

Fluorouracyl – frakcja wdychalna

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

Fluorouracil – inhalable fraction

Documentation of proposed values of occupational exposure limits (OELs)

mgr inż. MAŁGORZATA KUPCZEWSKA-DOBECKA
<https://orcid.org/0000-0001-9633-9428>
Instytut Medycyny Pracy im. prof. dr. med. Jerzego Nofera
Nofer Institute of Occupational Medicine

NDS	0,0035 mg/m ³
NDSch	nie ustalono
NDSP	nie ustalono
DSB	nie ustalono
Skóra	wchłanianie substancji przez skórę może być tak samo istotne, jak przy narażeniu drogą oddechową
Ft	substancja o działaniu szkodliwym na rozrodczość
Muta 1B	działanie mutagenne na komórki rozrodcze kategorii 1B (klasyfikacja zgodnie z bazą danych wykazu klasyfikacji i oznakowania ECHA)

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 24-26.10.2017 r.

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 06.12.2018 r.

Streszczenie

Fluorouracyl jest lekiem cytostatycznym. Narażenie zawodowe na fluorouracyl występuje podczas jego wytwarzania, konfekcjonowania i pakowania oraz stosowania w codziennej praktyce leczniczej oddziałów szpitalnych.

Maksymalne stężenie fluorouracylu w powietrzu środowiska pracy techników farmacji i pielęgniarek wynosiło $82,26 \cdot 10^{-6}$ mg/m³.

W badaniach narażenia pracowników zakładów farmaceutycznych zajmujących się konfekcjonowaniem i wytwarzaniem fluorouracylu w latach 1986-1988 wykazano obecność fluorouracylu w powietrzu w stężeniach do 75 µg/m³ podczas wykonywanej przez pracownika czynności ważenia produktu.

Główne skutki toksycznego działania fluorouracylu opisano u leczonych pacjentów i obejmowały one supresję szpiku kostnego i toksyczność żołądkowo-jelitową. Miejscowe zastosowanie roztworów lub kremów zawierających 1 ÷ 5% fluorouracylu powodowało: podrażnienie skóry, zapalenie skóry i reakcje alergiczne skóry. Podczas stosowania fluoroura-

¹ Wartość NDS fluorouracylu – frakcji wdychalnej została w dniu 6.12.2018 r. przyjęta podczas 90. posiedzenia Międzyresortowej Komisji do spraw Najwyższych Dopuszczalnych Stężeń i Natężeń Czynników Szkodliwych dla Zdrowia w Środowisku Pracy i następnie została przedłożona Ministrowi Rodziny, Pracy i Polityki Społecznej (wniosek nr 106) w celu jej wprowadzenia do rozporządzenia w załączniku nr 1 w części A wykazu najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy.

² Opracowano na podstawie wyników IV etapu programu wieloletniego „Poprawa bezpieczeństwa i warunków pracy”, finansowanego w latach 2017-2019 w zakresie badań naukowych i prac rozwojowych przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego/Narodowe Centrum Badań i Rozwoju.

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

cyłu w postaci aerozolu u pacjenta w dawce leczniczej 2,5 mg/kg mc./dzień stwierdzono zapalenie błony śluzowej jamy ustnej oraz zapalenie głośni.

Producenci fluorouracylu w kartach charakterystyki wskazują na możliwość wystąpienia skutków zdrowotnych u pracowników, obejmujących działanie ogólnoustrojowe po długotrwałym narażeniu drogą oddechową i przez skórę przejawiające się zahamowaniem czynności szpiku kostnego oraz działaniem kardiotoksycznym.

Skutki odległe działania fluorouracylu obejmują głównie działanie genotoksyczne stwierdzane u pielęgniarek onkologicznych oraz występowanie wad urodzeniowych u dzieci pacjentek leczonych tym lekiem.

Eksperti IARC w 1987 r. ocenili, że brak jest dowodów na działanie rakotwórcze fluorouracylu u ludzi i zwierząt i zaliczyli go do grupy 3.

W przypadku zwierząt najbardziej wrażliwym na działanie fluorouracylu gatunkiem był pies. Minimalna dawka toksyczna dla psa po podaniu fluorouracylu *per os* wynosiła 5 mg/kg mc. W badaniu na chomikach syryjskich, które narażano na aerozol fluorouracylu w dawce 1,45 mg/kg mc. oraz 2,08 mg/kg mc., nie obserwowano zmian związanych z narażeniem. Krytycznym skutkiem działania fluorouracylu na zwierzęta jest działanie reprotoksyczne.

Zaproponowano przyjęcie wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) fluorouracylu na poziomie stężenia ekwiwalentnego do 0,1% najmniejszej znalezionej w piśmiennictwie dawki terapeutycznej u ludzi wynoszącej 5 mg/kg mc.

Przyjęto dodatkowo współczynnik niepewności na poziomie 10 związany z odległymi skutkami narażenia, tj. działaniem genotoksycznym i reprotoksycznym. Zaproponowano wartość NDS fluorouracylu – frakcji wdychalnej na poziomie 0,0035 mg/m³. Nie ma podstaw merytorycznych do ustalenia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh).

Nie ma podstaw do ustalenia wartości dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB).

Zgodnie z kryteriami przyjętymi przez Zespół Ekspertów ds. Czynników Chemicznych należy zastosować notację „skóra” – wchłanianie substancji przez skórę może być tak samo istotne, jak przy narażeniu drogą oddechową oraz „Ft” – substancja o działaniu szkodliwym na rozrodczość.

Zakres tematyczny artykułu obejmuje zagrożenia zdrowia oraz bezpieczeństwa i higieny środowiska pracy będące przedmiotem badań z zakresu nauk o zdrowiu oraz inżynierii środowiska.

Słowa kluczowe: fluorouracyl, NDS, narażenie zawodowe, działanie toksyczne, nauki o zdrowiu, inżynieria środowiska.

Abstract

Fluorouracil is a cytostatic drug. Occupational exposure to fluorouracil occurs during its manufacture, packaging and use in hospital wards in a daily treatment practice. The maximum concentration of fluorouracil in workplace air of pharmacy technicians and nurses was 82.26×10^{-6} mg/m³. Exposure tests of employees of pharmaceutical plants dealing in packaging and production of fluorouracil in 1986-1988, showed the presence of fluorouracil in the air in concentrations up to 75 µg/m³ during product weighing operations. The main effects of fluorouracil toxicity have been described in treated patients and they include bone marrow suppression and gastrointestinal toxicity. Topical application of solutions or creams containing 1-5% fluorouracil resulted in skin irritation, dermatitis and allergic skin reactions. During the use of fluorouracil in the form of an aerosol, a patient at the therapeutic dose of 2.5 mg/kg/day showed oral mucositis and glottis. Fluorouracil manufacturers indicate in safety data sheets the possibility of health effects in workers including systemic effects after prolonged exposure through the respiratory system and through the skin, manifested by bone marrow suppression and cardiotoxicity. Long-term effects of fluorouracil include mainly genotoxic effects found in oncological nurses and occurrence of birth defects in children of patients treated with this drug. In 1987 IARC experts estimated that there was no evidence of carcinogenicity of fluorouracil in humans and animals, and ranked it in group 3. In the case of animals, the dog was the most sensitive to fluorouracil. The minimum toxic dose for a dog after oral administration of fluorouracil was 5 mg/kg. In a study on Syrian hamsters, which were exposed to a fluorouracil aerosol at a dose of 1.45 mg/kg and 2.08 mg/kg, no changes related to exposure were observed. The reprotoxic effect is the critical effect of fluorouracil in animals. It was proposed to adopt the MAC value of fluorouracil at the concentration equivalent to 0.1% of the lowest therapeutic dose in the literature found in humans of 5 mg/kg. An uncertainty factor at level 10 associated with long-term effects of exposure, i.e., genotoxic and reprotoxic effects, was also adopted. A MAC value of fluorouracil has been proposed – inhalable fraction of 0.0035 mg/m³. There are no data to determine the short-term value. There are no grounds to establish the concentration limit value in biological material. According to the criteria adopted by the Expert Group for Chemical Agents, the term “skin” should be used – the absorption of substances through the skin may be as important as in the case of inhalation and “Ft” - substance harmful to reproduction. This article discusses the problems of occupational safety and health, which are covered by health sciences and environmental engineering.

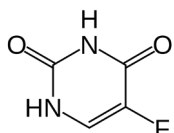
Keywords: fluorouracil, OEL, occupational exposure, toxicity, health sciences, environmental engineering.

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji

Ogólna charakterystyka fluorouracylu (Alfa Aesar SDS 2009; ECHA 2017a; ECHA 2017b; IARC 1981):

- wzór sumaryczny $C_4H_3FN_2O_2$
- wzór strukturalny



- nazwa chemiczna wg IUPAC 5-fluoropirymidyno-2,4(1*H*,3*H*)-dion
- nazwa w rejestrze CAS fluorouracil
- numery w rejestrze CAS: 51-21-8, 10318-20-4 (sól monosodowa), 57050-04-1 (sól potasowa), 57172-36-8 (monoazotan), 68021-61-4 (sól monopotasowa)
- numer indeksowy brak
- numer WE 200-085-6
- synonimy: fluorouracil, fluracilum, 5-fluracil, FU, 5-fluoro-2,4(1*H*,3*H*)-pyrimidinedione, 2,4-dihydroksy-5-fluoropyrimidyna, 2,4-diokso-5-fluoropyrimidine, 5-fluoropyrimidino-2,4-diol
- nazwy farmaceutyczne: Fluorouracilum, Fluoroblastin, Fluroblastin, Adrucil, Efudex, Efudix, Fluoroplex, Fluril, Phthoruracil, Xeloda (kapecytobina – prekursor fluorouracylu), Xalvobin, NSC 19893, Ro-2-9757.

Fluorouracyl nie ma klasyfikacji zharmonizowanej w Unii Europejskiej (Rozporządzenie... 2008).

Dane dotyczące własnej klasyfikacji dostawców fluorouracylu są rozbieżne. Rekomendacja klasyfikacji substancji (pod kątem wyłącznie działania na zdrowie) konsorcjum przygotowującego wspólne przedłożenie dokumentacji rejestracyjnej do ECHA (2017a; 2017b) jest następująca:

- Acute Tox. 3 H301,
- Acute Tox. 4 H312,
- Skin Irrit. 2 H315,
- Eye Irrit. 2 H319,
- STOT SE 3 H335 (układ oddechowy, inhalacja),
- Muta 1B H340 (dożołądkowo),
- Repr. 1B H360 (dożołądkowo).

Objaśnienia:

- Acute Tox. 3 – toksyczność ostra kategorii 3.
- Acute Tox. 4 – toksyczność ostra kategorii 4.
- Skin Irrit. 2 – działanie drażniące na skórę kategorii 2.
- Eye Irrit. 2 – działanie drażniące na oczy kategorii 2.
- STOT 3 SE – działanie toksyczne na narządy docelowe kategorii 3., narażenie jednorazowe.
- Muta 1B (dożołądkowo) – działanie mutagenne na komórki rozrodcze kategorii 1B po podaniu drogą dożołądkową.
- Repr. 1B – działanie szkodliwe na rozrodczość kategorii 1B.
- H301 – działa toksycznie po połknięciu.
- H312 – działa szkodliwie w kontakcie ze skórą.
- H315 – działa drażniąco na skórę.
- H319 – działa drażniąco na oczy.
- H335 – może powodować podrażnienie dróg oddechowych.
- H340 – może powodować wady genetyczne po podaniu drogą dożołądkową.
- H360 – może działać szkodliwie na płodność lub na dziecko w łonie matki po podaniu drogą dożołądkową.

Należy podkreślić, że pojedynczy notyfikujący klasyfikują fluorouracyl również pod kątem działania rakotwórczego do kategorii Carc. 1A, 1B lub 2 (z przypisanym zwrotem H350 lub H351), (ECHA 2017a).

Zgodnie z informacją z Centralnego Rejestru Danych o Narażeniu na Substancje Chemiczne, ich Mieszaniny, Czynniki lub Procesy Technologiczne o Działaniu Rakotwórczym lub Mutagennym prowadzonego w Instytucie Medycyny Pracy w Łodzi, na fluorouracyl w Polsce w 2016 r. było narażonych 454 osób (403 kobiety, 51 mężczyźni, w tym 185 kobiet w wieku rozrodczym), (Koniczek 2016).

Właściwości fizykochemiczne

Fluorouracyl jest organicznym związkiem chemicznym z grupy zasad pirymidynowych. Jest to krystaliczny, prawie biały proszek bez zapachu.

Właściwości fizykochemiczne fluorouracylu (Alfa Aesar SDS 2009; Apollo Scientific SDS 2012; Buur, Bundgaard 1985; Cayman Chemical Company SDS 2013; Dawson i in. 1986; EMD... 2013; HSDB 2017; IARC 1981; Sangster 1994; Sigma-Aldrich SDS 2014; US EPA 2004; USP... 2013):

- masa cząsteczkowa 130,08 g/mol
- temperatura topnienia 282 ÷ 286 °C
- temperatura wrzenia 190 ÷ 200 °C (0,13 hPa)
- log współczynnika podziału oktanol-woda (log P_{ow}): -0,667; -0,89
- prężność pary: < 0,0000001 kPa w temp. 25 °C - 357 · 10⁻⁶ Pa; (2,68 · 10⁻⁶ mm Hg) w temp. 25 °C
- rozpuszczalność w wodzie: 12 g/dm³ w temp. 20 °C; 12,5 g/dm³; 11,1 g/dm³ w temp. 22 °C
- rozpuszczalność w innych rozpuszczalnikach: 0,8 mg/ml w etanolu; 53 mg/ml w DMSO; 60 mg/ml w DMF; 50 g/l w 1 N NH₄OH; 18 g/dm³ metanolu
- praktycznie nierozpuszczalny w: chloroformie, eterze i benzenie
- stabilność: nie stwarza zagrożenia wybuchem, w wyniku rozkładu termicznego emituje fluorowodór i tlenki azotu, w warunkach zasadowych hydrolizuje
- pH roztwór 1-procentowy: 4,5 ÷ 5; r-r 10 g/l: 4,3 ÷ 5,3
- pKa 8,02.

Otrzymywanie, zastosowanie i narażenie zawodowe

Otrzymywanie

Metody otrzymywania fluorouracylu są oparte na reakcji fluoru z pirymidynową zasadą azotową, wchodzącą w skład nukleotydów RNA, tj. uracylem (1H-pirymidyno-2,4-dionem) i stanowią tajemnicę producentów (Duschinsky i in. 1957; Kirk-Othmer Encyclopedia... 1994; O'Neil 2006).

Zastosowanie

Fluorouracyl jest lekiem cytostatycznym stosowanym w terapii antynowotworowej. Należy do podstawowych preparatów w terapii nowotworów przewodu pokarmowego. Fluorouracyl jest też jednym z najskuteczniejszych chemioterapeutyków, używanych w leczeniu raka jelita grubego, zależnym od fazy S. Działa na komórki syntetyzujące kwas dezoksyrybonukleinowy (DNA). Zwiększenie dawki leku powoduje zwiększenie frakcji niszczonych komórek (Wawrocka-Pawlak 2005).

Fluorouracyl w kremie stosuje się miejscowo na skórę w przypadku takich zmian skórnych, jak rogowacenie starcze oraz słoneczne, również w leczeniu raka podstawnokomórkowego, w miejscach trudno dostępnych do leczenia chirurgicznego.

Zgodnie z Obwieszczeniem Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych w Urzędowym Wykazie Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej znajdują się produkty lecznicze zawierające fluorouracyl, zestawione w tabeli 1. (Obwieszczenie... 2016).

Tabela 1.
Produkty lecznicze zawierające fluorouracyl dopuszczone do obrotu na obszarze RP

Nazwa handlowa leku	Substancja czynna	Producent
Actikerall	Fluorouracilum + Acidum salicylicum, roztwór na skórę (5 mg + 100 mg)/g, 1 op. 25 ml	Almirall Hermal GmbH, Niemcy
Efudix	Fluorouracilum, krem, 50 mg/g, 1 op. 20 g	ICN Polfa Rzeszów S.A., Polska
Fluorouracil Accord	Fluorouracilum, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml, 1 fioł. 5 ml, 1 fioł. 10 ml, 1 fioł. 20 ml, 1 fioł. 50 ml, 1 fioł. 100 ml	Astron Healthcare Limited, Wielka Brytania
5-Fluorouracil-Ebewe	Fluorouracilum, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 500 mg, 1 fioł. 5 ml, 1 fioł. 10 ml, 1 fioł. 20 ml, 1 fioł. 100 ml, 5 amp. 5 ml, 5 amp. 10 ml	Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG, Austria
Fluorouracil medac	Fluorouracilum, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml (500 mg/10 ml), 1 fioł. 10 ml, 1 fioł. 20 ml, 1 fioł. 100 ml, 10 fioł. 10 ml	Medac Gesellschaft fuer klinische Spezialpraeparate mbH, Niemcy
Verrumal	Acidum salicylicum + Fluorouracilum, płyn do stosowania na skórę (100 mg + 5 mg)/g, 1 op. 13 ml	Almirall Hermal GmbH, Niemcy

Narażenie zawodowe

Narażenie zawodowe na fluorouracyl występuje podczas jego wytwarzania, konfekcjonowania i pakowania oraz stosowania w codziennej praktyce leczniczej oddziałów szpitalnych.

W latach 80. ubiegłego stulecia *De Werk* i in. (1983) wykryli fluorouracyl w środowisku pracy techników farmacji i pielęgniarek zaangażowanych w przygotowanie leków przeciwnowotworowych. Próbkę pobierano w trzech pomieszczeniach do przygotowania preparatów farmaceutycznych. Stężenie fluorouracylu wynosiło od $0,12 \cdot 10^{-6}$ do $82,26 \cdot 10^{-6}$ mg/m³.

W innym badaniu fluorouracyl w ilości do 140 µg wykryto na rękawicach 25 techników farmacji przygotowujących leki cytostatyczne w aptece szpitalnej i pielęgniarek z czterech oddziałów szpitala w Holandii. Stwierdzono istotną korelację pomiędzy zanieczyszczeniem rękawiczek fluorouracylem i użytą ilością fluorouracylu ($R^2 = 0,78$; $p < 0,05$). Fluorouracyl oznaczono również na powierzchniach okapów, na podłogach oraz na opakowaniach. Nie oznaczono natomiast fluorouracylu w powietrzu środowiska pracy (*Sessink* i in. 1992a). Próbkę punktową z podłogi pod okapem laminarnym powietrza były szczególnie zanieczyszczone i zawierały do 236 µg fluorouracylu/m² (*Sessink* i in. 1992b).

Fluorouracyl oznaczono w zmywach z powierzchni szpitalnych we włoskich szpitalach onkologicznych w stężeniach do 208,9 µg/dm². W 21,6% pobranych próbek stwierdzono obecność fluorouracylu o stężeniach > 10 µg/dm², tj. znacznie większych, niż

oznaczono w badaniach holenderskich *Sessink* i in. (1992a; 1992b), (*Castiglia* i in. 2008).

Z kolei na podstawie wyników badań narażenia pracowników zakładów farmaceutycznych w Holandii zajmujących się konfekcjonowaniem i wytwarzaniem fluorouracylu w latach 1986-1988 wykazano obecność fluorouracylu w powietrzu środowiska pracy o stężeniach do 75 µg/m³, tj. około 1 000 razy większych od stężeń występujących na oddziale przygotowania leków przeciwnowotworowych, oznaczonych przez *De Werka* i in. (1983), (tabela 2.). Tak wysokie stężenie fluorouracylu stwierdzono podczas wykonywanej przez pracownika czynności ważenia produktu. Fluorouracyl wykrywano w różnych miejscach: na filtrach masek, na podłodze, zawsze na używanych rękawicach. Największe stężenie stwierdzono na rękawicach pracowników obsługujących maszyny produkcyjne i usuwających rozbite fiołki oraz u pracowników wykonujących czynności: ważenia, mieszania leków, czyszczenia pokoju i filtrowania. Narażenie na fluorouracyl monitorowano również poprzez oznaczanie w moczu pracowników stężenia α-fluoroβ-alaniny (FBAL), głównego metabolitu fluorouracylu. Największe stężenie tego metabolitu oznaczono u pracownika przygotowującego naważki i wynosiło 50 µg FBAL/780 ml moczu wydalanego w czasie pomiędzy 10 a 13,75 h po rozpoczęciu ważenia fluorouracylu. We frakcjach moczu kontrolera, operatora i pakującego wykrywalność FBAL wynosiła $< 60 \cdot 10^{-6}$ mg/ml (*Sessink* i in. 1994).

W badaniach przeprowadzonych po 2000 r., gdy wdrażane były coraz to lepsze systemy poprawy warunków pracy personelu medycznego zatrudnionego

w warunkach narażenia na cytostatyki, także wykazywano obecność fluorouracylu na powierzchniach pomieszczeń roboczych do przygotowania leków. W 3 uniwersyteckich ośrodkach onkologicznych USA oznaczono fluorouracyl o stężeniu do $950 \cdot 10^{-6} \text{ mg/m}^2$, a substancja ta została uznana przez autorów za cytostatyki o największych stężeniach w środowisku pracy pracowników medycznych spośród badanych cytostatyków (Connor i in. 2010). W 2006 r., w trakcie 36-tygodniowej obserwacji, zbadano 342 próbki zmywów z powierzchni w trzech aptekach i stwierdzono 8% pozytywnych próbek zawierających fluorouracyl (Harrison i in. 2006).

Sessink i in. (2011) przeprowadzili badania na obecność cytostatyków w aptecznych pomieszczeniach roboczych 22 amerykańskich szpitali po wprowadzeniu systemu urządzenia do transferu leków w systemie zamkniętym (ang. *closed-system drug transfer device* (CSTD)). We wszystkich badanych próbkach stężenie fluorouracylu zmniejszyło się istotnie, ale nadal było mierzalne i wynosiło po instalacji systemu maksymalnie $186,8 \cdot 10^{-6} \text{ mg/cm}^2$.

Yoshida i in. (2011) badali zawartość fluorouracylu w szpitalnych pomieszczeniach roboczych pięciu japońskich szpitali. Fluorouracyl oznaczono w 81% pobranych zmywów. Największe stężenie oznaczono na blacie laboratoryjnym, na podłodze i filtrze od klimatyzacji – odpowiednio: $43 \pm 44 \cdot 10^{-6} \text{ mg/m}^2$; $5,2 \pm 4,2 \cdot 10^{-6} \text{ mg/m}^2$ i $4 600 \cdot 10^{-6} \text{ mg}$.

Narażenie zawodowe na fluorouracyl potwierdzono na podstawie wyników badań moczu personelu medycznego, mającego kontakt z substancją. U 63 pracowników narażonych na cytostatyki zidentyfikowano fluorouracyl w moczu w 3/63 próbek (Connor i in. 2010).

Proces przygotowania leku w aptece, nadzór nad procesem, manipulacja z odpadami medycznymi są

głównymi źródłami zanieczyszczenia powierzchni fluorouracylem w chińskich szpitalach. Chociaż w powietrzu środowiska pracy nie wykryto tego cytostatyku, to zidentyfikowano go na: powierzchniach szaf bezpieczeństwa biologicznego, podłodze, stołach w pokoju przygotowawczym, klamkach, uchwytach wewnętrznych w pomieszczeniu przygotowawczym, powierzchniach worków infuzyjnych, skrzyni transportowej i tac transferowych, a jego stężenia były istotnie większe niż w grupie kontrolnej ($p < 0,05$ lub $p < 0,01$), (Huang i in. 2010).

W badaniach holenderskich, przeprowadzonych w pralniach czyszczących odzież, ręczniki oraz pościel pacjentów leczonych cytostatykami na oddziałach onkologicznych, nie oznaczono fluorouracylu na rękawicach lub skórze pracowników pralni, w powietrzu lub próbkach pościeli po praniu wstępnym i po praniu końcowym w żadnym spośród 4 dni pomiarowych. W próbce pobranej z poduszki przed praniem oznaczono $32,2 \cdot 10^{-6} \text{ mg}$ fluorouracylu/cm² (Fransman i in. 2007).

W tabeli 2. przedstawiono dane dotyczące wielkości narażenia na fluorouracyl.

Brak jest danych o liczbie osób narażonych na fluorouracyl w Polsce.

W NIOSH (2007) oszacowano, że 23 501 pracowników (w tym 15 547 kobiet) jest potencjalnie narażonych na fluorouracyl w USA (NIOSH 2007). W 2010 r. oszacowano ogólną liczbę pracowników służby zdrowia w USA narażonych na leki niebezpieczne, w tym przeciwnowotworowe, na 8 milionów i jednocześnie podkreślono, że liczba ta wzrasta (Connor i in. 2010).

Tabela 2.
Dane dotyczące wielkości narażenia na fluorouracyl

Warunki operacyjne	Stężenie fluorouracylu na badanych powierzchniach	Stężenie fluorouracylu w powietrzu	Piśmiennictwo															
Badania narażenia pracowników zakładów farmaceutycznych w Holandii konfekcjonujących i wytwarzających fluorouracyl (35 kg) w latach 1986-1988	<ul style="list-style-type: none"> – filtr maski pracownika odważającego substancję: $120 \mu\text{g}$, podłoga w pomieszczeniu konfekcjonowania leku przed rozpoczęciem czynności roboczych: $1,8 \cdot 10^{-6} \text{ mg/cm}^2$ (mediana $2 \cdot 10^{-6} \text{ mg/cm}^2$), – podłoga pod zlewozmywakiem: do $50 \cdot 10^{-6} \text{ mg/cm}^2$, – podłoga w pomieszczeniu konfekcjonowania leku po przeprowadzeniu rutynowej czynności sprzątania: $70 - 630 \cdot 10^{-6} \text{ mg/cm}^2$, mediana, $150 \cdot 10^{-6} \text{ mg/cm}^2$; $p = 0,02$), – kilka przedmiotów w pomieszczeniu konfekcjonowania: do $50 \mu\text{g}$, używane rękawice: $22 \div 720 \mu\text{g/rękawic}$, mediana, $141 \mu\text{g/para}$ 	$75 \mu\text{g/m}^3$, czynność ważenia	Sessink i in. 1994															
Badania 25 techników farmacji przygotowujących leki cytostaticzne w aptece szpitalnej oraz badania pielęgniarek z 4 oddziałów onkologicznych w Holandii	<ul style="list-style-type: none"> – $< 0,7 \div 140 \mu\text{g}/3-4$ rękawice, – $< 0,7 \div 30 \mu\text{g}/2-3$ rękawice, – powierzchnie okapów: $0,5$ i $0,2 \cdot 10^{-6} \text{ mg/m}^2$, – podłogi pokoi administracyjnych: $1,8 \cdot 10^{-6} \text{ mg/cm}^2$ na początku 1. dnia roboczego do $0,7 \cdot 10^{-6} \text{ mg/cm}^2$ pod koniec 4. dnia pomiarów, – zanieczyszczenie laminarnego okapu powietrza fluorouracylem: $10-62 \cdot 10^{-6} \text{ mg/cm}^2$, – próbki zmywów z podłogi w pomieszczeniu dla pacjentów dochodzących: do $10,7 \cdot 10^{-6} \text{ mg/cm}^2$, – zewnętrzne opakowania przygotowanych produktów: dwie kasety z fluorouracylem i jeden worek do infuzji – odpowiednio 1,4; 3,1 i 4,0 μg; 	–	Sessink i in. 1992a															
Oddział przygotowawczy apteki	<ul style="list-style-type: none"> – rękawice stosowane podczas przygotowywania leków: $5 \div 980 \cdot 10^{-6} \text{ mg/cm}^2$, – próbki punktowe z podłogi przed i pod laminarnym okapem powietrza: $48 \div 236 \mu\text{g/m}^2$; 	–	Sessink i in. 1992a															
Szpitalne onkologiczne we Włoszech	zmywy z powierzchni: $< 0,740 \div 208,9 \mu\text{g/dm}^2$ (średnio $2,363 \mu\text{g/dm}^2$);	–	Castiglia i in. 2008															
Badania holenderskie w pralniach czyszczących odzież, ręczniki oraz pościel pacjentów onkologicznych	<ul style="list-style-type: none"> – próbki pościeli przed praniem (próbka pobrana z poduszki) – $32,2 \cdot 10^{-6} \text{ mg/cm}^2$, – próbka z rękawic: $100 \cdot 10^{-6} \text{ mg/cm}^2$, zmywy z rąk: $0,5 \cdot 10^{-6} \text{ mg/ml}$; 	$5 \cdot 10^{-6} \text{ mg/filtr}$	Fransman i in. 2007															
Badania środowiska pracy techników farmaceutycznych i pielęgniarek przygotowujących cytostatyki	–	$0,12 - 82,26 \cdot 10^{-6} \text{ mg/m}^3$, przygotowanie leku	De Werk i in. 1983															
Badania w 3 uniwersyteckich ośrodkach onkologicznych USA	<ul style="list-style-type: none"> – powierzchnie pomieszczeń roboczych do przygotowania leków: $950 \cdot 10^{-6} \text{ mg/cm}^2$, – pokoje pielęgniarńskie/<i>patient area</i>: do $178,4 \cdot 10^{-6} \text{ mg/cm}^2$; 	–	Connor i in. 2010															
Badania w pomieszczeniach roboczych 22 amerykańskich szpitali	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 25%;">badana powierzchnia</th> <th style="width: 25%;">maksymalne stężenie fluorouracylu przed instalacją systemu zamkniętego ($\cdot 10^{-6} \text{ mg/cm}^2$)</th> <th style="width: 25%;">maksymalne stężenie fluorouracylu po instalacji systemu zamkniętego ($\cdot 10^{-6} \text{ mg/cm}^2$)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>powierzchnia szafki biologicznej</td> <td>17,2</td> <td>15,2</td> </tr> <tr> <td>powierzchnia folii powietrznej</td> <td>56,6</td> <td>102,6</td> </tr> <tr> <td>podłoga</td> <td>22,1</td> <td>22,3</td> </tr> <tr> <td>blat</td> <td>228,7</td> <td>186,8</td> </tr> </tbody> </table>	badana powierzchnia	maksymalne stężenie fluorouracylu przed instalacją systemu zamkniętego ($\cdot 10^{-6} \text{ mg/cm}^2$)	maksymalne stężenie fluorouracylu po instalacji systemu zamkniętego ($\cdot 10^{-6} \text{ mg/cm}^2$)	powierzchnia szafki biologicznej	17,2	15,2	powierzchnia folii powietrznej	56,6	102,6	podłoga	22,1	22,3	blat	228,7	186,8	–	Sessink i in. 2011
	badana powierzchnia	maksymalne stężenie fluorouracylu przed instalacją systemu zamkniętego ($\cdot 10^{-6} \text{ mg/cm}^2$)	maksymalne stężenie fluorouracylu po instalacji systemu zamkniętego ($\cdot 10^{-6} \text{ mg/cm}^2$)															
	powierzchnia szafki biologicznej	17,2	15,2															
	powierzchnia folii powietrznej	56,6	102,6															
	podłoga	22,1	22,3															
blat	228,7	186,8																

cd. tab. 2.

Warunki operacyjne	Stężenie fluorouracylu na badanych powierzchniach	Stężenie fluorouracylu w powietrzu	Piśmiennictwo
Szpitalne pomieszczenia robocze 5 japońskich szpitali	– blat laboratoryjny: $43 \pm 44 \cdot 10^{-6}$ mg/m ² , – podłoga: $5,2 \pm 4,2 \cdot 10^{-6}$ mg/m ² , – filtr klimatyzacji: $4 \cdot 600 \cdot 10^{-6}$ mg	–	Yoshida i in. 2011
Przygotowanie leku w aptece, nadzór nad procesem, manipulacja z odpadami medycznymi w chińskich szpitalach	– biologiczne szafki bezpieczeństwa: 22,00±6,35; 13,99±2,46; 14,13±0,72; 7,25±1,19 i 9,87±1,23 · 10 ⁻⁶ mg /cm ² (P < 0,05 lub P < 0,01), – podłogi pod szafkami: 18,19±5,22 · 10 ⁻⁶ mg/cm ² ; 10,25±2,57 · 10 ⁻⁶ mg/cm ² , – podłoga biurowa: 11,64 + - 2,53 · 10 ⁻⁶ mg /cm ² , – podłoga obok kosza na śmieci: 24,54 ± 0,23 · 10 ⁻⁶ mg/cm ² (P < 0,05 lub P < 0,01), – stoły w pokoju przygotowawczym: 7,22±01,04 · 10 ⁻⁶ mg /cm ² , – stoły w biurze: 11,81±1,18 · 10 ⁻⁶ mg/cm ² (P < 0,05 lub P < 0,01)	–	Huang i in. 2010

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Obserwacje kliniczne

Działanie toksyczne na pacjentów

Fluorouracyl, jako lek cytostatyczny, jest stosowany głównie w roztworze w postaci wlewu dożylnego lub miejscowo w kremie.

Całkowita dożylna dawka dobową leku nie przekracza 1 000 mg i wynosi zwykle 12 ÷ 15 mg/kg mc./dzień (500 ÷ 600 mg/m² powierzchni ciała (pc.))/dzień, nie więcej niż 1 g) w ciągu 4 h. Dawkę powtarza się przez kolejne dni, aż do wystąpienia objawów toksycznych lub uzyskania dawki kumulacyjnej 12 ÷ 15 g. Na podstawie innego schematu lek dawkuje się we wstrzyknięciu dożylnym 12 mg/kg mc./dzień (480 mg/m² pc./dzień), codziennie przez 3 dni. Jeżeli nie pojawiają się objawy toksyczne, podaje się po 6 mg/kg mc. (240 mg/m² pc.) w 5., 7. i 9. dniu. Leczenie podtrzymujące stosuje się w dawkach 5 ÷ 10 mg/kg mc. (200 ÷ 400 mg/m² pc.), we wstrzyknięciu dożylnym 1 raz/tydz. (Baza leków 2017; HSDB 2017).

Według Berenbaum (1979) dawka fluorouracylu 2,5 mg/kg mc., po podaniu dożylnym przez 5 ÷ 7 dni, jest dawką nieefektywną dla działania immunosupresyjnego, natomiast dawkę 5 ÷ 10 mg/kg mc. uznano za najmniejszą dawkę działającą immunosupresyjnie.

Główne skutki toksycznego działania fluorouracylu u leczonych pacjentów obejmują supresję szpiku kostnego i toksyczność żołądkowo-jelitową (HSDB 2017). Działania niepożądane fluorouracylu zgłaszane na etapie badań klinicznych oraz podczas zare-

jestrowanej już terapii jako leku podanego dożylnie dotyczą głównie:

- działania supresyjnego na szpik kostny przejawiającego się: leukopenią, trombocytopenią i niedokrwistością,
- działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego obejmujących: mdłości, wymioty, owrzodzenie żołądka i krwawienie z przewodu pokarmowego, biegunkę, krwotoki.

Odczyn ze strony: śluzówek jamy ustnej, gardła i krtani dotyczy blisko 40% chorych leczonych standardowymi metodami chemioterapii zawierającymi fluorouracyl.

Toksyczne skutki odnotowano w układzie nerwowym i sercowo-naczyniowym. U ludzi występowały takie nieprawidłowości neurologiczne związane z toksycznością fluorouracylu, jak zmiany mentalne i drgawki (Roberts, Powell 2001). Neurotoksyczność obserwowano u 0,6 ÷ 7% pacjentów (Weiss i in. 1974).

Wśród działań niepożądanych związanych z fluorouracylem zwrócono uwagę na jego toksyczność na układ sercowo-naczyniowy wywołaną na różnych poziomach narażenia. Mechanizmy związane z kardiotoxycznością powodowaną przez fluorouracyl są nadal niejasne (Focaccetti i in. 2015). Skutki uboczne ze strony układu sercowo-naczyniowego występowały u 1,2 ÷ 7,6% pacjentów (Alter i in. 2006). Kardiotoxyczność manifestowała się objawami od łagodnej stenokardii do ciężkiego zawału mięśnia sercowego krótko po podaniu fluorouracylu (Lamberti i in.

2014a; 2014b; *Mikhaildis* i in. 1978; *Polk* i in. 2013; *Pottage* i in. 1978; *Soukop* i in. 1978; *Stevenson* i in. 1977; *Vilani* i in. 1979). Ostra kardiotoxyczność występowała podczas lub bezpośrednio po infuzji i obejmowała takie nieprawidłowości elektrokardiograficzne, jak: niespecyficzne zmiany odcinka ST-T i wydłużenie odstępu QT, zapalenie osierdzia i zespół zapalenia mięśnia sercowego oraz dysfunkcję komorową z zastoinową niewydolnością serca (*Dechant* i in. 2012; *Hasinoff* 2010). Niedokrwienie mięśnia sercowego wskazuje się jako potencjalny mechanizm działania kardiotoxycznego (*Alter* i in. 2006).

Zgodnie z informacją producenta leku Fluorouracyl Accord, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml, do bardzo częstych działań niepożądanych, występujących częściej niż u 1 na 10 pacjentów, należą (Accord 2014):

- nieprawidłowe EKG z objawami niedokrwienia (niewystarczający dopływ krwi do narządów, zwykle na skutek zablokowanej tętnicy),
- neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, pancytopenia, zmniejszenie produkcji komórek krwi,
- wysoka gorączka i znaczne zmniejszenie liczby granulocytów we krwi krążącej,
- łzawienie,
- niewyraźne widzenie,
- zaburzenia ruchu gałek ocznych,
- zapalenie nerwu wzrokowego (zaburzenia widzenia, które cechują się zapaleniem nerwu wzrokowego),
- zapalenie lub zaczerwienienie białkówki oka oraz spodniej części powieki,
- zapalenie jamy ustnej i przewodu pokarmowego,
- zapalenie błon śluzowych gardła,
- zapalenie odbytnicy i odbytu,
- utrata apetytu,
- wodnista biegunka,
- nudności,
- wymioty,
- utrata włosów,
- zespół dłoniowo-podeszwowý – toksyczna reakcja skóry,
- opóźnione gojenie się ran,
- krwawienie z nosa,
- zmęczenie,
- ogólne osłabienie,
- brak energii.

Miejscowe zastosowanie roztworów lub kremów zawierających 1 ÷ 5% fluorouracylu powodowało:

podrażnienie, zapalenie i reakcje alergiczne skóry. W przypadku kontaktu kremu z oczami obserwowano ich podrażnienie (Hospira Inc. SDS 2009).

U pacjentów, którym aplikowano fluorouracyl na skórę (preparat Efudix 50 mg/g), do najczęściej występujących skutków ubocznych należały (*Mylan* 2018):

- zmiany na skórze i w tkance podskórnej: zapalne lub alergiczne (zaczerwienienie i obrzęk zdrowej skóry), pieczenie, swędzenie, bolesność skóry, śczenie się wydzieliny, wysypka skórna, ciemne zabarwienie skóry, złuszczenie naskórka (ekspozycja na działanie promieni słonecznych lub ultrafioletowych może nasilić podrażnienie skóry),
- zaburzenia układu immunologicznego: reakcje nadwrażliwości (w tym nadwrażliwości późnej),
- podwyższona leukocytoza,
- łzawienie,
- zaburzenia hematologiczne związane z toksycznością ogólnoustrojową,
- pancytopenia, neutropenia, trombocytopenia, zaburzenia żołądkowo-jelitowe: biegunka, wymioty, ból brzucha, zapalenie jamy ustnej (związane z toksycznością ogólnoustrojową leku).

Chemioterapia dożylna lub doustna stopniowo zastępowana jest innymi metodami terapii, które nie powodują aż tylu skutków ubocznych i nie uszkadzają zdrowych komórek ciała. Od kilku lat są podejmowane próby zastosowania nebulizatorów z fluorouracylem do miejscowego leczenia raka płuc. Ta forma leczenia daje szansę na osiągnięcie stężenia cytotoxycznego w obszarze zajęтым nowotworem, przy jednoczesnym zmniejszeniu działań niepożądanych u pacjenta. Z kolei aerozol leku może stanowić większe zagrożenie dla personelu medycznego, zajmującego się pacjentem, niż lek w postaci ciekłej. W literaturze opisano koncepcje wykorzystania nanocząstek jako nośników leków cytostatycznych, w tym fluorouracylu (*Błaszczak-Świątkiewicz* i in. 2013; *Lee* i in. 2015; *Vatanara* i in. 2009; *Zarogoulidis* i in. 2012). Do budowania nanostruktur o charakterze platform dostarczania leków wykorzystano polimery pochodzenia naturalnego lub syntetycznego. Popularnymi nośnikami są micelle o hydrofobowym rdzeniu i hydrofilowej powierzchni oraz liposomy, których wnętrze wypełnia rozpuszczalnik. Wraz z rozwojem wiedzy idea ewoluowała i wzbudziła nadzieję na realizację zamysłu terapii przeciwnowotworowej

selektywnej. Część z opracowanych strategii oczekiwała się klinicznego wdrożenia głównie w Azji i Ameryce, inne pozostają w fazie badań lub projektów. W większości przypadków są to badania przedkliniczne i nie są dostępne wyniki tych prac. Dotychczas fluorouracyl nie został zarejestrowany w Polsce w postaci nebulizatora lub jako lek na nośniku.

Oceniono, że dzienna dawka lecznicza fluorouracylu w aerozolu powinna wynosić 250 mg/5 ml rozpuszczalnika, co odpowiada dawce 2,5 mg/kg mc. Nie obserwowano żadnych skutków układowej toksyczności inhalacyjnej fluorouracylu u pacjenta. Stwierdzono natomiast zapalenie błony śluzowej jamy ustnej oraz zapalenie głośni. Opisano następujące, dostępne w literaturze, opisy przypadków, w których stosowano fluorouracyl w postaci aerozolu:

- 19 pacjentów z rakiem płuca poddano terapii ultradźwiękowo nebulizowanym aerozolem fluorouracylu w dawce 250 mg/5 ml, tj. 2,5 mg/kg mc., wdychanym przez usta. 50% cząstek o średnicy $1 \div 5 \mu\text{m}$ docierało do obszaru od obwodowego drzewa oskrzelowego do poziomu pęcherzyków płucnych. Nie stwierdzono skutków ubocznych terapii u pacjentów, z wyjątkiem wystąpienia zapalenia głośni. Nie obserwowano żadnych ubocznych skutków ze strony drzewa oskrzelowego, miąższu płuc lub żadnego innego działania układowego. 10 pacjentów spośród nich wyselekcjonowano do dalszej terapii przeciwnowotworowej, otrzymywali oni fluorouracyl (250 mg/5 ml/na wialkę) w bisolvonie (1 \div 2 ml) waporyzowany w nebulizerze supersonicznym. Aerozol wdychano ustami przez 10 \div 15 min, 2 razy dziennie, 2 \div 3 dni/tydzień. Standardowa dawka fluorouracylu wynosiła 250 mg/dzień. Po każdej aplikacji badani płukali jamę ustną wodą, aby usunąć nadmiar fluorouracylu z jamy ustnej. Aplikacja odbywała się w dobrze wentylowanym pomieszczeniu. Również w przypadku tych pacjentów nie stwierdzono klinicznie skutków ubocznych terapii (Tatsumura i in. 1993; Tatsumura i in. 1983).
- 48-letniej kobiecie chorej na raka płuca fluorouracyl podawano w nebulizatorze w dawce 500 mg w 2 ml rozpuszczalnika (chlorowodorku bromheksydyny) w ciągu 20 min. Terapię kontynuowano przez 5 dni: 500 mg/dzień 1. dnia; 250 mg/dzień od 2. do 5. dnia, a następnie zastosowano 8 podobnych cykli leczenia inhalacyjnego. Fluorouracyl użyto w łącznej dawce 14 g. Nie opisano

żadnych skutków układowej toksyczności inhalacyjnej fluorouracylu u pacjenta. Stwierdzono zapalenie błony śluzowej jamy ustnej. Zastosowano nebulizator ultradźwiękowy, średnica mediany generowanych cząstek wynosiła 2,8 mikrona. Nebulizatory ultradźwiękowe dostarczają około 8 razy więcej leku do dolnego odcinka dróg oddechowych w porównaniu z nebulizatorami strumieniowymi, generującymi cząstki o średnicy 6 mikrometrów (Fernandes, Ramkumar 1999).

Działanie ostre i przedłużone

W literaturze odnotowano przypadki zgonów pacjentów leczonych doustnie fluorouracylem w dawce, którą oszacowano jako 20 \div 25 mg/kg mc. Według danych HSDB (2017) zanotowano zgon 33 pacjentów, u których nie zastosowano leczenia odtruwającego trioctanem urydyny. Spośród pacjentów, którzy zmarli, 29 otrzymywało dawki w zakresie 1 000 \div 27 200 mg fluorouracylu/pacjenta.

Według Jacobs i in. (1971) wśród 430 pacjentów onkologicznych odnotowano 8 przypadków zgonów po podaniu dożylnym fluorouracylu.

Działanie przewlekłe

Nie opisano skutków przewlekłego narażenia na fluorouracyl.

Narażenie zawodowe

W kartach charakterystyki fluorouracylu jego producenci wskazują na możliwość wystąpienia następujących skutków zdrowotnych u pracowników:

- działanie ogólnoustrojowe po długotrwałym narażeniu drogą oddechową i przez skórę, jak zahamowanie czynności szpiku kostnego prowadzące do anemii, oraz działanie kardi toksyczne manifestujące się zmianami w EKG (Apollo Scientific SDS 2012; Hazardous Substances Fact Sheet 1999), a także spłykanie oddechu, pieczenie w gardle, drgawki, utrata przytomności (Apollo Scientific SDS 2012; Sigma-Aldrich SDS 2014),
- powodowanie podrażnień: skóry, oczu i błon śluzowych, przejawiające się: zaczerwienieniem, przebarwieniem, łzawieniem, wysypkami skórnymi, łysieniem oraz podrażnieniem dróg oddechowych przez pył lub aerozol fluorouracylu (Alfa Aesar SDS 2009; Apollo

Scientific SDS 2012; bioWORLD SDS 2006; Hazardous Substances Fact Sheet 1999; Sagent... 2016),

- nudności, wymioty, biegunka, bóle brzucha (Hazardous Substances Fact Sheet 1999),
- wypadanie włosów, zmiany na paznokciach, zmiana koloru skóry w wyniku przewlekłego narażenia (Hazardous Substances Fact Sheet 1999; Sagent... 2016),
- uczulenie na światło (Sigma-Aldrich SDS 2014),
- uszkodzenie: nerek, wątroby, serca, a także działanie na układ endokrywny i krew w wyniku przewlekłego narażenia drogą pokarmową (Alfa Aesar SDS 2009).

Substancja wchłania się przez skórę i drogi oddechowe (Hazardous Substances Fact Sheet 1999).

W kilku badaniach stwierdzono, że u pracowników personelu medycznego, u których wykryto w moczu metabolit 5-fluorouracylu, tj. α -fluoro- β -alaninę, obserwowano skutki działania kardiotosycznego obejmujące wzrost ciśnienia krwi, a także arytmie i kardiomiopatię. W piśmiennictwie nie znaleziono danych pozwalających na uzyskanie zależności dawka-odpowiedź (Connor i in. 2010; Lamberti i in. 2014a; 2014b; Schimmel i in. 2004).

U 63 pracowników personelu medycznego narażonych na cytostatyki zidentyfikowano fluorouracyl w moczu w 3/63 próbek. Nie obserwowano uszkodzeń genetycznych w teście kometowym u badanych pracowników (Connor i in. 2010).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra i przedłużona

Mediany dawek śmiertelnych fluorouracylu dla zwierząt doświadczalnych zestawiono w tabeli 3.

Nieliczne obserwacje skutków narażenia gryzoni na fluorouracyl są dostępne po podaniu drogą dożylną, dootrzewnową i podskórną.

U myszy otrzymujących fluorouracyl podskórną lub dootrzewnowo w dawkach śmiertelnych padnięcie następowało w ciągu 2 tygodni od pierwszego narażenia, po takich symptomach, jak: zmniejszenie masy ciała, biegunka, krwawienia z odbytu, śpiączka i drgawki (Houghton i in. 1979; Johnson i in. 1976). W innych badaniach, u myszy, po podaniu fluorouracylu dootrzewnowo obserwowano: uszkodzenia w jelitach, charakteryzujące się atrofią nabłonka proporcjonalnie do stosowanej dawki, erytropenię szpiku kostnego i granulocytopenię. U zwierząt wystąpiła również atrofia limfatyczna w śledzionie i węzłach chłonnych oraz małopłytkowość (Harrison i in. 1978).

Zahamowanie czynności szpiku kostnego stwierdzono w badaniach laboratoryjnych u myszy narażonych jednorazowo dożylnie lub dootrzewnowo na fluorouracyl w dawce 150 mg/kg mc. (Kojima, Tsuboi 1992; Radley, Scurfield 1979). Uszkodzenia szpiku kostnego obserwowano również u myszy po podaniu podskórnym w dawce LD₁₀, tj. 50 mg/kg mc./dzień przez 5 dni (Johnson i in. 1976).

Czterem myszom Swiss z guzami jamy brzusznej podawano dootrzewnowo fluorouracyl w dawce 40 mg/kg mc./dzień przez 5 dni. Po zakończeniu narażenia obserwowano: znaczne zmniejszenie

liczby leukocytów (z 10 300/mm³ do 3 600/mm³), małopłytkowość (zmniejszenie z 420 000/mm³ do 200 000/mm³) i zmniejszenie stężenia hemoglobiny (z 15,5 g/100 ml do 9,3 g/100 ml) we krwi obwodowej, krwotoki w szpiku kostnym oraz powiększenie niedojrzałych komórek szpiku kostnego, pobranego po zakończeniu narażenia. W badaniu histochemicznym wykazano zmniejszenie stężenia kwasu dezoksyrybonukleinowego w szpiku kostnym, podczas gdy stężenie kwasu rybonukleinowego i protein w szpiku kostnym było na takim samym poziomie, jak u myszy z grupy kontrolnej. Morfologicznie zmiany degeneracyjne szpiku obejmowały takie oznaki śmierci komórkowej, jak: powiększenie jądra, zmniejszenie natężenia zabarwienia materiału chromatyny jądra oraz wakuolizację. W szpiku kostnym pobranym z: mostka, kręgosłupa, miednicy i kości udowej stwierdzono zmniejszoną liczbę komórek, w stosunku 4:1 w porównaniu z nienarażonymi myszami (Lindner i in. 1960). Podobne wyniki badania uzyskano u zdrowych myszy i szczurów, bez guza w jamie brzusznej. Podawanie fluorouracylu w dawce 30 ÷ 40 mg/kg mc./dzień przez 6 dni powodowało: leukocytozę, zmniejszenie liczby limfocytów, erytrocytów i płytek krwi obwodowej (Bollag 1957).

Według Wong i Benson (1957) optymalna dawka dożylna fluorouracylu hamująca rozwój guza u myszy wynosiła 25 mg/kg/mc. W dawce tej u myszy nie obserwowano leukopenii. Z kolei dawka 100 mg/kg mc. była śmiertelna dla narażonych zwierząt (6/6). Zmiany histopatologiczne obejmowały krwotoki do płuc i jelit oraz zahamowanie czynności szpiku kostnego.

Tabela 3.
Mediany dawek śmiertelnych fluorouracylu dla zwierząt doświadczalnych

Gatunek	Droga podania	LD ₅₀	Piśmiennictwo
Szczur	dożołądkowo	230 mg/kg mc.	Sigma-Aldrich SDS 2014; Cayman Chemical Company SDS 2013
Mysz Albino	dożołądkowo	189 mg/kg mc.	Heidelberger i in. 1958
Mysz	dożołądkowo	500 mg/kg mc.	Snavely i in. 2010
Mysz	dożołądkowo	115 mg/kg mc.	Cayman Chemical Company SDS 2013; USP... 2013; Lewis 2004
Królik	dożołądkowo	18,9 mg/kg mc.	Cayman Chemical Company SDS 2013; USP... 2013
Pies	dożołądkowo	30 mg/kg mc.	USP... 2013; Lewis 2004
Pies	dożołądkowo	20 mg/kg mc. – najmniejsza dawka śmiertelna	Snavely i in. 2010
Pies, kot	dożołądkowo	100 mg/kg mc.	Snavely i in. 2010
Mysz Albino	dożylnie	> 250 mg/kg mc.	Heidelberger i in. 1958
Mysz	dożylnie	81 mg/kg mc.	Pfizer SDS 2012
Szczur CDF, samice	dożylnie	320 mg/kg mc./72 h	Danhauser, Rustum 1979
Szczur CDF samice	dożylnie	450 mg/kg mc./72 h LD ₁₀₀	Danhauser, Rustum 1979
Szczur CDF, samice	dożylnie	520 mg/kg mc./36 h	Danhauser, Rustum 1979
Szczur CDF, samice	dożylnie	700 mg/kg mc./36 h – LD ₉₅	Danhauser, Rustum 1979
Mysz Albino	dootrzewnowo	188 mg/kg mc.	Heidelberger i in. 1958
Mysz CBA/J, samce	dootrzewnowo	260 mg/kg mc.	Houghton i in. 1979
Mysz BDF1, samce	dootrzewnowo	200 mg/kg mc./1. dzień – LD ₁₀ 162 mg/kg mc./2. dzień – LD ₁₀ 61 mg/kg mc./3. dzień – LD ₁₀ 39 mg/kg mc./4. dzień – LD ₁₀	Harrison i in. 1978
Szczur	podskórnice	217 mg/kg mc.	Cayman Chemical Company SDS 2013; USP... 2013;
Mysz Albino	podskórnice	233 mg/kg mc.	Heidelberger i in. 1958
Mysz B6D2F1, samce	podskórnice, 2 dawki w odstępie 4-dniowym	115 ÷ 370 mg/kg mc.	Johnson i in. 1976

Podobnie Heidelberger i in. (1958) ocenili, że maksymalna dawka fluorouracylu, określona jako bezpieczna, po podaniu raz dziennie przez 10 kolejnych dni myszom Albino podskórnice, dootrzewnowo lub dożołądkowo, wynosiła 25 mg/kg mc. Przy tej dawce u nielicznych zwierząt obserwowano zmniejszenie masy ciała. W przypadku podawania myszom paszy zawierającej 0,02% fluorouracylu (50 mg/kg mc.) nie stwierdzono ubocznych skutków narażenia z wyjątkiem nieznacznego zmniejszenia masy ciała w przypadku podawania dłużej niż 16 ÷ 20 dni. Szczury Albino tolerowały dzienną podskórną iniekcję fluorouracylu w dawce 20 ÷ 25 mg/kg mc. przez 14 kolejnych dni (Heidelberger i in. 1958).

U szczurów po podaniu dożylnym dawki śmiertelnej fluorouracylu powodowały: zwyrodnienie nerek, martwicę wątroby, śledziony oraz krwotoki do nadnerczy i węzłów chłonnych, a także zapalenie mięśnia sercowego z obrzękiem serca. W jednorazowej dawce 150 mg/kg mc. nie obserwowano działania toksycznego z wyjątkiem 10-procentowego zmniejszenia masy ciała (Danhauser, Rustum 1979).

W przypadku myszy odporność komórkowa i humoralna ulegała depresji po podaniu fluorouracylu (Berenbaum 1979; Hršak, Pavicic 1974; Johnson i in. 1976; Scherf, Schmähl 1975). Lek działał immunosupresyjnie w dawkach poniżej LD₅₀ (Berenbaum 1979).

U psów i kotów obserwowano działanie neurotoksyczne fluorouracylu po podaniu na skórę. Neurotoksyczność związana była z weterynaryjnym zastosowaniem fluorouracylu w małych dawkach w leczeniu nowotworów u tych zwierząt. Z tego powodu przeciwwskazano stosowanie fluorouracylu w praktyce weterynaryjnej do leczenia nowotworów skóry, szczególnie u kotów (Benaryeh 2017; Henness i in. 1977; McEwen 1996; Morrison 1998; Withrow, Theilen 1987). U leczonego kota rozwinęła się ślepotą, wystąpiły drgawki i nadwrażliwość. W mózgu stwierdzono ogniska malacji i martwicę (Harvey i in. 1977). Podobne wyniki uzyskali Henness i in. (1977) – u 3 kotów wystąpiły: hiperestezja (nadmierne wzmożone odczuwanie, łączące w sobie objawy behawioralne, dermatologiczne i neurologiczne) oraz napady drgawek 3 h po trzecim wstrzyknięciu dożylnym fluorouracylu w dawce 100 mg/m². Po wstrzyknięciu fluorouracylu jednorazowo w dawce 100 mg/m² wszystkie koty przeżyły bez wyraźnych skutków ubocznych, z wyjątkiem przejściowej małopłytkowości. U 5/13 leczonych psów objawy obejmowały: nadwrażliwość, nerwowość, drżenie mięśni i niezdolność ruchową wkrótce po leczeniu.

Fluorouracyl w toksycznych dawkach dożołądkowych powodował: niedotlenienie, ataksję, napady padaczkowe i padnięcie psów (Dorman i in. 1990; Hammer i in. 1994; Harvey i in. 1977;). Opisano szereg następujących przypadków omyłkowego zatrucia psów fluorouracylem po spożyciu związku w kremie, który był używany jako lek przez ich właścicieli:

- Dorman i in. (1990) analizował 26 przypadków omyłkowego zatrucia psów fluorouracylem na podstawie danych *Illinois Animal Poison Center* zebranych w latach 1987-1988. Stwierdzono, że żaden pies nie przeżył dawki większej niż 43 mg/kg mc. *per os*. Połknięcie związku w dawce 20 mg/kg mc. jest uważane za toksyczne, powodujące objawy kliniczne: napady padaczkowe, wymioty (z krwią i bez krwi), drgawki, biegunkę (z krwią i bez krwi), ataksję i depresję, padnięcie. Objawy kliniczne rozwijają się w ciągu godziny, a padnięcie występuje pomiędzy 6. a 16. godziną po narażeniu.
- Snavely (2010) opisał przypadek omyłkowego zatrucia psa o masie ciała 2 kg, rasy Yorkshire Terrier, po spożyciu fluorouracylu w postaci 5-procentowego kremu (około 0,8 g). Pies wymiotował, zapadł w śpiączkę i padł kilka godzin później.
- Roczny pies rasy German Shepherd spożył 10 g kremu zawierającego 5% fluorouracylu.

U psa wystąpiły silne drgawki. Po leczeniu fenobarbitalem, benzodiazepinami, ketaminą i propofolem pies wyzdrowiał po 6 dniach. W wyniku obserwacji 9-miesięcznej nie wykazano zmian neurologicznych (Friedenberg i in. 2013).

- Pies labrador w wieku 1 roku, o masie ciała 28 kg, przypadkowo spożył fluorouracyl w postaci 5-procentowego kremu. U psa wystąpiły: ataki epileptyczne, zmiany wrzodowe w jamie ustnej, wymioty, zapalenie błony śluzowej żołądka i jelit. Obliczone spożycie wynosiło 46 mg/kg mc. Pies dobrze zareagował na intensywną terapię (Roberts, Powell 2001).

Sayre i in. (2012) podsumowali dane literaturowe dotyczące toksyczności fluorouracylu u psów po przypadkowym narażeniu. Toksyczność fluorouracylu u psów manifestuje się głównie w układach: nerwowym, żołądkowo-jelitowym, oddechowym i krwiotwórczym. Wśród głównych objawów zatrucia wymienia się: napady padaczkowe i poważne objawy ze strony przewodu pokarmowego oraz, w miarę postępu choroby, zahamowanie czynności szpiku kostnego i powikłania płucne. Rokowanie oceniano zwykle jako złe. Minimalna dawka toksyczna wynosiła około 5 mg/kg mc., a dawki ≥ 40 mg/kg mc. były jednoznacznie śmiertelne.

Grupy po 6 królików otrzymywały dożylnie fluorouracyl jednorazowo w dawce 50 mg/kg mc. lub w 4 dawkach po 15 mg/kg mc., w 7-dniowych odstępach. W badaniach makroskopowych i mikroskopowych serc zwierząt oraz w badaniach metodą wykrywania zjawiska apoptozy TUNEL (*Tdtmediated deoxyUridine triphosphate-biotin/digoxigenin Nick End-Labeling*), opartą na fragmentacji DNA, wykazano u wszystkich zwierząt: rozległe krwotoki, zawał mięśnia sercowego i skurcze bliższych tętnic wieńcowych po dawce pojedynczej 50 mg/kg mc. Natomiast w przypadku powtarzanego narażenia na dawkę 15 mg/kg mc. stwierdzono: przerost lewej komory serca, ogniska martwicy mięśnia sercowego, pogrubienie tętnic, apoptozę komórek mięśnia sercowego oraz w śródbrzońku dystalnych tętnic wieńcowych (Tsibirisi i in. 2006).

Nie obserwowano żadnego wyraźnego skutku po zastosowaniu miejscowym 0,5 mg fluorouracylu przez 14 dni na skórę syryjskiego chomika. Podobna aplikacja do kieszonki policzka powodowała: rumień, martwicę i owrzodzenie błony śluzowej (Cherrick, Weissman 1974).

Wattenberg i in. (2004) opisali skutki narażenia chomików syryjskich na fluorouracyl przez nos. Samce chomika (6/grupę) narażano na nebulizowany ultrasonicznie aerozol ($d = 2,5 \mu\text{m}$) fluorouracylu przez 1 min, 3 razy/tydz., przez 5 tygodni, wg schematu:

- 1 – grupa kontrolna,
- 2 – grupa otrzymująca rozpuszczalnik,
- 3 – grupa otrzymująca fluorouracyl w dawce 1,45 mg/kg mc.,
- 4 – grupa otrzymująca fluorouracyl w dawce 2,08 mg/kg mc.

Aerozol fluorouracylu nie powodował zmian makroskopowych i mikroskopowych badanych na-

ządów: jamy ustnej, skóry, jelita cienkiego i jelita grubego oraz istotnych zmian liczby leukocytów (WBC $\cdot 1000$), które wynosiły odpowiednio w grupach 2, 3 i 4: 7,1; 6,6 i 7,5. Nie obserwowano także zmian w dynamice masy ciała, która była porównywalna do masy zwierząt w grupie kontrolnej (Wattenberg i in. 2004).

Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

Nie znaleziono w dostępnym piśmiennictwie danych dotyczących toksyczności podprzewlekłej i przewlekłej fluorouracylu.

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie mutagenne i genotoksyczne

Zgodnie z nieopublikowanymi wynikami badań producenta leku Efudex fluorouracyl powoduje mutacje w komórkach ludzkich i zwierzęcych w postaci uszkodzenia DNA, nieplanowej syntezy DNA i zahamowania DNA. Dane dotyczące uszkodzeń chromosomów powodowanych przez fluorouracyl, choć są ograniczone, mogą świadczyć o tym, że lek ma potencjał klastogenny. W analizie cytogenetycznej wykazywano wzrost częstości aberracji chromosomowych i wymiany chromatyd siostrzanych w komórkach ludzkich i zwierzęcych oraz w mikroorganizmach (Prod Info 2005; Roberts, Powell 2001).

Nieliczne dostępne dane eksperymentalne dotyczące mutagenności fluorouracylu nie są jednoznaczne.

Ludzie

Na podstawie wyników przeprowadzonej u 27 pielęgniarek narażonych zawodowo na fluorouracyl w dwóch portugalskich szpitalach oceny ryzyka działania genotoksycznego przy zastosowaniu testu mikrojądrowego wykazano, że średnia częstość występowania mikrojąder w hodowlach limfocytów krwi obwodowej była istotnie większa u osób narażonych w porównaniu z grupą kontrolną (111 osób). Stwierdzono, że istnieje potencjalne działanie genotoksyczne związane z narażeniem zawodowym na fluorouracyl u pielęgniarek onkologicznych (Ladeira i in. 2014).

Z kolei u 63 pracowników personelu medycznego, narażonych na fluorouracyl w 3 uniwersyteckich ośrodkach onkologicznych USA, nie obserwowano uszkodzeń genetycznych w teście kometowym.

U 3/63 badanych pracowników zidentyfikowano fluorouracyl w próbkach moczu (Connor i in. 2010).

U pacjentów fluorouracyl nie wywoływał aberracji chromosomowych ani nie powodował wzrostu częstości wymian chromatyd siostrzanych w limfocytach krwi obwodowej (IARC 1987; Musilová i in. 1979; Sessink i in. 1994). W jednym badaniu obserwowano, że u 3/4 pacjentów z guzami litymi, którzy otrzymywali tylko fluorouracyl w skumulowanej dawce $0,24 \div 1,0 \text{ g}$, nastąpił niewielki wzrost liczbowych i strukturalnych aberracji chromosomowych w limfocytach krwi obwodowej (Bridge, Melamed 1972).

Zwierzęta

Wyniki badań nad mutacjami u bakterii były niejednoznaczne. Fluorouracyl wywoływał mutacje w komórkach *Salmonella* Typhimurium szczepów: TA 1535, TA 1537, TA 1568 i *Saccharomyces cerevisiae*, natomiast nie powodował mutacji u *Salmonella* Typhimurium szczepów: TA 92, TA 98 i TA 100 (Seino i in. 1978). W badaniach NTP nie wykazano działania mutagennego fluorouracylu w teście preinkubacji mikrosomów w dawkach: 0,03; 0,1; 0,3 lub $1,0 \mu\text{g}/\text{płytkę}$ u *Salmonella* Typhimurium szczepów: TA98, TA100, TA1535, TA1537 z zastosowaniem i bez zastosowania systemu aktywacji metabolicznej Aroclor S9 z wątroby chomika i szczura. Największe stężenie nieefektywne wynosiło $1,0 \mu\text{g}/\text{płytkę}$ (Zeiger i in. 1987).

Fluorouracyl indukował mikrojądra, ale nie indukował specyficznych mutacji genowych lokowanych u myszy w badaniach przeprowadzonych w warunkach *in vivo*. Dodatni wynik uzyskano w teście mikrojądrowym na komórkach szpiku kostnego myszy. Pęknięcia chromosomów występowały w fibro-

blastach chomika w warunkach *in vitro* (Seino i in. 1978). W hodowli chińskich chomików fluorouracyl wywoływał: aneuploidię, aberracje chromosomowe i wymianę chromatyd siostrzanych (IARC 1987). W teście mikrojądrowym na retikulocytach szczurów, samców Fischer 344 i CrI:CD(SD) fluorouracyl powodował istotny wzrost częstości występowania mikrojąder $1,57 \pm 0,27\% / 2\ 000$ RET (retikulocytów) w dawce 40 mg/kg mc. oraz $0,94 \pm 0,26\% / 2000$ RET (retikulocytów) w dawce 20 mg/kg mc. Fluorouracyl nie powodował tego skutku w dawce 20 lub 40 mg/kg mc. w hepatocytach szczura (Suzuki i in. 2009).

W teście mutacji i rekombinacji u *Drosophila* narażonych jednorazowo na fluorouracyl o stężeniu 5 mM/6 h uzyskano wynik dodatni. W badaniu długotrwałym stężenie 0,1 mM było nieefektywne (Graf i in. 1989).

W badaniu cytogenetycznym za pomocą testu mikrojądrowego na komórkach wątroby płodów myszy wykazano największą częstość występowania mikrojąder erytrocytów polichromatycznych w tkance wątroby płodu (13,6%) po jednorazowym podaniu dootrzewnowym ciężarnym myszom fluorouracylu w 13. dniu ciąży (Nakamura i in. 1993).

W badaniu przeprowadzonym w warunkach *in vitro* fluorouracyl indukował transformacje onkogenów w fibroblastach embrionów myszy (Jones i in. 1976; McEvoy 2007).

Działanie rakotwórcze

Działanie rakotwórcze na ludzi

Nie stwierdzono zwiększonego ryzyka wystąpienia drugiego nowotworu wśród 276 chorych na raka jelita grubego z randomizacją do terapii adiuwantowej fluorouracylem w dawce 20 mg/kg/mc. Oceniono, że narażenie 1 774 osobolat skutkowało 14 nowotworami umiejscowionymi poza jelitem grubym na 15 spodziewanych (IARC 1987).

W dwóch przypadkach donoszono o raku płaskonabłonkowym skóry w wyniku miejscowego zastosowania fluorouracylu do leczenia raka podstawnokomórkowego (Hill 1970; Kurtis, Rosen 1979).

Działanie rakotwórcze na zwierzęta

Działanie fluorouracylu badano po podaniu związku szczurom drogą dożylną oraz dożołądkową. Nie znaleziono dowodów rakotwórczości, ale w badaniach wykazano ograniczenia dotyczące czasu trwania lub dawki.

Nie uzyskano dowodów działania rakotwórczego fluorouracylu w badaniu na szczurach Fi-

scher, którym podawano dożołądkowo, sondą substancję przez 5 dni/tydz./52 tygodnie w dawkach: 0,01 mg/szczur/dzień (12 samców), 0,3 mg/szczur/dzień (12 samic), 1 mg/szczur/dzień (15 samców i 15 samic) lub 3 mg/szczur/dzień (3 samce i 3 samice). Okres obserwacji wynosił 18 miesięcy. Oceniono, że eksperyment miał takie ograniczenia, jak: mała liczebność grup, stosowanie bardzo małych dawek, zbyt krótki czas trwania eksperymentu. Nie dokonano również oceny histopatologicznej (Hadidian i in. 1968).

Nie uzyskano dowodów działania rakotwórczego fluorouracylu u 46 szczurów, samców, po podaniu dożylnym w dawce 33 mg/kg mc. ($7\% LD_{50}$)/1 raz/tydz./52 tygodnie. Obserwację prowadzono przez okres całego życia. Grupę kontrolną stanowiło 89 zwierząt (Schmahl, Osswald 1970).

Eksperci IARC (1987) ocenili, że brak jest dowodów na działanie rakotwórcze fluorouracylu u ludzi i zwierząt i zaliczyli związek do grupy 3.

Działanie na rozrodczość, działanie embriotoksyczne i teratogenne

Dostępne dane są niewystarczające do oceny teratogenności tego leku u kobiet. Informacje dotyczące stosowania fluorouracylu w czasie ciąży u kobiet są ograniczone do kilku doniesień. Stwierdzono wady rozwojowe u płodów kobiet poddanych aborcji, po narażeniu matek w ciąży na fluorouracyl w pierwszym trymestrze.

Connor i in. (2014) przeprowadzili analizę 18 recenzowanych publikacji dotyczących wpływu na reprodukcję narażenia zawodowego pracowników opieki zdrowotnej na cytostatyki, w tym fluorouracyl. Stwierdzono, że narażenie zawodowe na leki przeciwnowotworowe zwiększa ryzyko zarówno wad wrodzonych, jak i poronień. Oceniono, że ryzyko wystąpienia niekorzystnego wpływu na rozrodczość u pracowników opieki zdrowotnej z przewlekłym, niskim poziomem narażenia zawodowego na cytostatyki było zwiększone.

Fluorouracyl może wywoływać działanie embriotoksyczne i teratogenne na zwierzęta oraz niekorzystnie wpływać na rozrodczość. U małp i szczurów obserwowano śmiertelność embrionów w dawkach nietoksycznych dla matki.

Ludzie

Działanie teratogenne na ludzi

Istnieją doniesienia na temat przypadków występowania takich wad urodzeniowych, jak: dysplazja kości,

hipoplazja narządów klatki piersiowej i jamy brzusznej u dzieci, których matki były leczone fluorouracyłem w pierwszym trymestrze ciąży (Perry 2008).

Kobiecie ciężarnej w wieku 41 lat, ze zdiagnozowanym rakiem jelita grubego, podawano dożylnie fluorouracyl w dawce 600 mg 5 razy/tydz. od 11. do 12. tygodnia ciąży. W wyniku aborcji terapeutycznej w 16. tygodniu uzyskano płód męski o wadze 465 g, z wieloma wadami rozwojowymi, do których należały: aplazja kości promieniowej, brak kciuków i paluchów u nóg, hipoplazja aorty, płuc, grasicy, niewykszałcenie przelyku, części dwunastnicy, moczowodów, imperforacja odbytu, pęcherza moczowego i odbytnicy oraz dysplazja nerek (Stephens i in. 1980).

U noworodków, których matki otrzymywały w ciągu drugiego i trzeciego trymestru ciąży fluorouracyl w ilości 7,5 g, obserwowano przemijającą toksyczność, charakteryzującą się łagodną niewydolnością oddechową i zapaleniem trzustki (Stadler, Knowles 1971).

Zwierzęta

Działanie embriotoksyczne na zwierzęta

Z badań przeprowadzonych na ciężarnych samicach szczurów wynika, że lek przenikał przez łożysko i w dawkach tolerowanych przez matki wywoływał u szczurów działanie embriotoksyczne wyrażone zwiększeniem liczby resorpcji płodów. Wartość LD_{50} fluorouracylu dla płodu wynosiła 50 mg/kg mc., podczas gdy wartość LD_{50} dla matki – 230 mg/kg mc. U małp, w dawkach większych niż 40 mg/kg mc., fluorouracyl powodował całkowitą śmiertelność embrionów (Chat, Murphy 1968; McEvoy 2007). Nie wykazano działania embriotoksycznego na płody dwóch małp rezus, ocenianych w 100. dniu ciąży, którym wstrzyknięto fluorouracyl w dawkach 20 lub 40 mg/kg mc. w 20. dniu ciąży. Kiedy małpy narażano przez dwa kolejne dni ciąży (tj. w dniach 20. i 21. lub 23. i 24.) w dawce 20 mg/kg mc., nastąpiła resorpcja jednego płodu, natomiast drugi miał niską masę urodzeniową, tj. 94 g vs. 183 g w grupie kontrolnej. Przy dawkach większych niż 40 mg/kg mc., aplikowanych 8 małpom pomiędzy 17. a 27. rokiem życia, nastąpiło poronienie pomiędzy 5. a 39. dniem po narażeniu (Wilson 1971).

Fluorouracyl podany domięśniowo złotym chomikom syryjskim w dawce 4,5 mg/zwierzę w 8. lub 9. dniu ciąży bądź w dawce 8 mg/zwierzę, podany w 10. dniu ciąży, był śmiertelny dla wszystkich płodów. Wzrost płodów narażonych matek opóźnił się w porównaniu z grupą kontrolną (Shah, MacKay 1978).

Działanie na rozrodczość u zwierząt

Po podaniu fluorouracylu w dawce 125 lub 250 mg/kg mc. szczurom obserwowano aberracje chromosomowe i zmiany w chromosomach spermatogonii, powodujące przejściową niepłodność. Po podaniu dootrzewnowym fluorouracylu podczas fazy preowulacyjnej oogenezy samicom szczura bądź myszy w dawkach 25 lub 50 mg/kg mc./tydz., przez 3 tygodnie, znacząco zmniejszył się odsetek ciężarnych samic i nastąpił wzrost częstości strat przed- i postimplantacyjnych, a także zwiększyła się częstość występowania śmiertelności przedimplantacyjnej i anomalii chromosomowych w zarodkach (McEvoy 2007).

Działanie teratogenne na zwierzęta

U szczurów skutki działania teratogennego fluorouracylu obejmowały: rozszczep podniebienia, mikroftalmię, przepuklinę pępowinową i wady rozwojowe przydatków (Chabner 1982; Wilson 1971).

Dziwięciu ciężarnym samicom szczurów podano jednorazowo fluorouracyl w dawce 30 mg/kg mc. w 12. dniu ciąży. Obserwowano około 5-procentową śmiertelność płodów oraz znaczące zmniejszenie masy ciała ($p < 0,001$). W badaniu makroskopowym u płodów stwierdzono: wady rozwojowe mózgu, mikrocefalię, regresję lub brak płatów węchowych oraz słabsze pofałdowanie powierzchni kory mózgowej (Kumar i in. 2006).

Fluorouracyl podano domięśniowo złotym chomikom syryjskim w dawce $3 \div 9$ mg/zwierzę pomiędzy 9. a 11. dniem ciąży. Płody oceniano w 15. dniu ciąży. Ujawniły się następujące wady rozwojowe: defekty ogona, kończyn i rozszczep podniebienia (Shah, MacKay 1978).

Fluorouracyl wywoływał nieprawidłowości kończyn u płodów myszy ICR-JCL po wstrzyknięciu w pojedynczej dawce 20 lub 30 mg/kg mc. w 11. dniu ciąży (Imagawa i in. 1979).

Fluorouracyl wpływał na gametogenezę. W badaniu na królikach, po podaniu dożylnym fluorouracylu w dawce jednorazowej 25 mg/kg mc. lub w dawce 5 mg/kg mc., przez 5 dni nie obserwowano wpływu na owulację i implantację, stwierdzono natomiast destrukcję powstałej zygoty (McEvoy 2007).

Fluorouracyl hamował aktywność syntetazy tymidylanowej (TS) u embrionów szczurów w dawkach poniżej 20 mg/kg mc. W dawce tej obserwowano zmniejszenie masy płodu. Częstość występowania wad rozwojowych u płodów wzrastała istotnie przy dawkach > 30 mg/kg mc. Wady obejmowały: dysmorfologię czaszki, faliste żebra, rozszczep podniebienia, małozuchwie oraz wady tylnych łap (Klaassen 2001).

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie i rozmieszczenie

Wchłanianie

Fluorouracyl słabo wchłania się z przewodu pokarmowego, główną drogą terapeutycznego podania jest wlew dożylny, w formie krótkotrwałego wstrzyknięcia lub ciągłego wlewu kroplowego. Po podaniu drogą dożylną lek ulega szybkiej dystrybucji i eliminacji. Okres jego półtrwania ($t_{0,5}$) jest krótki – wynosi $8 \div 20$ min i jest spowodowany intensywnym metabolizmem leku zachodzącym głównie w wątrobie (Dolęgowska i in. 2013). U pacjentów, którym podawano fluorouracyl we wlewie dożylnym, w ciągu 24 h uzyskano stężenie fluorouracylu w osoczu w zakresie $0,5 \div 3,0 \mu\text{M}$ (Gilman i in. 1990). Po 3 h nie stwierdzono obecności fluorouracylu w osoczu (McEvoy 2007).

Fluorouracyl wchłania się przez skórę. U pacjentów leczonych kremem zawierającym fluorouracyl w dawce 50 mg/g występowały skutki uboczne związane z toksycznością ogólnoustrojową, które opisano w rozdziale „Działanie toksyczne na ludzi”, w podrzdziale „Obserwacje kliniczne”.

Fluorouracyl wchłania się z dróg oddechowych po podaniu inhalacyjnym w postaci nebulizowanego aerozolu (patrz: rozdział „Działanie toksyczne na ludzi”).

Rozmieszczenie

Rozmieszczenie fluorouracylu u ludzi jest podobne do tego, które występuje u zwierząt. U chorych na raka występuje większa zmienność absorpcji i degradacji fluorouracylu (MacMilan i in. 1978; Sitar i in. 1977).

Fluorouracyl jest rozmieszczany w: guzach nowotworowych, błonie śluzowej, jelitach, szpiku kostnym i wątrobie. Znakowany izotopowo fluorouracyl był oznaczany także w sercu szczurów i myszy. Pomimo niewielkiej rozpuszczalności w lipidach lek łatwo przechodzi przez barierę krew-mózg i zostaje rozmieszczony w płynie mózgowo-rdzeniowym i tkance mózgowej (Anada i in. 1974; Chaudhuri i in. 1959; Liss, Chadwick 1974; McEvoy 2007; Oishi i in. 1973; Poplack 1984; Shani i in. 1978a; 1978b). W płynie mózgowo-rdzeniowym fluorouracyl osiąga stężenie około $7 \mu\text{M}$ w ciągu 30 min po podaniu dożylnym. Wartości te utrzymują się przez około 3 h i powoli ulegają zmniejszeniu w czasie 9 h (Gilman i in. 1990).

W badaniach dystrybucji fluorouracylu u ludzi i zwierząt wykazywano zazwyczaj większe stężenie

leku lub jego metabolitów w guzie nowotworowym niż w okolicznych tkankach (McEvoy 2007), także po narażeniu inhalacyjnym (Tatsumura i in. 1993).

Grupę 18 nierasowych psów (po 6 w 3 grupach) o masie ciała $15,5 \div 16,5$ kg poddano narkozie ketaminą, fenobarbitalem, następnie zaintubowano, mechanicznie wentylowano ($100 \div 150$ l/min) i suplementowano tlenem (2 l/min). Fluorouracyl w dawce 50 mg/kg mc., nebulizowany ultrasonicznie, podawano przez aparaturę anestetyczną do oddychania 20 razy/min. Próbkę tkanek: tchawicy, oskrzeli i płuc oraz okolicznych węzłów chłonnych, a także innych narządów jamy brzusznej, pobierano do badań w następującym czasie po narażeniu: 1 h (grupa 1), 2 h (grupa 2) i 4 h (grupa 3), aby ocenić skutki terapii inhalacyjnej fluorouracylem. Badanie surowicy przeprowadzano w: 5., 10. i 15. min narażenia oraz w: 5., 15. i 30. min po zakończeniu narażenia, a także co 30 min, do śmierci zwierząt wywołanej chlorkiem potasu. Wysokie stężenie fluorouracylu stwierdzono w ścianie tchawicy i oskrzeli. Stężenie w tkance obwodowej płuc było 10 razy mniejsze niż w tchawicy i oskrzelach. Istotnie większe stężenia fluorouracylu ($5 \div 15$ razy) oznaczono w tkance płucnej zmienionej nowotworowo (Tatsumura i in. 1993), (tabela 4.).

Farmakokinetykę fluorouracylu badano u samców chomików syryjskich po podaniu inhalacyjnym w postaci aerozolu LNP (ang. *lipid-coated nanoparticle*) – nanocząstek powleczonych lipidami o stężeniu 5,08 mg LNP/l powietrza. LNP zawierały 20% (w/w) fluorouracylu, 20% dekstranu i 60% kwasu poliglutaminowego w osłonce. Czas narażenia wynosił 8 min, masa zainhalowanego LNP – 30 mg/kg mc., tj. w przeliczeniu na fluorouracyl – 1,5 mg fluorouracylu/kg mc. Największe początkowe stężenie fluorouracylu, około 100 $\mu\text{g/g}$ tkanki, stwierdzono w krtani i przełyku. W płucach i tchawicy początkowe stężenie fluorouracylu wynosiło 20 $\mu\text{g/g}$. Fluorouracyl wykrywano w tkance krtani i przełyku po 15 h od zakończenia badania (LOD) i stężenie zmniejszało się nieliniowo. Stężenie fluorouracylu w tchawicy i płucach zmniejszało się log liniowo. Depozyt fluorouracylu wynosił $1,38 \pm 0,05\%$ w płucach, $2,51 \pm 0,36\%$ w tchawicy, $13,24 \pm 0,77\%$ w krtani i $7,53 \pm 0,05\%$ w przełyku. W przypadku aplikacji dotchawiczej czystego aerozolu fluorouracylu (MMAD = 1,13 μm ; GSD = 1,81) depozyt był podobny i wynosił w płucach – 3%, w krtanii/tchawicy – 20%, w przełyku – 15%. Poziom fluorouracylu w osoczu, w porównaniu do poziomu w innych tkankach, był relatywnie

1 000 razy mniejszy niż w płucach i tchawicy łącznie oraz 10 000 razy mniejszy niż w krtani (Hitzman i in. 2006).

U gryzoni i małp fluorouracyl przechodził przez łożysko (McEvoy 2007).

Tabela 4.

Rozmieszczenie fluorouracylu w różnych narządach po podaniu psom w dawce 50 mg/kg mc. (Tatsumura i in. 1993)

Narząd	Stężenia fluorouracylu, µg/g		
	po 1 h	po 2 h	po 3 h
Tchawica	5,84±4,5	2,42±3,12	0,18±0,2
Zdrowe oskrzela	0,29±0,22	1,10±1,29	1,06±0,98
Węzły chłonne oskrzelowe	0,13±0,04	0,19±0,08	0,12±0,06
Część obwodowa płuc	0,04±0,01	0,12±0,11	0,047±0,02
Przełyk	0,33±0,42	0,38±0,23	0,21±0,21
Żołądek	0,007±0,002	0,15±0,17	0,04±0,02
Jelito	–	–	–
Jelito cienkie	0,019±0,018	0,12±0,12	–
Jelito grube	0,017±0,008	0,045±0,04	–
Mięsień sercowy	0,012±0,011	0,02±0,02	–
Wątroba	0,041±0,01	0,049±0,028	0,038±0,024
Nerki	–	–	0,036±0,015
Osocze	poziomy fluorouracylu, µg/ml		
	5 min narażenia	10 min narażenia	15 min narażenia
	0,27±0,11	0,30±0,09	0,23±0,13
	30 min po narażeniu	45 min po narażeniu	
0,02±0,02	0,01±0,02		

Metabolizm i wydalanie

Metabolizm

Metabolizm fluorouracylu u ludzi jest podobny do tego, który występuje u zwierząt (Finch i in. 1979). Fluorouracyl szybko metabolizuje się u gryzoni i ludzi. Po redukcji w wątrobie następuje otwarcie heteroaromatycznego pierścienia, co powoduje powstawanie: amoniaku, ditlenku węgla, mocznika, α -fluoro- β -alaniny (FBAL) i fluoru.

Według Wawrockiej-Pawlak (2005) pierwszym etapem metabolizmu fluorouracylu jest jego przekształcenie w 5-fluoro-2'-dezoksyurydynę (fluorouracyl dR), która jest katalizowana przez enzym fosforylaza tymidynową. Następnie, przy udziale kinazy tymidynowej, fluorouracyl dR podlega fosforylacji. W rezultacie powstaje monofosforan 5-fluoro-2'-dezoksyurydiny (5FdUMP), który jest aktywnym metabolitem fluorouracylu. Jednocześnie fluorouracyl podlega metabolizmowi w dwóch innych szlakach biochemicznych. Pierwszym z nich jest przekształcanie fluorouracylu do 5-FdUMP poprzez powstawanie kolejno: 5-fluorourydiny (fluorouracylu R) przy udziale fosforylasy urydynowej, monofosforanu 5-fluorourydiny (fluorouracylu MP), (reakcja katali-

zowana przez kinazę urydynową) oraz dwufosforanu 5-fluorourydiny (fluorouracylu DP). Ten ostatni związek jest bezpośrednim źródłem 5-FdUMP. Drugim dodatkowym szlakiem metabolicznym jest bezpośrednia synteza fluorouracylu MP z fluorouracylem katalizowana przez fosforybozylotransferazę orotanową. Fluorouracyl MP jest źródłem nie tylko fluorouracylu DP (i w konsekwencji – 5-FdUMP), lecz także stanowi substrat do produkcji trifosforanu 5-fluorourydiny (fluorouracylu TP). Również 5-FdUMP może być metabolizowany do trifosforanu 5-fluoro-2'-dezoksyurydiny (5-FdUTP).

Dołęgowska i in. (2013) zaproponowali następujący przebieg szlaku metabolicznego fluorouracylu: Fluorouracyl jest metabolizowany w dwóch szlakach – anabolicznym, na drodze którego powstają aktywne farmakologicznie metabolity, odpowiadające za cytotoksyczne właściwości fluorouracylu oraz katabolicznym, w wyniku którego tworzą się biologicznie nieaktywne metabolity wydalane z moczem lub żółcią. Dehydrogenaza dihydropyrimidynowa (DPD) obecna w wielu narządach i tkankach rozpoczyna kataboliczny proces degradacji. Największą jej aktywność stwierdzono w wątrobie oraz komórkach mononuklearnych krwi obwodowej.

Siła działania przeciwnowotworowego fluorouracylu jest istotnie związana z nasileniem przemian katabolicznych, którym ulega około 80% podanej dawki leku. U chorych, u których zanotowano skrajnie duże stężenia fluorouracylu w surowicy krwi, stwierdzono całkowity lub prawie całkowity brak DPD. Towarzyszyło temu występowanie wielu takich niepożądanych objawów, jak: neutropenia, trombocytopenia, leukopenia, supresja szpiku, zapalenie błony śluzowej przewodu pokarmowego, zaburzenia ruchowe, zmiany skórne i biegunka (Dołęgowska i in. 2013).

Wpływ dawki na farmakokinetykę fluorouracylu badano po podaniu dożylnym związku o stężeniach: 10; 50 lub 100 mg/kg mc. szczurom, samcom Sprague-Dawley. Sześć szczurów badano po podaniu związku w każdej z dawek. Uzyskano nieliniową eliminację fluorouracylu u szczurów. Klirens całkowity układowy po podaniu 100 mg fluorouracylu/kg mc. był znacząco mniejszy ($1,1 \pm 0,49$ l/h/kg) niż po podaniu dawki 50 mg fluorouracylu/kg mc. ($2,2 \pm 0,72$ l/h/kg) lub 10 mg fluorouracylu/kg mc. ($2,4 \pm 0,67$ l/h/kg). Nie stwierdzono istotnej różnicy w klirensie nerkowym, który wynosił we wszystkich 3 dawkach około $0,47 \pm 0,26$ l/h/kg. Jednak klirens wydalania innymi drogami niż nerki był znacznie niższy po dawce 100 mg fluorouracylu/kg mc. ($0,77 \pm 0,2$ l/h/kg) niż po podaniu 50 mg fluorouracylu/kg mc. ($1,65 \pm 0,49$ l/h/kg) oraz 10 mg fluorouracylu/kg mc. ($1,87 \pm 0,75$ l/h/kg). Nie było znaczącej różnicy pomiędzy objętością dystrybucji fluorouracylu w organizmie a jego stężeniem obserwowanym w tym samym czasie we krwi ($0,91 \pm 0,36$ l/kg), (Jarugula i in. 1997).

Stwierdzono, że całkowity klirens jest istotnie mniejszy u szczurów i małp niż u ludzi i psów i wynosił odpowiednio: 600; 347; 2 800 i 1 200 ml/min/m². Z kolei oszacowany klirens całkowity dla ludzi wynosi 15 000 ml/min/m² (Collins 1985; Covey, Straw 1983; Ensminger i in. 1978; Kerr i in. 1984).

Wydalanie

Fluorouracyl po podaniu drogą dożylną ulega szybkiej eliminacji (Dołęgowska i in. 2013).

Podstawową drogą eliminacji są drogi oddechowe (około 50% jest wydalane w postaci ditlenku węgla). Drugą drogą są nerki (około 7 do 20% w niezmięnionej postaci, w tym 90% w ciągu pierwszej godziny), (Thomson/Micromedex 2007). Wydalanie

fluorouracylu przez płuca u ludzi oszacowano na 52% i jest ono największe spośród wszystkich gatunków – dla porównania u innych wynosi: 18% u małp, 29% u szczurów i 36% u psów (Collins 1985; Collins i in. 1980; Covey, Straw 1983; Kerr i in. 1984).

U pacjentów leczonych fluorouracylem około 80% związku było wydalane z moczem jako FBAL (α -fluoro- β -alanina), (Sessink i in. 1994). Według innych autorów 60 ÷ 90% podanej dawki wydalano się z moczem jako FBAL w ciągu 24 h (Ndaw i in. 2010).

Monitoring biologiczny

Ndaw i in. (2010) przeprowadzili u pracowników służby zdrowia monitoring biologiczny narażenia na fluorouracyl, oznaczając α -fluoro- β -alaninę (FBAL) w moczu metodą HPLC-MS. Próbkę moczu od 19 pracowników apteki szpitalnej i oddziału onkologii pobierano przez 5 kolejnych dni przed i po zakończeniu zmiany roboczej. W sumie przeanalizowano 121 próbek (64 przed zmianą roboczą i 57 po jej zakończeniu). Łącznie oznaczono mierzalne ilości FBAL w 29% próbek (35 próbek). Stężenia wahały się od LOD-1 μ g/l do 22,7 μ g/l. FBAL oznaczono u 14/19 badanych pracowników, głównie w próbkach pobranych po zakończeniu zmiany roboczej, w tym u 5/6 techników farmacji (stężenia wynosiły 1,17 ÷ 6,06 μ g/l, 15 pozytywnych próbek w ciągu 5 dni) i u 9/13 pielęgniarek onkologicznych (stężenia wynosiły 1,00 ÷ 22,7 μ g/l, 20 pozytywnych próbek w ciągu 5 dni).

Rubino i in. (2006) w podobnym badaniu używali 3 dodatnie wyniki badania próbek moczu wśród 64 próbek pobranych, o stężeniach FBAL: 20; 30 i 1 150 μ g/l, jednak należy podkreślić, że stosowana metoda analityczna była mniej czuła – LOD 20 μ g/l (Rubino i in. 2006).

Connor i in. (2010) zidentyfikowali fluorouracyl w moczu w 3/63 pobranych próbek.

W badaniach narażenia pracowników zakładów farmaceutycznych w Holandii, którzy zajmowali się konfekcjonowaniem i wytwarzaniem fluorouracylu, wykazano, że stężenie α -fluoro- β -alaniny (FBAL) w moczu pracownika przygotowującego naważki wynosiło 50 μ g FBAL/780 ml (tj. 64 μ g/l) moczu wydalanego pomiędzy 10 a 13,75 h po rozpoczęciu wazenia fluorouracylu. We frakcjach moczu kontrolera, operatora i pakującego oznaczano FBAL o stężeniu $< 60 \cdot 10^{-6}$ mg/ml (tj. < 60 μ g/l), (Sessink i in. 1994).

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Mechanizm działania fluorouracylu polega na inhibicji biosyntezy monofosforanu tymidyny (TMP), co prowadzi do zakłócenia replikacji DNA i zahamowania proliferacji komórek nowotworowych (Dołęgowska i in. 2013).

Wspólne działanie metabolitów fluorouracylu powoduje zahamowanie syntezy DNA, zaburza jego stabilność i uszkadza nowo powstające cząsteczki. Stres genotoksyczny, który jest wynikiem działania fluorouracylu, prowadzi do apoptozy komórki. Uszkodzenia DNA są wykrywane przez takie białka, jak ATM, ATR oraz kompleksy białkowe MRN i 9-1-1. Sygnały o uszkodzeniu DNA są przekazywane dalej za pośrednictwem kinaz CHK1 i CHK2 oraz fosfataz CDC25. Enzymy te aktywują mechanizmy apoptozy zależnej od białka p53, jak również inaktywują kinazy zależne od cyklin, co w konsekwencji powoduje zahamowanie cyklu komórkowego, czy też produkcję dużej liczby reaktywnych form tlenowych (Wawrocka-Pawlak 2005).

Przyczyna neurotoksyczności związku jest nieznana, chociaż spekuluje się, że katabolit, α -fluoro- β -alanina, może być dalej rozkładany w układzie nerwowym, tworząc fluorooctan i fluorocytrynian, który jest inhibitorem cyklu Krebsa (Weiss i in. 1974).

Oceniono wpływ fluorouracylu na proliferację kardiocytów szczura H9c2 i komórek ludzkiego gruczołakoraka jelita grubego HT-29 w teście opartym na określeniu aktywności metabolicznej komórek, tj. w teście redukcji soli tetrazolowej MTT w mitochondriach. Fluorouracyl indukował zależne od czasu (24; 48 i 72 h) i dawki hamowanie proliferacji obu linii komórkowych. 50-procentowe hamowanie wzrostu (IC_{50}) osiągnięto w ciągu 72 h, odpowiednio o stężeniu 4 lub 400 μ M dla HT-29 i H9c2. Stwierdzono, że podanie 400 μ M fluorouracylu powodowało apoptozę w 32% komórek H9c2 oraz w około 10% komórek HT-29 (Lamberti i in. 2012).

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

Począwszy od lat 70. XX wieku wykazywano, że pracownicy służby zdrowia byli narażeni na ryzyko wystąpienia szkodliwych skutków narażenia zawodowego na leki przeciwnowotworowe. Są to takie ostre skutki, jak: wysypki skórne, nudności, wypadanie włosów, bóle brzucha, owrzodzenie nosa, reakcje alergiczne, uszkodzenie skóry i oczu, zawroty głowy (Connor i in. 2010; Graeve i in. 2016; Valanis i in. 1993) oraz takie skutki odległe, jak szkodliwe działanie na rozrodczość (Fransman i in. 2007; Lawson i in. 2012) i genotoksyczność (Deniz i in. 2003; Josting i in. 2003; McDiarmid i in. 2010; Rekhadevi i in. 2007; Sherins, DeVita 1973; Skov i in. 1992; Villarini i in. 2011).

Kwestia narażenia pracowników służby zdrowia na mieszaniny leków przeciwnowotworowych została przeanalizowana w publikacji przeglądowej w 2014 r. Analizowano 16 publikacji z Ameryki Północnej i 55 z Europy. Stwierdzono, że mimo stosowania coraz lepszych ochron osobistych pracowników służby zdrowia, zatrudnionych przy pracy z cytostatykami, narażenie to stanowi nadal istotny problem – przede wszystkim narażenie drogą skórą, ale i inhalacyjną, głównie w przypadku pielęgniarek i techników farmaceutycznych (Hon i in. 2014).

U pracowników narażonych na wiele leków przeciwnowotworowych stwierdzono działanie genotoksyczne, głównie na podstawie wyników testu mikrojądrowego (Graeve i in. 2017; Villarini i in. 2016).

Przeanalizowano 24 badania, opublikowane w latach 1988-2015, w których mierzono mikrojądra (MN) w limfocytach krwi obwodowej u pracowników służby zdrowia narażonych zawodowo na leki przeciwnowotworowe. W 15 z 24 badań (62,5%) stwierdzono zwiększenie częstości występowania MN w porównaniu z grupą kontrolną. Częstość występowania MN oszacowana w połączonych badaniach wynosiła 1,67 (95% CI: 1,41 ÷ 1,98), co stanowi potwierdzenie związku pomiędzy narażeniem zawodowym na leki przeciwnowotworowe a skutkami cytogenetycznymi. W 16 z 24 badań (66,6%) do monitorowania skutku biologicznego zastosowano dodatkowo co najmniej jeden inny biomarker genotoksycznych skutków narażenia, np.: częstość wymiany chromatyd siostrzanych (3 badania), występowanie aberracji chromosomowych (6 badań) lub uszkodzeń DNA (test kometowy 7 badań). Istniała dobra korelacja pomiędzy uzyskanymi wynikami innych stosowanych testów genotoksyczności i wynikami testu mikrojądrowego (Villarini i in. 2016).

Wykazano występowanie uszkodzeń cytogenetycznych w limfocytach krwi obwodowej personelu oddziałów onkologicznych: wzrost częstości występowania aberracji chromosomowych (CA) indukowanych w limfocytach krwi obwodowej w fazie G⁰ cyklu komórkowego, w teście mikrojądrowym (MN) i w teście wymiany chromatyd siostrzanych (SCE). Pomiar przeprowadzono u 71 pielęgniarek oddziału onkologii i u 10 pracowników zatrudnionych w aptece przygotowującej leki przeciwnowotworowe. Grupę kontrolną stanowiły 74 pielęgniarki, które nie były narażone na działanie jakichkolwiek środków antynowotworowych. Średnia częstotliwość uszkodzeń cytogenetycznych w limfocytach krwi obwodowej personelu zajmującego się lekami przeciwnowotworowymi w odniesieniu do CA była istotnie większa niż w grupie kontrolnej, a poziom istotności wynosił: pęknięcia chromatyd (ang. *chromatid breaks*) – $p = 0,01$, pęknięcia chromosomów (ang. *chromosome breaks*) – $p = 0,005$, częstotliwość całkowita CA – $p = 0,001$, tworzenie MN – $p = 0,001$ i dla SCE – $p = 0,004$ (Mahmoodi i in. 2017).

Wiele cytostatyków może wpływać na: stężenie, aktywność czy metabolizm innego cytostatyku. Opisano interakcję pomiędzy metotreksatem a fluorouracylem. Metotreksat podany przynajmniej godzinę przed podaniem fluorouracylu zwiększa aktywność tego drugiego. Dzieje się tak ze względu na nasilenie aktywacji fluorouracylu do formy nukleotydowej. Z kolei odwrotna sekwencja, w której fluorouracyl poprzedza metotreksat, skutkuje osłabieniem działania przeciwnowotworowego metotreksatu (Cavalli i in. 2009).

Ostra białaczka nielimfocytarna została opisana u 5 kobiet, które otrzymały fluorouracyl w połączeniu z inną chemioterapią w przypadku guzów litych: 3 przypadków raka jajników (Kaslow i in. 1972;

Reimer i in. 1977) i 2 przypadków raka piersi (Davis i in. 1973). Wszystkie 5 osób otrzymało także czynniki alkilujące, a u 4 zastosowano również promieniowanie.

Fluorouracyl powodował fotouczulenie. Promieniowanie słoneczne powodowało nasilenie takich objawów skórnych, jak np. rumień skórny, obrzęki i pęcherze u osób go otrzymujących (Sigma-Aldrich SDS 2014).

Fluorouracyl podano dootrzewnowo szczurom w skojarzeniu z metotreksatem i cyklofosfamidem, co spowodowało indukcję nowotworów w układzie nerwowym, krwiotwórczym i pęcherzu moczowym oraz tkance limfatycznej i nadnerczach. Ze względu na brak grupy kontrolnej nie stwierdzono jednoznacznie, czy indukcja guza była spowodowana łącznym działaniem tych 3 substancji (IARC 1987).

Błonę śluzową worka policzkowego u 4 grup chomików syryjskich (po 5 w grupie) pędzlowano 5-procentowym roztworem 7,12-dimetylobenz[*a*]antracenu (DMBA) w oleju mineralnym 3 razy w tygodniu przez 3 tygodnie. Następnie w grupie (i) stosowano miejscowo do pędzlowania 1-procentowy roztwór fluorouracylu natychmiast po zakończeniu aplikacji DMBA, a w grupie (ii) fluorouracyl był stosowany po 3 tygodniach od zakończenia leczenia DMBA. Trzecia grupa (iii) chomików otrzymywała fluorouracyl w tych dniach, kiedy nie stosowano DMBA. Czwarta grupa (iv) otrzymywała tylko DMBA. Łączne narażenie powodowało wystąpienie silniejszej odpowiedzi hiperplastycznej w grupach (i) i (iii). W grupie (ii), w której występowały 3 tygodnie odstępu czasowego pomiędzy dwoma zabiegami, nie stwierdzono synergistycznego działania substancji. W 15. tygodniu stwierdzano raki *in situ* lub raki inwazyjne u jednego chomika w każdej grupie z wyjątkiem grupy (ii), (Weathers, Halstead 1969).

ZALEŻNOŚĆ SKUTKU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Działanie na pacjentów

Główne skutki działania toksycznego fluorouracylu w dawkach terapeutycznych u leczonych pacjentów obejmują supresję szpiku kostnego i toksyczność żołądkowo-jelitową. Całkowita dawka dobowego leku we wlewie dożylnym wynosi zwykle 12 ÷ 15 mg/kg mc./dzień. Leczenie podtrzymujące stosuje się w dawkach 5 ÷ 10 mg/kg mc. (Baza leków 2017; HSDB 2017). Stężenie fluorouracylu w produktach aplikowanych na skórę wynosiło 50 mg/g. Przy

dawkach 20 ÷ 25 mg/kg mc. odnotowano przypadki zgonów pacjentów leczonych doustnie. Według Berenbaum (1979) dawka fluorouracylu wynosząca 2,5 mg/kg mc. po podaniu dożylnym przez 5 ÷ 7 dni jest dawką nieefektywną dla działania immunosupresyjnego, natomiast dawkę 5 ÷ 10 mg/kg mc. uznano za najmniejszą dawkę działającą immunosupresyjnie.

Oceniono, że dzienna dawka lecznicza fluorouracylu w aerozolu powinna wynosić 250 mg/5 ml rozpuszczalnika, co odpowiada dawce 2,5 mg/kg mc. Przy tej dawce nie obserwowano żadnych skutków

toksyczności układowej u pacjenta, ale stwierdzono zapalenie błony śluzowej jamy ustnej oraz zapalenie głośni (Tatsumura i in. 1993; Tatsumura i in. 1983).

Narażenie zawodowe

W kartach charakterystyki fluorouracylu jego producenci wskazują na możliwość wystąpienia skutków zdrowotnych u pracowników. Skutki te mogą obejmować działanie ogólnoustrojowe po długotrwałym narażeniu drogą oddechową i przez skórę przejawiające się zahamowaniem czynności szpiku kostnego oraz działaniem kardiotoksycznym manifestującym się zmianami w EKG (Apollo Scientific SDS 2012; Hazardous Substances Fact Sheet 1999). Wśród skutków narażenia wymienia się: łysienie, objawy ze strony układu pokarmowego, spływanie oddechu, drgawki, utratę przytomności (Apollo Scientific SDS 2012; Sigma-Aldrich SDS 2014), podrażnienie skóry, oczu i błon śluzowych przez pył lub aerozol fluorouracylu (Alfa Aesar SDS 2009; Apollo Scientific SDS 2012; bioWORLD SDS 2006; Hazardous Substances Fact Sheet 1999; Sagent... 2016). Według dostawców substancja może powodować: uszkodzenie nerek, wątroby i serca, a także działa na układ endokryny i krew w wyniku przewlekłego narażenia drogą pokarmową (Alfa Aesar SDS 2009). Dane te nie zostały potwierdzone w raportach czy publikacjach naukowych. Nie jest możliwe ustalenie zależności dawka-skutek czy dawka-odpowiedź dla żadnego z wymienionych skutków działania fluorouracylu na ludzi.

Zwierzęta

Dane ilościowe dotyczące występowania skutków toksycznych fluorouracylu u zwierząt przedstawiono w tabeli 5.

Najbardziej wrażliwym gatunkiem na działanie fluorouracylu był pies. Minimalna dawka toksyczna dla psa po podaniu *per os* – 5 mg/kg mc. – jest na poziomie podtrzymującej dawki terapeutycznej u ludzi. Na uwagę zasługuje badanie, w którym chomiki syryjskie narażano na aerozol fluorouracylu ($d = 2,5 \mu\text{m}$) przez nos przez 1 min, 3 razy/tydz., przez 5 tygodni, gdzie w dawce fluorouracylu 1,45 oraz 2,08 mg/kg mc. nie obserwowano zmian związanych z narażeniem. Dawka ta jest na poziomie dziennej dawki leczniczej fluorouracylu w aerozolu 2,5 mg/kg mc. zastosowanej dla człowieka. Przy tej dawce nie obserwowano skutków toksyczności układowej u pacjenta, stwierdzono natomiast zapalenie błony śluzowej jamy ustnej oraz zapalenie głośni (Tatsumura i in. 1993; Tatsumura i in. 1983). Krytycznym skutkiem działania fluorouracylu u zwierząt doświadczalnych jest działanie reprotoksyczne: całkowita śmiertelność płodów występowała u chomika syryjskiego przy dawce $24 \div 75 \text{ mg/kg mc.}$ (4,5 mg/zwierzę) po podaniu domięśniowym (Shah, MacKay 1978), natomiast działanie teratogenne u gryzoni przy dawce 20 mg/kg mc. (Imagawa i in. 1979; Klaassen 2001). W tabeli 6. zestawiono istotne poziomy narażenia na fluorouracyl u zwierząt.

Tabela 5.
Zestawienie danych ilościowych dotyczących występowania skutków toksycznych fluorouracylu u zwierząt narażanych różnymi drogami

Dawka i droga narażenia	Gatunek	Skutek	Piśmiennictwo
1,45 mg/kg mc., 2,08 mg/kg mc., przez nos, na nebulizowany ultrasonicznie aerozol ($d = 2,5 \mu\text{m}$), przez 1 min, 3 razy/tydz., 5 tyg.	chomik syryjski	nie stwierdzono zmian makroskopowych i mikroskopowych w badanych narządach: jamie ustnej, skórze, jelicie cienkim i jelicie grubym oraz istotnych zmian w liczbie leukocytów; nie obserwowano zmian w dynamice przyrostu masy ciała	Wattenberg i in. 2004
5 mg/kg mc., <i>per os</i>	pies	minimalna dawka toksyczna	Sayre i in. 2012
15 mg/kg mc., dożylnie, powtarzane, 4 dawki w 7-dniowych odstępach	królik	przerost lewej komory serca, ogniska martwicy mięśnia sercowego, pogrubienie tętnic, apoptoza komórek mięśnia sercowego oraz w śródbłonku dystalnych tętnic wieńcowych	Tsibirisi i in. 2006
20 mg/kg*	szczur	obniżenie masy płodów u szczurów	Klaassen 2001
20 lub 30 mg/kg mc. w 11. dniu ciąży, po wstrzyknięciu	mysz	nieprawidłowości kończyn u płodów	Imagawa i in. 1979
24 ÷ 75 mg/kg (4,5 mg/zwierzę), domięśniowo, w 8. lub 9. dniu ciąży	złoty chomik syryjski	całkowita śmiertelność płodów	Shah, MacKay 1978
25 mg/kg mc., podskórnie, dootrzewnowo, dożołądkowo raz dziennie przez 10 kolejnych dni	mysz	maksymalna dawka fluorouracylu, określona jako bezpieczna; u nielicznych zwierząt obserwowano zmniejszenie masy ciała	Heidelberger i in. 1958
25 mg/kg mc. podskórnie, przez 14 kolejnych dni	szczur	dzienna dawka tolerowana	Heidelberger i in. 1958
25 lub 50 mg/kg mc./tydz., przez 3 tygodnie, dootrzewnowo, podczas fazy preowulacyjnej oogenezy	szczur lub mysz	zwiększenie liczby anomalii chromosomowych w zarodkach	McEvoy 2007
25 lub 50 mg/kg mc./tydz., przez 3 tygodnie, dootrzewnowo, podczas fazy preowulacyjnej oogenezy	szczur lub mysz	znaczące zmniejszenie częstości krycia, opóźnienie preimplantacji i postimplantacji zarodków	McEvoy 2007
30 mg/kg mc., w 12. dniu ciąży*	szczur	5-procentowa śmiertelność oraz znacząca redukcja masy ciała płodów ($p < 0,001$)	Kumari i in. 2006
30 mg/kg mc., w 12. dniu ciąży*	szczur	w badaniu makroskopowym u płodów stwierdzono następujące wady rozwojowe mózgu: mikrocefalię, regresję lub brak płatów węchowych, słabsze pożywienie powierzchni kory mózgowej	Kumari i in. 2006
> 30 mg/kg mc.*	szczur	istotny wzrost częstości występowania następujących wad rozwojowych u płodów: dysmorfologia czaszki, faliste żebra, rozszczep podniebienia, małozuchwie i wady tylnych łap	Klaassen 2001
40 mg/kg*	szczur	istotny wzrost częstości występowania mikrojąder: $1,57 \pm 0,27\% / 2\ 000 \text{ RET}$ (retikulocytów)	Suzuki i in. 2009
40 mg/kg mc.*	małpa	całkowita śmiertelność embrionów	Chat, Murphy 1968; McEvoy 2007
$\geq 40 \text{ mg/kg}$, <i>per os</i>	pies	dawki śmiertelne	Sayre i in. 2012

cd. tab. 5.

Dawka i droga narażenia	Gatunek	Skutek	Piśmiennictwo
50 mg/kg, dożylnie	królik	rozległe krwotoki, zawał mięśnia sercowego i skurcze bliższych tętnic wieńcowych u wszystkich zwierząt (6/6)	<i>Tsibirisi</i> i in. 2006
50 mg/kg/mc., 16 ÷ 20 dni, podskórnie	szczur	nie stwierdzono ubocznych skutków narażenia z wyjątkiem nieznacznego zmniejszenia masy ciała	<i>Heidelberger</i> i in. 1958
50 mg/kg*	szczur	LD ₅₀ 5-fluorouracylu dla płodów szczura	<i>Chat, Murphy</i> 1968; <i>McEvoy</i> 2007
64 mg/kg mc. (8 mg/zwierzę) w 10. dniu ciąży, domięśniowo	złoty chomik syryjski	całkowita śmiertelność embrionów	<i>Shah, MacKay</i> 1978
100 mg/kg, dożylnie	mysz	dawka śmiertelna (6/6); zmiany histopatologiczne obejmowały krwotoki do płuc i jelit oraz depresję szpiku kostnego	<i>Wong, Benson</i> (1957)
125 lub 250 mg/kg, dootrzewnowo	szczur	przejsiowa niepłodność	<i>McEvoy</i> 2007

Objaśnienie: * nie podano jednoznacznie drogi narażenia.

Tabela 6.

Istotne poziomy narażenia na fluorouracyl u zwierząt w zależności od drogi narażenia

Działanie	Gatunek	Dawka i droga narażenia	Skutek	Piśmiennictwo
Działanie układowe	chomik syryjski	1,45 mg/kg mc., 2,08 mg/kg mc., przez nos, na nebulizowany ultrasonicznie aerozol ($d = 2,5 \mu\text{m}$), przez 1 min, 3 razy/tydz. przez 5 tyg.	nie stwierdzono zmian makroskopowych i mikroskopowych w badanych narządach: jamie ustnej, skórze, jelicie cienkim i jelicie grubym oraz istotnych zmian w liczbie leukocytów; nie obserwowano zmian w dynamice przyrostu masy ciała	<i>Wattenberg</i> i in. 2004
	pies	5 mg/kg mc. <i>per os</i>	minimalna dawka toksyczna	<i>Sayre</i> i in. 2012
Działanie kardiotoxyczne	królik	15 mg/kg mc., dożylnie, powtarzane, 4 dawki w 7-dniowych odstępach	przerost lewej komory serca, ogniska martwicy mięśnia sercowego, pogrubienie tętnic, apoptoza komórek mięśnia sercowego oraz w śródłonku dystalnych tętnic wieńcowych	<i>Tsibirisi</i> i in. 2006
Działanie embriotoksyczne	złoty chomik syryjski	36 mg/kg mc. (4,5 mg/zwierzę), w 8. lub 9. dniu ciąży, domięśniowo	całkowita śmiertelność płodów	<i>Shah, MacKay</i> 1978
Działanie mutagenne	szczur	40 mg/kg mc.	istotny wzrost częstości występowania mikrojąder: $1,57 \pm 0,27\% / 2\ 000\ \text{RET}$	<i>Suzuki</i> i in. 2009
Działanie na rozrodczość	szczur lub mysz	25 lub 50 mg/kg mc./tydz., przez 3 tygodnie, dootrzewnowo podczas fazy przedowulacyjnej oogenezy	istotne zmniejszenie odsetka ciężarnych samic, zwiększenie liczby strat przed- i poimplantacyjnych w miocie; przejściowa niepłodność	<i>McEvoy</i> 2007
Działanie teratogenne	szczur	20 mg/kg mc.*	obniżenie masy płodu embrionów szczurów	<i>Klaassen</i> 2001
	mysz	20 lub 30 mg/kg mc. w 11. dniu ciąży, po wstrzyknięciu	nieprawidłowości kończyn u płodów	<i>Imagawa</i> i in. 1979

Objaśnienie: * nie podano jednoznacznie drogi narażenia.

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

Istniejące wartości NDS i DSB

W Polsce dotychczas nie zostały ustalone wartości najwyższych dopuszczalnych stężeń fluorouracylu

w środowisku pracy. Dopuszczalne poziomy narażenia zawodowego ustalili niektórzy jego producenci i organizacje na poziomie $0,001 \div 0,01 \text{ mg/m}^3$ (tabela 7.).

Tabela 7.

Dopuszczalne poziomy narażenia zawodowego (OEL) dla fluorouracylu ustalone przez producentów i inne organizacje

Producent	OEL, mg/m^3	Piśmiennictwo
Pfizer	$< 0,001$ (ang. <i>Occupational Exposure Band</i>)	Pfizer SDS 2012
NIOSH	$\leq 0,01$	NIOSH (2016)
Grupa działająca w ramach „Globalnej strategii zarządzania ryzykiem” (ang. <i>International Program on Chemical Safety</i>)	$0,001 \div 0,01$	Eherts 2004

Według NIOSH wartości narażenia (OEL) powinny być utrzymywane poniżej stężenia $10 \mu\text{g/m}^3$ (po zastosowaniu odpowiednich współczynników niepewności), (NIOSH 2016).

Fluorouracyl działa mutagennie, teratogennie, powoduje toksyczność rozwojową, działa szkodliwie na rozrodczość, działa toksycznie na narządy w małych dawkach, stąd jest zaklasyfikowany do kategorii leków niebezpiecznych według międzynarodowych stowarzyszeń farmaceutów, dla których przemysł farmaceutyczny powinien stosować normatyw higieniczny w miejscu pracy mniejszy niż $0,010 \text{ mg/m}^3$ (Kupczewska-Dobecka 2015).

Według klasyfikacji proponowanej przez grupę działającą w ramach „Globalnej strategii zarządzania ryzykiem” (ang. *International Program on Chemical Safety*), która dzieli czynne substancje farmaceutyczne na 5 kategorii, uwzględniając ich właściwości, a także poziom aktywności farmakologicznej (Eherts 2004), fluorouracyl powinien mieć wartość dopuszczalnego poziomu narażenia zawodowego na poziomie pomiędzy 1 a $10 \mu\text{g/m}^3$ ($0,001 \div 0,01 \text{ mg/m}^3$).

Wyznaczono wartość stężenia niewywołującego negatywnych skutków w środowisku w odniesieniu do ekosystemów wodnych, która wynosi $0,0005 \text{ mg/l}$ (Załęska-Radziwiłł i in. 2011).

Podstawy proponowanej wartości NDS i DSB

Skutkiem krytycznym działania fluorouracylu jest zahamowanie czynności szpiku kostnego i toksyczność żołądkowo-jelitowa w dawkach terapeutycznych. Najmniejsza dawka terapeutyczna wynosi $12 \div 15 \text{ mg/kg mc./dzień}$, a dla leczenia podtrzymującego $5 \div 10 \text{ mg/kg mc.}$ (Baza leków 2017; HSDB 2017).

Na podstawie dostępnych danych nie jest możliwe ustalenie zależności dawkaskutek dla fluorouracylu.

Zaproponowano przyjąć wartość NDS fluorouracylu na poziomie stężenia ekwiwalentnego do $0,1\%$ najmniejszej znalezionej w piśmiennictwie dawki terapeutycznej u ludzi $D_w = 5 \text{ mg/kg mc.}$

Przeliczono dawkę (D_w) na ekwiwalentne dzienne stężenie fluorouracylu w powietrzu (D_c) na podstawie wzoru:

$$D_c = D_w \frac{W_h}{V_h}$$

$$D_c = (5 \cdot 0,1\%) \text{ mg/kg} \cdot \frac{70 \text{ kg}}{10 \text{ m}^3}$$

$$D_c = 0,035 \text{ mg/m}^3,$$

w którym:

D_w – dawka,

W_h – masa człowieka – 70 kg ,

V_h – objętość powietrza wdychanego przez człowieka przez 8 godzin – 10 m^3 .

Przyjęto dodatkowo współczynnik niepewności 10 związany z odległymi skutkami narażenia, tj. działaniem genotoksycznym i reprotoksycznym. Zaproponowano przyjąć wartość NDS dla frakcji wdychalnej fluorouracylu na poziomie $0,0035 \text{ mg/m}^3$.

Nie ma podstaw merytorycznych do ustalenia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh).

Jako wskaźnik narażenia na fluorouracyl rozważano przyjęcie stężenia jego metabolitu, α -fluoro- β -alaniny (FBAL) w moczu. Na podstawie przeprowadzonego monitoringu biologicznego narażenia na

fluorouracyl, oparte na pomiarze stężenia α -fluoro- β -alaniny (FBAL) w moczu u pracowników służby zdrowia, nie było możliwe uzyskanie zależności pomiędzy stężeniem fluorouracylu w powietrzu a stężeniem FBAL w moczu (Bernadou i in. 1985; Connor i in. 2010; Ndaw i in. 2010; Rubino i in. 2006; Sessink i in. 1994).

Mierzone wielkości stężenia metabolitu w moczu podano w rozdziale „Toksykokinetyka”, w podrozdziale „Monitoring biologiczny”. Nie ma zatem podstaw do ustalenia wartości dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB).

Autorzy 8 z 9 analizowanych raportów badań rekomendują stosowanie testu kometowego jako biomarkera skutków narażenia na cytostatyki, w tym fluorouracyl. Na obecnym etapie badań w Polsce nie jest to możliwe (Laffon i in. 2005; Maluf, Erdtmann 2000; Rekhadevi i in. 2007; Rombaldi i in. 2009; Sasaki i in. 2008; Undeger i in. 1999; Ursini i in. 2006; Yoshida i in. 2006).

Fluorouracyl wchłania się przez skórę. Zgodnie z kryteriami przyjętymi przez Zespół Ekspertów ds. Czynniki Chemiczne należy zastosować notację „skóra” – wchłanianie substancji przez skórę może być tak samo istotne, jak przy narażeniu drogą oddechową, co wynika z następujących przesłanek:

- fluorouracyl jest zaklasyfikowany przez konsorcjum przygotowujące wspólne przedłożenie

dokumentacji rejestracyjnej do ECHA pod kątem skórnej toksyczności ostrej do kategorii 4. z przypisanym zwrotem H312: Działa szkodliwie w kontakcie ze skórą (ECHA 2017a; 2017b),

- u psów i kotów obserwowano działanie neurotoksyczne fluorouracylu po podaniu na skórę,
- fluorouracyl wchłaniał się przez skórę pacjentów leczonych kremem zawierającym związek w dawce 50 mg/g, występowały skutki uboczne związane z toksycznością ogólnonarządową substancji.

Ponieważ w przypadku personelu medycznego narażonego na cytostatyki kontakt ze skórą uznaje się za najważniejszy czynnik ryzyka, zalecono oznakowanie substancji notacją „skóra”.

Należy również zastosować notację „Ft” – substancja o działaniu szkodliwym na rozrodczość.

Ustalenie dla fluorouracylu wartości dopuszczalnej w środowisku pracy spowoduje nałożenie na pracodawców obowiązku monitorowania stężenia tego cytostatyku w środowisku pracy, a także umożliwi ocenę rzeczywistego narażenia zawodowego na tę substancję.

PIŚMIENNICTWO

Accord (2014). Fluorouracil Accord, 50 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji. Charakterystyka produktu leczniczego [http://chpl.com.pl/data_files/2014-04-23_fluorouracil_accord_var_024_spc.pdf].

Alfa Aesar SDS (2009). 5-Fluorouracil. Safety Data Sheet. Francja (Karta charakterystyki).

Alter P., Herzum M., Soufi M., Schaefer JR., Maisch B. (2006). Cardiotoxicity of 5-fluorouracil. *Cardiovasc. Hematol. Agents Med. Chem.* 4(1), 1–5.

Anada H., Nakamura N., Marumo H. (1974). Studies on the metabolic fate of 5-fluorouracil in the oral administration. *J. Pharm. Soc. Jpn.* 94, 1131–1138 (abstrakt) [publication in Japanese].

Apollo Scientific SDS (2012). 5-Fluorouracil. Safety Data Sheet. UK (Karta charakterystyki).

Baza leków (2017). Fluorouracyl (opis profesjonalny). *Medycyna Praktyczna* [dostęp: 7.08.2017; https://bazalekow.mp.pl/leki/doctor_subst.html?id=329].

Benaryeh B. (2017). The Case: 5-Fluorouracil Toxicity. *Small*

Animal Medicine, Surgery, and Emergency at University of Pennsylvania [dostęp: 6.08.2017; https://www.cliniciansbrief.com/article/case-5-fluorouracil-toxicity].

Berenbaum M.C. (1979). The immunosuppressive effects of 5-fluorocytosine and 5-fluorouracil. *Chemotherapy* 25(1), 54–59.

Bernadou J., Armand J.P., Lopez A., Malet-Martino M.C., Martino R. (1985). Complete urinary excretion profile of 5-fluorouracil during a six-day chemotherapeutic schedule, as resolved by ^{19}F nuclear magnetic resonance. *Clin. Chem.* 31, 846–848.

BioWORLD SDS (2006). 5-Fluorouracil. Safety Data Sheet. USA (Karta charakterystyki).

Błaszczak-Świątkiewicz K., Olszewska P., Mikiciuk-Olasik E. (2013). Zastosowanie nanocząsteczek w leczeniu i diagnostyce nowotworów [Applications of nanoparticles in cancer treatment and diagnosis]. *NOWOTWORY Journal of Oncology* 63(4), 320–330.

Bollag V.W. (1957). Tierexperimentelle Untersuchungen mit dem Cytostaticum 5-Fluorouracil [Dam Animal Studies with

- Cytostaticum 5-Fluorouracil]. *Schweiz. Med. Wchn Schr.* 87, 61–71 [publication in German].
- Bridge M.F., Melamed M.R. (1972). Leukocyte chromosome abnormalities in advanced nonhematopoietic cancer. *Cancer Res.* 32, 2212–2220.
- Buur A., Bundgaard H. (1985). Prodrugs of 5-fluorouracil. III. Hydrolysis kinetics in aqueous solution and biological media, lipophilicity and solubility of various 1-carbamoyl derivatives of 5-fluorouracil. *Int. J. Pharm.* 23, 209–222 [<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0378517385900109>].
- Castiglia L., Miraglia N., Pieri M., Simonelli A., Basilicata P., Genovese G., Guadagni R., Acampora A., Sannolo N., Scafarto M.V. (2008). Evaluation of occupational exposure to antineoplastic drugs in an Italian hospital oncological department. *J. Occup. Health* 50, 48–56.
- Cavalli F., Kaye S.B., Hansen H.H., Armitage J.O., Piccart-Gebhart M.J. (2009). *Textbook of Medical Oncology*. 4th Ed. CRC Press.
- Cayman Chemical Company SDS (2013). 5-Fluorouracil. Safety Data Sheet, USA (Karta charakterystyki).
- Chabner B.A. (1982). Pyrimidine antagonists [W:] *Pharmacologic principles of cancer treatment*. [Red.] B. Chabner. W.B. Saunders Co., Philadelphia, 183–212.
- Chat S., Murphy M.L. (1968). The teratogenic effects of the recent drugs active in cancer chemotherapy. *Adv. Teratol.* 3, 181–237.
- Chaudhuri N.K., Mukherjee K.L., Heidelberger C. (1959). Studies on fluorinated pyrimidines. VII. The degradative pathway. *Biochem. Pharmacol.* 1(4) 328–341.
- Cherrick H.M., Weissman D. (1974). Effects of topically applied 5-fluorouracil in the Syrian hamster. *J. Invest. Dermatol.* 63, 284–286.
- Collins J.M. (1985). Pharmacokinetics of 5-fluorouracil infusions in the rat. Comparison with man and other species. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 14, 108–111.
- Collins J.M., Dedrick R.L., King F.G., Speyer J.L., Myers C.E. (1980). Nonlinear pharmacokinetic models for 5-fluorouracil in man: intravenous and intraperitoneal routes. *Clin. Pharmacol. Ther.* 28, 235–246.
- Connor T.H., DeBord G., Pretty J.R. (2010). Evaluation of antineoplastic drug exposure of health care workers at three university-based US cancer centers. *Journal of Occupational and Environmental Medicine* 52(10), 1019–1027.
- Connor T.H., Lawson C.C., Polovich M., McDiarmid M.A. (2014). Reproductive Health Risks Associated with Occupational Exposures to Antineoplastic Drugs in Health Care Settings: A Review of the Evidence. *J. Occup. Environ. Med.* 56(9), 901–910.
- Covey J.M., Straw J.A. (1983). Nonlinear pharmacokinetics of thymidine, thymine, and fluorouracil and their kinetic interactions in normal dogs. *Cancer Res.* 43(10), 4587–4595.
- Danhauser L.L., Rustum Y.M. (1979). A method for continuous drug infusion in unrestrained rats: its application in evaluating the toxicity of 5-fluorouracil/thymidine combinations. *J. Lab. Clin. Med.* 93, 1047–1053.
- Davis H.L. Jr., Prout M.N., Mc Kenna P.J., Cole D.R., Korbitz B.C. (1973). Acute leukemia complicating metastatic breast cancer. *Cancer* 31, 543–546.
- Dawson R.M.C., Elliott D.C., Elliott W.H., Jones K.M. (1986). *Data for Biochemical Research*. 3rd ed. Oxford University Press. New York, 269.
- De Werk Neal A., Wadden R.A., Chiou W.L. (1983). Exposure of hospital workers to airborne antineoplastic agents. *Am. J. Hosp. Pharm.* 40, 597–601.
- Dechant C., Baur M., Bock R. (2012). Acute reversible heart failure caused by coronary vasoconstriction due to continuous 5-fluorouracil combination chemotherapy. *Case Reports in Oncology* 5(2), 296–301.
- Deniz K., O'Mahony S., Ross G., Purushotham A. (2003). Breast cancer in women after treatment for Hodgkin's disease. *The Lancet Oncology* 4, 207–214.
- Dołęgowska B., Ostapowicz A., Stańczyk-Dunaj M., Błogowski W. (2013). Badania przesiewowe poprzedzające chemioterapię 5-fluorouracylem [The screening methods preceding 5-FU-based chemotherapy]. *Postępy Polskiej Medycyny i Farmacji [Advances in Polish Medicine and Pharmacological Sciences]* 3(1), 17–27.
- Dorman D.C., Coddington K.A., Richardson R.C. (1990). 5-Fluorouracil Toxicosis in the Dog. *J. Vet. Intern. Med.* 4(5), 254–257.
- Duschinsky R., Plevin E., Heidelberger C. (1957). The synthesis of 5-fluoropyrimidines. *J. Am. Chem. Soc.* 79(16), 4559–4560.
- ECHA (2017a). European Chemical Agency [dostęp: 7.08.2017; <https://echa.europa.eu/information-on-chemicals/cl-inventory-database/-/discli/details/122214>].
- ECHA (2017b) [<https://echa.europa.eu/pl/registration-dossier/-/registered-dossier/10855/1>].
- 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.
- EMD Millipore Corporation SDS (2013). 5-Fluorouracil. Safety Data Sheet. UK (Karta charakterystyki).
- Ensminger W.D., Rosowsky A., Raso V., Levin D.C., Glode M., Come S., Steele G., Frei E. (1978). A clinical-pharmacological evaluation of hepatic arterial infusions of 5-fluoro-2'-deoxyuridine and 5-fluorouracil. *Cancer Res.* 38, 3784–3792.
- Fernandes D.J., Ramkumar S. (1999). Nebulization chemotherapy for lymphangitis carcinomatosa. *Indian J. Radiol. Imaging.* 9(2), 69–71.

- Finch R.E., Bending M.R., Lant A.F. (1979). Plasma levels of 5-fluorouracil after oral and intravenous administration in cancer patients. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 7(6), 613–617.
- Focaccetti C., Bruno A., Magnani E., Bartolini D., Principi E., Dallaglio K. (2015). Effects of 5-Fluorouracil on Morphology, Cell Cycle, Proliferation, Apoptosis, Autophagy and ROS Production in Endothelial Cells and Cardiomyocytes. *PLoS ONE* 10(2), e0115686.
- Fransman W., Huizer D., Tuerk J., Kromhout H. (2007). Inhalation and dermal exposure to eight antineoplastic drugs in an industrial laundry facility. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 80, 396–403.
- Friedenberg S.G., Brooks A. C., Monnig A. A., Cooper E. S. (2013). Successful treatment of a dog with massive 5-fluorouracil toxicosis. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 23, 643–647.
- Gilman A.G., Rall T.W., Nies A.S., Taylor P. [eds.] (1990). Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 8th ed, New York, Pergamon Press, 1229.
- Graeve C., McGovern P.M., Arnold S., Polovich M. (2017). Testing an intervention to decrease healthcare workers' exposure to antineoplastic agents *Oncology Nursing Forum.* 44(1), E10–E19.
- Graeve C.U., McGovern P.M., Alexander B., Church T., Ryan A., Polovich M. (2016). Occupational Exposure to Antineoplastic Agents. An Analysis of Health Care Workers and Their Environments. *Workplace Health & Safety* 20(10), 1–12.
- Graf U., Frei H., Kagi A.J., Wurgler F.E. (1989). Thirty compounds tested in *Drosophila* wing spot test. *Mutat. Res.* 222(4), 35–573.
- Hadidian Z., Fredrickson T.N., Weisburger E.K., Weisburger J.H., Glass R.M., Mantel N. (1968). Tests for chemical carcinogens. Report on the activity of derivatives of ammatic amines, nitrosamines, quinolines, nitroalkanes, amides, epoxides, aziridines, and purine antimetabolites. *J. Natl. Cancer. Inst.* 41, 985–1036 [cyt. za: IARC 1981].
- Hammer A.S., Carothers M.A., Harris C.L. (1994). Unexpected neurotoxicity in dogs receiving a Cyclophosphamide, Dactinomycin, and 5-Fluorouracil chemotherapy protocol. *J. Vet. Intern. Med.* 8(3), 240–243.
- Harrison B.R., Peters B.G., Bing M.R. (2006). Comparison of surface contamination with cyclophosphamide and fluorouracil using a closed-system drug transfer device versus standard preparation techniques. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 15, 63(18), 1736–1744.
- Harrison S.D. Jr., Denine E.P., Peckham J.C. (1978). Qualitative and quantitative toxicity of single and sequential sublethal doses of 5-fluorouracil in BOF 1 mice. *Cancer Treat. Rep.* 62, 533–545.
- Harvey H.J., MacEwen E.G., Hayes A.A. (1977). Neurotoxicosis associated with use of 5-fluorouracil in five dogs and one cat. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 171, 277–278.
- Hasinoff B.B. (2010). The cardiotoxicity and myocyte damage caused by small molecule anticancer tyrosine kinase inhibitors is correlated with lack of target specificity. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 244(2), 190–195.
- Hazardous Substances Fact Sheet (1999). New Jersey Department of Health and Senior Services, Trenton.
- Heidelberger C., Griesbach L., Montag B.J., Mooren D., Cruz O. Schnitzer R., Grunberg E. (1958). Studies on Fluorinated Pyrimidines II. Effects on Transplanted Tumors. *Canc. Res.* 18, 305–317.
- Hennes A.M., Theilen G.H., Madewell B.R., Crow S.E. (1977). Neurotoxicosis associated with use of 5-fluorouracil. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 171, 692.
- Hill B.H.A. (1970). Occurrence of squamous carcinoma in hyperkeratosis and Bowenoid lesions treated with 5-fluorouracil. *Aust. J. Dermatol.* 11, 107.
- Hitzman C.J., Wattenberg L.W., Wiedmann T.S. (2006). Pharmacokinetics of 5-Fluorouracil in the Hamster Following Inhalation Delivery of Lipid-Coated Nanoparticles *J. Pharm. Sci.* 95(6), 1196–1210.
- Hon C.Y., Barzan C., Astrakianakis G. (2014). Identification of knowledge gaps regarding healthcare workers' exposure to antineoplastic drugs: Review of literature. *North America versus Europe. Safety and Health at Work* 5(4), 169–174.
- Hospira Inc. SDS (2009). 5-Fluorouracil. Safety Data Sheet. USA (Karta charakterystyki).
- Houghton J.A., Houghton P.J., Wooten R.S. (1979). Mechanism of induction of gastrointestinal toxicity in the mouse by 5-fluorouracil, 5-fluorouridine, and 5-fluoro-2'-deoxyuridine. *Cancer Res.* 39, 2406–2413.
- Hršak L., Pavicic S. (1974). Comparison of the effects of 5-fluorouracil and ftorafur on the haematopoiesis in mice. *Biomedicine* 21, 164–167.
- HSDB (2017). Hazardous Substances Data Base. Fluorouracil.
- Huang Y.W., Zhang N.H., Tong D.M., Feng X., Zhang M.B., He J.L. (2010). Investigation on occupational exposure to 5-fluorouracil in pharmacy intravenous admixture service of a hospital. Abstract. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi.* 28(6), 414–417 [publication in Chinese].
- IARC (1981). Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. Geneva World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, Some Antineoplastic and Immunosuppressive Agents. Vol. 26. France, Lyon, 217–235.
- IARC (1987). Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. Geneva World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, 1972-PRESENT (Multivolume work). Supplement 7, 63 [do-step: 7.08.2017; <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php>].

- Imagawa S., Tsuge K., Watari S. (1979). Morphogenesis of 5-fluorouracil induced symbrachydactyly in mice (Abstract). *Teratology* 20, 155.
- Jacobs E.M., Reeves W.J. Jr, Wood D.A., Pugh R., Braunwald J., Bateman J.R. (1971). Treatment of cancer with weekly intravenous 5-fluorouracil. Study by the Western Cooperative Cancer Chemotherapy Group (WCCCG). *Cancer* 27, 1302–1305.
- Jarugula V.R., Lam S.S., Boudinot F.D. (1997). Nonlinear pharmacokinetics of 5-fluorouracil in rats. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 86(6), 756–758.
- Johnson R.K., Garibjanian B.T., Houchens D.P., Kline L., Gaston M.R., Syrkin A.B., Goldin A. (1976). Comparison of 5-fluorouracil and fluorouracil. 1. Quantitative and qualitative differences in toxicity to mice. *Cancer Treat. Rep.* 60, 1335–1345.
- Jones P.A., Benedict W.F., Baker M.S., Mondai S., Rapp U., Heidelberger C. (1976). Oncogenic transformation of C3H/10TY: clone 8 mouse embryo cells by halogenated pyrimidine nucleosides. *Cancer Res.* 36, 101–107.
- Josting A., Wiedenmann S., Franklin J., May M., Sieber M., Wolf J. (2003). Secondary Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes in Patients treated for Hodgkin's disease: A report from the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J. Clin. Oncol.* 21, 3440–3446.
- Kaslow R.A., Wisch N., Glass J.L. (1972). Acute leukemia following cytotoxic therapy. *J. Am. Med. Assoc.* 219, 75–76.
- Kerr I.G., Zimm S., Collins J.M., O'Neill D., Poplack D.G. (1984). Effect of intravenous dose and schedule on cerebrospinal fluid pharmacokinetics of 5-fluorouracil in the monkey. *Cancer Res.* 44, 4929–4932.
- Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology (1994). 4th ed. Vol. 1. New York, John Wiley and Sons, 1991–Present, V11, 475.
- Klaassen C.D. [ed.] (2001). Casarett and Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons. 6th ed., New York, McGraw-Hill, 359.
- Kojima E., Tsuboi A. (1992). Effects of 5-fluorouracil on hematopoietic stem cells in normal and irradiated mice. *J. Radiat. Res.* 33(3), 218–226.
- Konieczko K. (2016). Centralny Rejestr Danych o Narażeniu na Substancje Chemiczne, ich Mieszaniny, Czynniki lub Procesy Technologiczne o Działaniu Rakotwórczym w Łodzi. Łódź, IMP, 2018 [dane niepublikowane].
- Kumar S., Lobo S.W., Dubey A.K., Pandey S.K. (2006). Teratogenic effects of 5-fluorouracil on rat brain. *Nepal Med. Coll. J.* 8(1), 7–8.
- Kupczewska-Dobecka M. (2015). Metotreksat – frakcja wdychalna. Dokumentacja proponowanych dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego [Methotrexate – inhalable fraction. Documentation of proposed values of occupational exposure limits (OELs)]. *Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy [Principles and Methods of Assessing the Working Environment]* 1(83), 73–118.
- Kurtis B., Rosen. T. (1979). Squamous-cell carcinoma arising in a basal-cell epithelioma treated with 5-fluorouracil. *J. Dermatol. Surg. Oncol.* 5, 394–396.
- Ladeira C., Viegas S., Pádua. M., Gomes M., Carolino. E., Gomes M.C., Brito M. (2014). Assessment of genotoxic effects in nurses handling cytostatic drugs. *Journal of Toxicology and Environmental Health – Part A* 77(14-16), 879–887.
- Laffon B., Teixeira J.P., Silva S. (2005). Genotoxic effects in a population of nurses handling antineoplastic drugs. and relationship with genetic polymorphisms in DNA repair enzymes. *Am. J. Ind. Med.* 48, 128–136.
- Lamberti M., Giovane G., Garzillo E.M., Avino F., Feola A., Porto S., Tombolini V., Di Domenico M. (2014b). Animal Models in Studies of Cardiotoxicity Side. Effects from Antiblastic Drugs in Patients and Occupational Exposed Workers. *BioMed Research International Volume. Article ID* 240642.
- Lamberti M., Porto S., Marra M., Zappavigna S., Grimaldi A. (2012). 5-Fluorouracil induces apoptosis in rat cardiocytes through intracellular oxidative stress. *J. Exp. Clin. Cancer Research* 31(60), 2–8.
- Lamberti M., Porto S., Zappavigna S., Addeo E., Marra M., Miraglia N., Sannolo N., Vanacore D., Stiuso P., Caraglia M. (2014a). A mechanistic study on the cardiotoxicity of 5-fluorouracil in vitro and clinical occupational perspectives. *Toxicology Letters* 227, 151–156.
- Lawson C.C., Rocheleau C.M., Whelan E.A., Lividoti Hibert E. (2012). Occupational exposures among nurses and risk of spontaneous abortion. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 206(4), 327.e1–8.
- Lee W-H., Loo C-Y., Traini D., Young P.M. (2015). Inhalation of nanoparticle-based drug for lung cancer treatment: Advantages and challenges. *Asian J. Pharm. Sci.* 10, 481–489.
- Lewis R.J. [ed.] (2004). Sax's Dangerous Properties of Industrial Materials. 11th Edition. Wiley-Interscience, Wiley & Sons, Inc. Hoboken NJ, 1807.
- Lindner A., Santilli D., Hodgett J., Nerlinger C. (1960). Effects of 5-Fluorouracil on the Hematopoietic System of the Mouse. *Cancer Research* 20, 497–502.
- Liss R.H., Chadwick M. (1974). Correlation of 5-fluorouracil (NSC-19893) distribution in rodents with toxicity and chemotherapy in man. *Cancer Chemother. Rep.* 58, 777–786.
- MacMilan W.E., Wolberg W.H., Wellng P.G. (1978). Pharmacokinetics of fluorouracil in humans. *Cancer Res.* 38, 3479–3482.
- Mahmoodi M., Soleyman-Jahi S., Zendeheel K., Mozdarani H., Azimi C., Farzanfar E., Safari Z., Mohagheghi M-A., Khaleghian M., Divsalar K., Asgari E., Rezaei N. (2017). Chromosomal aberrations, sister chromatid exchanges, and micronuclei in lymphocytes of oncology department personnel handling anti-neoplastic drugs. *Drug Chem. Toxicol.* 40(2), 235–240.

- Maluf S.W., Erdtmann B. (2000). Follow-up study of the genetic damage in lymphocytes of pharmacists and nurses handling antineoplastic drugs evaluated by cytokinesis-block micronuclei analysis and single cell gel electrophoresis assay. *Mutat. Res.* 471, 21–27.
- McDiarmid M.A., Oliver M.S., Roth T.S., Rogers B., Escalante C. (2010). Chromosome 5 and 7 abnormalities in oncology personnel handling anticancer drugs. *J. Occup. Environ. Med.* 52, 1028–1034.
- McEvoy G.K. [ed.] (2007). American Hospital Formulary Service. AHFS Drug Information, American Society of Health-System Pharmacists, Bethesda, MD, 1048.
- Mikhailidis D.P., Gilett O.S., Lang-Stevenson D. (1978). Fluorouracil cardiotoxicity. *Br. Med. J.* II, 1138 [cyt. za: IARC 1981].
- Morrison W.B. (1998). Cancer in Dogs and Cats. Medical and Surgical Management. Baltimore, MD Williams & Wilkins, 370.
- Musilová J., Michalová K., Urban J. (1979). Sister-chromatid exchanges and chromosomal breakage in patients treated with cytostatics. *Mutat. Res.* 67, 289–294.
- Mylan (2018). Efudix, 50 mg/g, krem. Charakterystyka produktu leczniczego [http://www.mylan.com.pl/-/media/mylanpl/documents/chpl-2018/efudix_chpl_2016.09.07.pdf?la=pl-pl].
- Nakamura M., Fort F.L., Kikuchi Y. (1993). Fetal liver micronucleus assay in mice of 5-fluorouracil and related compounds. *Mutat. Res.* 291(1), 29–34.
- Ndaw S., Denis F., Marsan P., d'Almeida A., Robert A. (2010). Biological monitoring of occupational exposure to 5-fluorouracil: Urinary α -fluoro- β -alanine assay by high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry in health care personnel. *J. Chromatography B.* 878, 2630–2634.
- NIOSH (2007). NOES. National Occupational Exposure Survey conducted from 1981-1983. Estimated numbers of employees potentially exposed to specific agents by 2-digit standard industrial classification (SIC) [cyt. za: HSDB], [dostęp: 8.08. 2017; http://www.cdc.gov/noes/].
- NIOSH (2016). 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.
- O'Neil M.J. [ed.] (2006). The Merck index : an encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. Chemistry's constant companion. 14th ed. United States Whitehouse Station, NJ Merck, 715.
- Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. DzU z dnia 6 kwietnia 2016 r., poz. 39 [Polish legal act].
- Oishi T., Shiraki H., Mineura K., Takahira H. (1973). The study on metabolic fate of 5-fluorouracil-6-¹⁴C after percutaneous administration. *J. Pharm. Soc. Jpn.* 93, 749–755 (abstract) [publication in Japanese].
- Perry M.J. (2008). The Chemotherapy source book. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins. ISBN 978-1451101454.
- Pfizer Ltd SDS (2012). 5-Fluorouracil, Safety Data Sheet. UK (Karta charakterystyki).
- Polk A., Vaage-Nilson M., Vistisen K., Nielsen D.L. (2013). Cardiotoxicity in cancer patients treated with 5-fluorouracil or capecitabine: A systematic review of incidence, manifestations and predisposing factors. *Cancer Treatment Reviews* 39(8), 974–984.
- Poplack D. (1984). Effect of intravenous dose and schedule on cerebrospinal fluid pharmacokinetics of 5-fluorouracil in the monkey. *Cancer Res.* 44, 4929–4932.
- Pottage A., Holt S., Ludgate S., Langlands A.O. (1978). Fluorouracil cardiotoxicity. *Br. Med. J.* 1, 547.
- Prod Info (2005). Fluorouracil IV injection, 2008. Prod Info EFUDEX(R) topical cream, topical solution [cyt. za: HSDB 2017].
- Radley J.M., Scurfield G. (1979). Effects of 5-fluorouracil on mouse bone marrow. *Br. J. Haematol.* 43(3), 341–351.
- Reimer R.R., Hoover R., Fraumeni J.F., Young R.C. (1977). Acute leukemia after alkylating-agent therapy of ovarian cancer. *New Engl. J. Med.* 297, 177–181.
- Rekhadevi P.V., Sailaja N., Chandrasekhar M., Mahboob M., Rahman M. F., Grover. P. (2007). Genotoxicity assessment in oncology nurses handling anti-neoplastic drugs. *Mutagenesis* 22, 395–401.
- Roberts J., Powell L. (2001). Accidental 5-fluorouracil exposure in a dog. *J. Vet. Emerg. Crit. Care* 11(4), 281–286.
- 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 work week. *Mutagenesis* 24, 143–148.
- 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 dyrektywy 67/648/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniające rozporządzenie WE nr 1907/2006. Dz. Urz. UE L 353 z dnia 31.12.2008 r. ze zm. (tzw. rozporządzenie CLP).
- Rubino F.M., Verduci C., Buratti M., Fustinoni S., Campo L., Omodeo-Sale E., Giglio M., Iavicoli S., Brambilla G., Colombi A. (2006). Assay of urinary α -fluoro- β -alanine by gas chromatography-mass spectrometry for the biological monitoring of occupational exposure to 5-fluorouracil in oncology nurses and pharmacy technicians. *Biomed. Chromatogr.* 20, 257.
- Sagent Pharmaceuticals. Inc. SDS (2016). 5-Fluorouracil. Safety Data Sheet. USA (Karta charakterystyki).
- Sangster J. (1994). LOGKOW Databank. Sangster Res. Lab. Canada, Montreal Quebec.

- Sasaki M., Dakeishi M., Hoshi S., Ishii N., Murata K. (2008). Assessment of DNA damage in Japanese nurses handling antineoplastic drugs by the comet assay. *J. Occup. Health.* 50, 7–12.
- Sayre R.S., Barr J.W., Bailey E.M. (2012). Accidental and experimentally induced 5-fluorouracil toxicity in dogs. *J. Vet. Emerg. Crit. Care* 22(5), 545–549.
- Scherf H.R., Schmahl D. (1975). Experimental investigations on immunodepressive properties of carcinogenic substances in male Sprague-Dawley rats. *Recent. Results Cancer Res.* 52, 76–87.
- Schimmel K.J., Richel D.J., van den Brink R.B., Guchelaar H.J. (2004). Cardiotoxicity of cytotoxic drugs. *Cancer Treatment Reviews.* 30(2), 181–191.
- Schmahl D., Osswald H. (1970). Experimental studies on the carcinogenic effects of anticancer chemotherapeutics and immunosuppressives. *Arzneimittel-Forsch./Drug Res.* 20, 1461–1467 [publication in German].
- Seino Y., Nagao M., Yahagi T., Hoshi A., Kawachi T., Sugimura T. (1978). Mutagenicity of several classes of antitumor agents to *Salmonella typhimurium* TA98, TA100 and TA92. *Cancer Res.* 38, 2148–2156.
- Sessink P., Anzion P., Van den Broek R., Bos P. (1992b). Detection of contamination with antineoplastic agents in a hospital pharmacy department. *The Netherlands Pharmaceutisch Weekblad Scientific edition* 14, 16–22.
- Sessink P., Connot T.H., Jorgenson J.A., Tyler T.G. (2011). Reduction in surface contamination with antineoplastic drugs in 22 hospital pharmacies in the US following implementation of a closed-system drug transfer device. *J. Oncol. Pharm. Pract.* 17(1), 39–48.
- Sessink P., Timmermans J.L., Anzion R., Bos R. (1994). Assessment of occupational exposure of pharmaceutical plant workers to 5-fluorouracil. Determination of σ -fluoro- β -alanine in urine. *Journal of Occupational Medicine* 36, 79–83.
- Sessink P.J.M., Boer K.A., Scheefhals A.P., Anzion R.B., Bos R.P. (1992a). Occupational exposure to antineoplastic agents at several departments in a hospital: environmental contamination and excretion of cyclophosphamide and ifosfamide in urine of exposed workers. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 64, 105–112.
- Shah R.M., MacKay R.A. (1978). Teratological evaluation of 5-fluorouracil and 5-bromo-2-deoxyuridine on hamster fetuses. *J. Embryol. Exp. Morphol.* 43, 47–54.
- Shani J., Berman J.A., Wolf W. (1978a). Autoradiographic distribution studies of ^{14}C -fluorouracil following oral or intravenous administration in mice bearing solid sarcoma-180. *J. Pharm. Sei.* 67, 344–347.
- Shani J., Wolf W., Schlesinger T., Atkins H.L., Bradley-Moore P.R., Casella V., Fowler J.S., Greenberg O., Ido T., Lambrecht R.M., MacGregor R., Mantescu C., Neirinckx R., Som P., Wolf A.P. (1978b). Distribution of ^{19}F -5-fluorouracil in tumor-bearing mice and rats. *Int. J. Nucl. Med. Biol.* 5, 19–28.
- Sherins R.J., DeVita V.T. Jr. (1973). Effect of drug treatment for lymphoma on male reproductive capacity: Studies of men in remission after therapy. *Annals of Internal Medicine* 79, 216–220.
- Sigma-Aldrich SDS (2014). 5-Fluorouracil. Safety Data Sheet. USA (Karta charakterystyki).
- Sitar O.S., Shaw D.H., Thirlwell M.P., Ruedy J.R. (1977). Disposition of 5-fluorouracil after intravenous bolus doses of a commercial formulation to cancer patients. *Cancer Res.* 37, 3981–3984.
- Skov T., Maarup B., Olsen J., Rorth M., Winthereik H., Lynge E. (1992). Leukaemia and reproductive outcome among nurses handling antineoplastic drugs. *Brit. J. Ind. Med.* 49, 855–861.
- Snavely N.R., Snavely D.A., Wilson B.B. (2010). Toxic Effects of Fluorouracil Cream Ingestion on Dogs and Cats. *Arch. Dermatol.* 146(10), 1195–1196.
- Soukop M., McVie J.G., Calman K.C. (1978). Fluorouracil cardiotoxicity. *Br. Med. J.* 1, 1422.
- Stadler H.E., Knowles J. (1971). Fluorouracil in pregnancy: effect on the neonate. *J. Am. Med. Assoc.* 217, 214–215.
- Stephens J.D., Golbus M.S., Miller T.R. (1980). Multiple congenital anomalies in a fetus exposed to 5-fluorouracil during the first trimester. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 37, 747–749.
- Stevenson D.L., Mikhailidis D.P., Gillett O.S. (1977). Cardiotoxicity of 5-fluorouracil. *Lancet* 2, 406–407.
- Suzuki H., Takasawa H., Kobayashi K., Terashima Y., Shimada Y., Ogawa I., Tanaka J., Imamura T., Miyazaki A., Hayashi M. (2009). Evaluation of a liver micronucleus assay with 12 chemicals using young rats (II): a study by the Collaborative Study Group for the Micronucleus Test/Japanese Environmental Mutagen Society-Mammalian Mutagenicity Study Group. *Mutagenesis* 24(1), 9–16.
- Tatsumura T., Koyama S., Tsujimoto M., Kitagawa M., Kagamimori S. (1993). Further study of nebulisation chemotherapy, a new chemotherapeutic method in the treatment of lung carcinomas: fundamental and clinical. *Br. J. Cancer* 68, 1146–1149.
- Tatsumura T., Yamamoto K., Murakami A., Tsuda M., Sugiyama S. (1983). New chemotherapeutic method for the treatment of tracheal and bronchial cancers – nebulisation chemotherapy. *Gan no Rinsho. Jap. J. Cancer Clinics* 29(7), 765–770.
- Theilen G.H. (1987). Adverse effect from use of 5% Fluorouracil. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 191(3), 276.
- Thomson/Micromedex (2007). Drug Information for the Health Care Professional. Volume 1. Greenwood Village, CO, 1430.
- Tsibirisi P., Bui-Xuan C., Bui-Xuan B., Lombard-Bohas C., Duperré S., Belkhiria M., Tabib A., Maujean G., Descotes J., Timour Q. (2006). Cardiac lesions induced by 5-fluorouracil in the rabbit. *Hum. Exp. Toxicol.* 25(6), 305–309.

- Undeger U., Basaran N., Kars A., Guc D. (1999). Assessment of DNA damage in nurses handling antineoplastic drugs by the alkaline COMET assay. *Mutat. Res.* 439, 277–285.
- Ursini C.L., Cavallo D., Colombi A., Giglio M., Marinaccio A., Iavicoli S. (2006). Evaluation of early DNA damage in health-care workers handling antineoplastic drugs. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 80, 134–140.
- US EPA (2004). Estimation Program Interface (EPI) Suite. Ver.3.12. Nov 30. 2004. [dostęp: 8.08.2017; <http://www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.html>].
- USP (U. S. Pharmacopeia) SDS (2013). 5-Fluorouracil. Safety Data Sheet. Canada (Karta charakterystyki).
- Valanis B. G., Vollmer W. M., Labuhn K. T., Glass A. G. (1993). Acute symptoms associated with antineoplastic drug handling among nurses. *Cancer Nursing* 16, 288–295.
- Vatanara A., Kalantarian P., Najafabadi A.R., Haririan I., Darabi M., Yamini Y. (2009). Nanoparticles of fluorouracil for Inhalation Precipitated by Supercritical Carbon Dioxide. *RDD Europe* 2, 373–376.
- Vilani F., Guindani A., Pagnoni A. (1979). 5-Fluorouracil cardiotoxicity. *Tumori* 65, 487–495.
- Villarini M., Dominici L., Piccinini R., Fatigoni C., Ambrogi M., Curti G., Morucci P., Muzi G., Monarca S., Moretti M. (2011). Assessment of primary, oxidative and excision repaired DNA damage in hospital personnel handling antineoplastic drugs. *Mutagenesis* 26(3), 359–369.
- Villarini M., Gianfredi V., Levorato S., Vannini S., Salvatori T., Moretti M. (2016). Occupational exposure to cytostatic/antineoplastic drugs and cytogenetic damage measured using the lymphocyte cytokinesis-block micronucleus assay: A systematic review of the literature and meta-analysis (Review). *Mutation Research – Reviews in Mutation Research* 770 (1), 35–45.
- Wattenberg L.W., Wiedmann T.S., Estensen R.D. (2004). Chemoprevention of Cancer of the Upper Respiratory Tract of the Syrian Golden Hamster by Aerosol Administration of Difluoromethylornithine and 5-Fluorouracil. *Canc. Res.* 64, 2347–2349.
- Wawrocka-Pawlak M. (2005). Jak działa 5-fluorouracyl. *Współczesna Onkologia* 9, 10, 414–423.
- Weathers D.R., Halstead C.L. (1969). Histologic study of the effect of 5-fluorouracil on chemically induced early dysplasia of the hamster cheek pouch. *J. Dent. Res.* 48, 157.
- Weiss H.D., Walker M.D., Wiernik P.H. (1974). Neurotoxicity of commonly used antineoplastic agents (first of two parts). *New Engl. J. Med.* 291, 75–81.
- Wilson J.G. (1971). Use of Rhesus monkeys in teratological studies. *Fed. Proc.* 30, 104–108.
- Withrow S.J., McEwen E.G. (1996). *Small Animal Clinical Oncology*. 2nd Ed. Philadelphia, W.B., Saunders Co., 80.
- Wong T., Benson W.M. (1957). Toxicity of 5-Fluorouracil. *Fed. Proc.* 16, 348 [cyt. za: Lindner 1960].
- Yoshida J., Koda S., Nishida S. (2011). Association between occupational exposure levels of antineoplastic drugs and work environment in five hospitals in Japan. *J. Oncol. Pharm. Pract.* 17, 29–38.
- Yoshida J., Kosaka H., Tomioka K., Kumagai S. (2006). Genotoxic risks to nurses from contamination of the work environment with antineoplastic drugs in Japan. *J. Occup. Health.* 48, 517–522.
- Załęska-Radziwiłł M., Łebkowska M., Affek K., Chrzanowska N. (2011). Ocena ryzyka wywołanego obecnością wybranych farmaceutyków w wodach powierzchniowych w stosunku do sinic i roślin [Environmental risk assessment of selected pharmaceuticals present in surface waters in relation to cyanobacteria and plants]. *Ochrona Środowiska i Zasobów Naturalnych [Environmental Protection and Natural Resources]* 48, 372–382.
- Zarogoulidis P., Chatzaki E., Porpodis K., Domvri K., Schmidt W.H., Goldberg E.P., Karamanos N., Zarogoulidis K. (2012). Inhaled chemotherapy in lung cancer: future concept of nanomedicine. *International Journal of Nanomedicine* 7, 1551–1572.
- Zeiger E., Anderson B., Haworth S., Lawlor T., Mortelmans K., Speck W. (1987). Salmonella mutagenicity tests: III. Results from the testing of 255 chemicals. *Environ. Mutagen.* 9, 1–110.

Adres do korespondencji/Contact details:

mgr inż. MAŁGORZATA KUPCZEWSKA-DOBECKA
Instytut Medycyny Pracy im. prof. dr. med. Jerzego Nofera
91-348 Łódź, ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus
POLAND

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

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

Zakres badania wstępnego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na: szpik kostny, skórę, spojówki, układ pokarmowy, układ oddechowy i układ krążenia, w zależności od wskazań – badanie dermatologiczne.

Badania pomocnicze: morfologia krwi, aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AST), aminotransferazy alaninowej (ALT), stężenie kreatyniny w surowicy, EKG, w zależności od wskazań spirometria.

Zakres badania okresowego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na: szpik kostny, skórę, spojówki, układ pokarmowy, układ oddechowy, układ krążenia, w zależności od wskazań badanie dermatologiczne, konsultacja okulistyczna, konsultacja neurologiczna.

Badania pomocnicze: morfologia krwi, aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AST), aminotransferazy alaninowej (ALT), stężenie kreatyniny w surowicy, EKG, w zależności od wskazań – spirometria. Częstotliwość badań okresowych: co roku lub co 2 lata.

Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na: szpik kostny, skórę, spojówki, układ pokarmowy, układ oddechowy, układ krążenia, w zależności od wskazań badanie dermatologiczne, konsultacja okulistyczna, konsultacja neurologiczna.

Badania pomocnicze: morfologia krwi, aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AST), aminotransferazy alaninowej (ALT), stężenie kreatyniny w surowicy, EKG, w zależności od wskazań spirometria.

U w a g a

Lekarz przeprowadzający badanie profilaktyczne może poszerzyć jego zakres o dodatkowe specjali-

styczne badania lekarskie oraz badania pomocnicze, a także wyznaczyć krótszy termin następnego badania, jeżeli stwierdzi, że jest to niezbędne dla prawidłowej oceny stanu zdrowia osoby przyjmowanej do pracy lub pracownika.

Narządy (układy) krytyczne

Narządami (układami) krytycznymi podczas pracy w narażeniu na fluorouracyl są szpik kostny i układ pokarmowy.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Przeciwwskazaniami lekarskimi do zatrudnienia w narażeniu na fluorouracyl są:

- choroby przebiegające z zaburzeniami czynności szpiku kostnego,
- nawrotowe zapalenie skóry o charakterze wyprysku kontaktowego i atopowego zapalenia skóry.

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 szkodliwe działanie na płodność lub na dziecko w łonie matki w narażeniu na fluorouracyl – frakcję wdychalną nie wolno zatrudniać kobiet w ciąży. Należy zachować ostrożność u kobiet planujących ciążę.

Pracownicy powinni być informowani o możliwości powstania wad genetycznych u potomstwa w związku z narażeniem na fluorouracyl – frakcję wdychalną.

Ze względu na działanie drażniące skórę, spojówki i układ oddechowy w badaniu podmiotowym należy uwzględnić wywiad w kierunku chorób alergicznych. Należy zwrócić uwagę na zarządzanie ryzykiem podczas stosowania fluorouracylu przez pracowników. Implementacja właściwych procedur i środków bezpieczeństwa na stanowiskach pracy, na których są stosowane cytostatyki, powoduje obniżenie poziomu narażenia zawodowego.

