personnel involved in the preparation and administration of antineoplastic drugs.]. *G. Ital. Med. Lav. Ergon.* 27(4), 412–416.
- Rademaker-Lakhai J.M., Crul M., Zuur L., Baas P., Beijnen J.H., Simis Y.J., van Zandwijk N., Schellens J.H. (2006). Relationship between cisplatin administration and the development of ototoxicity. *J. Clin. Oncol.* 24(6), 918–924.
- Raffles A., Williams J., Costeloe K., Clark P. (1989). Transplacental effects of maternal cancer chemotherapy. Case report. *Br. J. Obstet. Gynaecol* 96(9), 1099–1100.
- Raport (2010). Raport ze sprawozdania z działalności Państwowej Inspekcji Sanitarnej w 2010 r. w zakresie higieny pracy (czerwiec 2011) [dane niepublikowane].
- Rombaldi F., Cassini C., Salvador M., Saffi J., Erdtmann B. (2009). Occupational risk assessment of genotoxicity and oxidative stress in workers handling anti-neoplastic drugs during a working week. *Mutagenesis* 24(2), 143–148.
- Rosic G., Selakovic D., Joksimovic J., Srejovic I., Zivkovic V., Tatalović N., Orescanin-Dusic Z., Mitrovic S., Ilic M., Jakovljevic V. (2016). The effects of N-acetylcysteine on cisplatin-induced changes of cardiodynamic parameters within coronary autoregulation range in isolated rat hearts. *Toxicology Letters.* 242, 34–46.
- Rozporządzenie ministra zdrowia i opieki społecznej z dnia 11.09.1996 r. w sprawie czynników rakotwórczych w środowisku pracy oraz nadzoru nad stanem zdrowia pracowników zawodowo narażonych na te czynniki. DzU 1996, nr 121, poz. 571. [nieaktualne].
- Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16.12.2008 r. w sprawie

- klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniające i uchylające dyrektywę 67/648/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniające rozporządzenie WE nr 1907/2006. (tzw. rozporządzenie CLP). Dz. Urz. UE L 353 z dnia 31.12.2008 r. z późn. zm.
- Rozporządzenie ministra zdrowia z dnia 24.07.2012 r. w sprawie substancji chemicznych, ich mieszanin, czynników lub procesów technologicznych o działaniu rakotwórczym lub mutagennym w środowisku pracy. DzU 2012, poz. 890.
- RTECS (2015). Registry of Toxic Effects of Chemical Substances.
- Rybak L.P., Mukherjea D., Jajoo S., Ramkumar V. (2009). Cisplatin ototoxicity and protection: clinical and experimental studies. *Tohoku J Exp Med.* 219(3), 177–186.
- Sato K., Watanabe S., Ohtsubo A., Shoji S., Ishikawa D., Tanaka T., Nozaki K., Kondo R., Okajima M., Miura S., Tanaka J., Sakagami T., Koya T., Kagamu H., Yoshizawa H., Narita I. (2016). Nephrotoxicity of cisplatin combination chemotherapy in thoracic malignancy patients with CKD risk factors. *BMC Cancer.* 16, 222. DOI: 10.1186/s12885-016-2271-8.
- Schaepfi U., Heyman I.A., Fleischman R.W., Rosenkrantz H., Ilijevski V., Phelan R., Cooney D.A., Davis R.D. (1973). cis-Dichlorodiammineplatinum(II), (NSC-119 875): preclinical toxicologic evaluation of intravenous injection in dogs, monkeys and mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 25(2), 230–241 [cyt za: IARC 1981].
- Schena D., Barba A., Costa G. (1996). Occupational contact urticaria due to cisplatin. *Contact Dermatitis.* 34(3), 220–221.
- Schierl R., Novotna J., Piso P., Böhlandt A., Nowak D. (2012). Low surface contamination by cis/oxaliplatin during hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). *Eur. J. Surg. Oncol.* 38(1), 88–94. DOI: 10.1016/j.ejso.2011.10.009.
- Schreiber C., Radon K., Pethran A., Schierl R., Hauff K., Grimm C.H., Boos K.S., Nowak D. (2003). Uptake of antineoplastic agents in pharmacy personnel. Part II: study of work-related risk factors. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 76(1), 11–16.
- Silva M.J., Costa P., Dias A., Valente M., Louro H., Boavida M.G. (2005). Comparative analysis of the mutagenic activity of oxaliplatin and cisplatin in the Hprt gene of CHO cells. *Environ. Mol. Mutagen.* 46(2), 104–115.
- Solaß W., Giger-Pabst U., Zieren J., Reymond M.A. (2013). Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC): Occupational Health and Safety Aspects. *Ann. Surg. Oncol.* 20, 3504–3511. DOI: 10.1245/s10434-013-3039-x.
- Solheim O., Trope C.G., Rokkones E., Kærn J., Paulsen T., Salvesen H.B., Hagen B., Vereide A.B., Fosså S.D. (2015). Fertility and gonadal function after adjuvant therapy in women diagnosed with a malignant ovarian germ cell tumor (MOGCT) during the "cisplatin era". *Gynecol Oncol.* 136(2), 224–229. DOI: 10.1016/j.ygyno.2014.12.010.
- Sorsa M., Hämeilä M., Järviuoma E. (2006). Handling anticancer drugs: from hazard identification to risk management? *Ann N Y Acad Sci.* 1076, 628–634.
- Sprauten M., Darrah T.H., Peterson D.R., Campbell M.E., Hannigan R.E., Cvancharova M., Beard C., Haugnes H.S., Fosså S.D., Oldenburg J., Travis L.B. (2012). Impact of long-term serum platinum concentrations on neuro- and ototoxicity in Cisplatin-treated survivors of testicular cancer. *J Clin Oncol.* 30(3), 300–307. DOI: 10.1200/JCO.2011.37.4025.
- Summary of internal OEL for cytotoxic drugs (2012). [W:] Safety and health handbook for cytotoxic drugs. Murff SJ. Government Institutes 2012.
- Taguchi T., Nazneen A., Abid M.R., Razzaque M.S. (2005). Cisplatin-associated nephrotoxicity and pathological events. *Contrib. Nephrol.* 148, 107–121.
- Taylor R.T., Carver J.H., Hanna M.L., Wandres D.L. (1979). Platinum-induced mutations to 8-azaguanine resistance in Chinese hamster ovary cells. *Mutat. Res.* 67, 65–80.
- Teva (2011). Charakterystyka produktu leczniczego [http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=21427].
- Theunissen E.A., Zuur C.L., Bosma S.C., Lopez-Yurda M., Hauptmann M., van der Baan S., de Boer J.P., van der Molen L., Rasch C.R., Dreschler W.A., Balm A.J. (2014). Long-term hearing loss after chemoradiation in patients with head and neck cancer. *Laryngoscope* 124(12), 2720–2725. DOI: 10.1002/lary.24802.
- To H., Kikuchi A., Tsuruoka S., Sugimoto K., Fujimura A., Higuchi S., Kayama F., Hara K., Matsuno K., Kobayashi E. (2000). Time-dependent nephrotoxicity associated with daily administration of cisplatin in mice. *J Pharm Pharmacol.* 52(12), 1499–1504.
- Townsend D.M., Deng M., Zhang L., Lapus M.G., Hanigan M.H. (2003). Metabolism of Cisplatin to a nephrotoxin in proximal tubule cells. *J. Am. Soc. Nephrol.* 14(1), 1–10.
- Travis L.B., Andersson M., Gospodarowicz M., van Leeuwen F.E., Bergfeldt K., Lynch C.F., Curtis R.E., Kohler B.A., Wiklund T., Storm H., Holowaty E., Hall P., Pukkala E., Sleijfer D.T., Clarke E.A., Boice J.D. Jr, Stovall M., Gilbert E. (2000). Treatment-associated leukemia following testicular cancer. *J. Natl. Cancer. Inst.* 92, 1165–1171.
- Travis L.B., Curtis R.E., Storm H., Hall P., Holowaty E., Van Leeuwen F.E., Kohler B.A., Pukkala E., Lynch C.F., Andersson M., Bergfeldt K., Clarke E.A., Wiklund T., Stoter G., Gospodarowicz M., Sturgeon J., Fraumeni J.F. Jr, Boice J.D. Jr (1997). Risk of second malignant

- neoplasms among long-term survivors of testicular cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 89, 1429–1439.
- Travis L.B., Fosså S.D., Schonfeld S.J., McMaster M.L., Lynch C.F., Storm H., Hall P., Holowaty E., Andersen A., Pukkala E., Andersson M., Kaijser M., Gospodarowicz M., Joensuu T., Cohen R.J., Boice J.D. Jr, Dores G.M., Gilbert E.S. (2005). Second cancers among 40,576 testicular cancer patients: Focus on long-term survivors. *J. Natl. Cancer Inst.* 97, 1354–1365.
- Travis L.B., Fossa S.D., Sesso H.D., Frisina R.D., Herrmann D.N., Beard C.J., Feldman D.R., Pagliaro L.C., Miller R.C., Vaughn D.J., Einhorn L.H., Cox N.J., Dolan M.E., Platinum Study Group (2014). Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity and ototoxicity: new paradigms for translational genomics. *J. Natl. Cancer Inst.* 106(5). DOI: 10.1093/jnci/dju044.
- Travis L.B., Holowaty E.J., Bergfeldt K., Lynch C.F., Kohler B.A., Wiklund T., Curtis R.E., Hall P., Andersson M., Pukkala E., Sturgeon J., Stovall M. (1999). Risk of leukemia after platinum-based chemotherapy for ovarian cancer. *N. Engl. J. Med.* 340, 351–357.
- Turnbull D., Popescu N.C., DiPaolo J.A., Myhr B.C. (1979). cis-Platinum(II) diamine dichloride causes mutation, transformation, and sister-chromatid exchanges in cultured mammalian cells. *Mutat. Res.* 66, 267–275.
- Valanis B., Vollmer W., Labuhn K., Glass A. (1997). Occupational exposure to antineoplastic agents and self-reported infertility among nurses and pharmacists. *J. Occup. Environ. Med.* 39(6), 574–580.
- Valanis B.G., Vollmer W.M., Labuhn K.T., Glass A.G. (1993a). Association of antineoplastic drug handling with acute adverse effects in pharmacy personnel. *American Journal of Health-System Pharmacy* 50(3), 455–462.
- Valanis B.G., Vollmer W.M., Labuhn K.T., Glass A.G. (1993b). Acute symptoms associated with antineoplastic drug handling among nurses. *Cancer Nursing* 16(4), 288–295.
- van den Belt-Dusebout A.W., de Wit R., Gietema J.A., Horenblas S., Louwman M.W., Ribot J.G., Hoekstra H.J., Ouwens G.M., Aleman B.M., van Leeuwen F.E. (2007). Treatment-specific risks of second malignancies and cardiovascular disease in 5-year survivors of testicular cancer. *J. Clin. Oncol.* 25, 4370–4378.
- Vera G., Chiarlone A., Martí'n M.I., Abalo R. (2006). Altered feeding behaviour induced by long-term cisplatin in rats *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical.* 126–127, 81–92.
- Vicente-Vicente L., Sánchez-Juanes F., García-Sánchez O., Blanco-Gozalo V., Pescador M., Sevilla M.A., González-Buitrago J.M., López-Hernández F.J., López-Novoa J.M., Morales A.I. (2015). Sub-nephrotoxic cisplatin sensitizes rats to acute renal failure and increases urinary excretion of fumarylacetoacetase. *Toxicol Lett.* 234(2), 99–109. DOI: 10.1016/j.toxlet.2014.11.033.
- Vinken P., Starckx S., Barale-Thomas E., Looszova A., Sonee M., Goeminne N., Versmissen L., Buyens K., Lampo A. (2012). Tissue Kim-1 and urinary clusterin as early indicators of cisplatin-induced acute kidney injury in rats. *Toxicol Pathol.* 40(7), 1049–1062.
- Walusiak J. (2002). Alergizujące działanie leków cytostacyjnych w przebiegu ekspozycji zawodowej. [W:] *Alergia zawodowa u pracowników służby zdrowia.* [Red.] C. Pałczyński. Łódź, Instytut Medycyny Pracy.
- Walusiak-Skorupa J., Wągwrowska-Koski E., Pałczyński C. (2003). Ocena skutków zdrowotnych zawodowej ekspozycji na cytostatyki u personelu medycznego w świetle obowiązującej profilaktyki. *Badanie przekrojowe.* *Medycyna Pracy* 53(3), 229–236.
- Walusiak-Skorupa J., Wągwrowska-Koski E., Pałczyński C. (2009). Cytostatyki. Narażenie zawodowe. Skutki zdrowotne. Profilaktyka. *Orzecznictwo.* Łódź, Instytut Medycyny Pracy, wyd. III.
- Wieneke J.K., Cervenka J., Paulus H. (1979). Mutagenic activity of anticancer agent cis-dichlorodiammine platinum-II. *Mutat. Res.* 68, 69–77.
- Ziegler E., Mason H.J., Baxter P.J. (2002). Occupational exposure to cytotoxic drugs in two UK oncology wards. *Occup. Environ. Med.* 59(9), 608–612.
- Zwelling L.A., Bradley M.O., Sharkey N.A., Anderson T., Kohn K.W. (1979). Mutagenicity, cytotoxicity and DNA crosslinking in V79 Chinese hamster cells treated with cis- and trans-Pt(II) diamminedichloride. *Mutat. Res.* 67, 271–280.

ZAKRES BADAŃ WSTĘPNYCH I OKRESOWYCH, NARZĄDY (UKŁADY) KRYTYCZNE, PRZECIWWSKAZANIA LEKARSKIE DO ZATRUDNIENIA W NARAŻENIU NA CISPLATYNĘ

dr hab. n. med. MARTA WISZNIEWSKA
Instytut Medycyny Pracy
im. prof. dr. med. Jerzego Nofera
91-348 Łódź
ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8

Zakres badania wstępnego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na: skórę, spojówki, układ oddechowy, układ nerwowy, nerki, narząd słuchu; ocena zaburzeń: czucia powierzchniowego i głębokiego, w zależności od wskazań badanie dermatologiczne, neurologiczne.

Badania pomocnicze: morfologia krwi, AST, ALT, GGTP, stężenie kreatyniny w surowicy, badanie ogólne moczu, w zależności od wskazań audiometria.

Zakres badania okresowego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na: skórę, spojówki, układ oddechowy, układ nerwowy, nerki, narząd słuchu; ocena zaburzeń czucia powierzchniowego i głębokiego, w zależności od wskazań badanie: dermatologiczne, laryngologiczne, neurologiczne.

Badania pomocnicze: morfologia krwi, AST, ALT, GGTP, stężenie kreatyniny w surowicy, badanie ogólne moczu, w zależności od wskazań audiometria.

Częstotliwość badań okresowych: co roku lub co 2 lata.

U w a g a

Lekarz przeprowadzający badanie profilaktyczne może poszerzyć jego zakres o dodatkowe specjalistyczne badania lekarskie oraz badania pomocnicze, a także wyznaczyć krótszy termin następnego badania, jeżeli stwierdzi, że jest to niezbędne do prawidłowej oceny stanu zdrowia osoby przyjmowanej do pracy lub pracownika.

Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na: skórę, spojówki, układ oddechowy, układ nerwowy, nerki, narząd słuchu; ocena zaburzeń czucia powierzchniowego i głębokiego, w zależności od wskazań badanie: dermatologiczne, laryngologiczne, neurologiczne.

Badania pomocnicze: morfologia krwi, AST, ALT, GGTP, stężenie kreatyniny w surowicy, badanie ogólne moczu, w zależności od wskazań audiometria.

Narządy (układy) krytyczne

Narządami krytycznymi podczas pracy w narażeniu na cisplatinę są szpik kostny i nerki.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Przeciwwskazaniami lekarskimi podczas pracy w narażeniu na cisplatinę są:

- choroby przebiegające z zaburzeniami czynności szpiku kostnego
- nawrotowe zapalenie skóry o charakterze wyprysku kontaktowego i atopowego zapalenia skóry
- ciężkie uszkodzenia nerek
- istotne uszkodzenie słuchu
- neuropatie.

U w a g a

Wymienione przeciwwskazania dotyczą kandydatów do pracy.

O przeciwwskazaniach w przebiegu zatrudnienia powinien decydować lekarz sprawujący opiekę profilaktyczną, biorąc pod uwagę wielkość i okres trwania narażenia zawodowego oraz ocenę stopnia zaawansowania i dynamikę zmian chorobowych.

Ze względu na potencjalne działanie rakotwórcze na ludzi i działanie szkodliwe na płód w narażeniu na cisplatynę nie wolno zatrudniać: kobiet w ciąży, kobiet karmiących piersią i pracowników młodocianych. Należy zachować ostrożność u kobiet planujących ciążę.

Pracownicy powinni być informowani o potencjalnym działaniu rakotwórczym cisplatyny. Ze względu na potencjalne działanie uczulające w badaniu podmiotowym należy uwzględnić wywiad w kierunku chorób alergicznych.

Należy zwrócić uwagę na zarządzanie ryzykiem podczas stosowania cisplatyny przez pracowników. Implementacja właściwych procedur i środków bezpieczeństwa na stanowiskach pracy, na których są stosowane cytostatyki, powoduje obniżenie poziomu narażenia zawodowego.