

*Arh.farm. 2012;62: 101 – 110**Stručni rad/Professional paper*

Antineoplastici – procena rizika

Biljana Antonijević

Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet, Katedra za toksikologiju „Akademik Danilo Soldatović”, Vojvode Stepe 450, 11000 Beograd

e-mail: abiljana@pharmacy.bg.ac.rs

Telefon: +381 113951250

Kratak sadržaj

Tokom poslednjih decenija, pokazano je da je medicinsko osoblje tokom svakodnevnih profesionalnih aktivnosti izloženo antineoplasticima, na šta su direktno ukazivala merenja njihovih koncentracija u urinu. Iako nisu rađena merenja na koži, pokazano je da postoji visok nivo kontaminacije rukavica (do 9,6 mg) koje se nose tokom pripreme i primene ovih lekova, što je ukazivalo da je koža glavni put ekspozicije antineoplasticima. Antineoplastici se sve više koriste i u veterinarskoj medicini, tako da mogu biti izloženi i veterinari i veterinarski tehničari. Takođe, radnici koji dolaze u kontakt sa medicinskim i farmaceutskim otpadom potencijalno mogu biti izloženi i višim nivoima antineoplastika. Od najvećeg značaja među štetnim efektima pri ekspoziciji antineoplasticima su reproduktivna toksičnost, genotoksičnost i potencijalna karcinogenost. Poznato je da ovi lekovi mogu dovesti do poremećaja u razvoju fetusa gravidnih pacijentkinja sa pojavom kongenitalnih malformacija i uginuća fetusa. Pokazana je veza između koncentracije antineoplastika u urinu medicinskih sestara sa mutagenom aktivnošću, hromozomskim aberacijama i razmenom sestara hromatida u limfocitima. Računanjem karcinogenog rizika usled profesionalne ekspozicije, došlo se do rezultata da je očekivan broj karcinoma 17-100 na milion ljudi u populaciji. Efikasno upravljanje rizikom obuhvata sve aspekte bezbednosti na radu, kao i permanentnu edukaciju.

Ključne reči: antineoplastici, profesionalna izloženost, procena rizika

Uvod

U svetu i kod nas uočen je porast incidence razvoja karcinoma. Prema podacima Svetske zdravstvene organizacije, svake godine se dijagnostikuje više od 11 miliona novih slučajeva karcinoma širom sveta. Očekuje se da ovaj broj do 2020. dostigne cifru od 16 miliona slučajeva. Sledstveno tome će u narednoj dekadi porasti i broj tretmana. Međutim, ovo se ne odnosi samo na humanu medicinu, nego i na činjenicu da se lekovi iz grupe antineoplastika sve više koriste i u veterinarskoj medicini. Trenutno je komercijalno dostupno oko 100 različitih lekova iz ove grupe, koji se mogu prema mehanizmu dejstva grupisati u alkilirajuće agense, anti-metabolite, inhibitore mitoze i antibiotike.

Prvi pokušaji lečenja karcinoma vršeni su primenom biljnih ekstrakata (1), međutim era moderne hemoterapije počela je početkom 20. veka kada je 1909. *Paul Ehrlich* objavio knjigu o hemoterapiji (2). Neposredno posle Prvog svetskog rata dva farmaceuta *Louis Goodman* i *Alfred Gilman* bili su regrutovani od strane Ministarstva odbrane SAD da istražuju potencijalnu terapijsku primenu jednog bojnog otrova tj. azotnog iperita. Nalazi autopsija vojnika eksponovanih iperitu tokom tog rata otkrili su pojavu očigledne limfoidne i mijeloidne supresije. Tako su *Goodman* i *Gilman* obrazložili da bi se ovaj agens mogao koristiti u lečenju limfoma (3). Ovi nalazi su 1950 - ih pokrenuli novu oblast u medicini sa ciljem otkrića molekula koji bi mogli da dospeju do ćelija karcinoma u organizmu i unište ih. Možda se najvažniji preokret u eri promovisanja otkrića na polju antineoplastika desio 1965. godine kada su *James Holland*, *Emil Freireich* i *Emil Frei* prepostavili da terapija karcinoma treba da sledi strategiju antibiotske terapije kod tuberkuloze u kombinaciji sa drugim lekovima koji bi imali različita ciljna mesta dejstva, što bi, kako su prepostavili, smanjilo potencijalnu rezistenciju tumora prema primenjenim lekovima. Od tada pa do današnjih dana, sprovode se kontinuirana istraživanja novih jedinjenja i njihovih kompleksnih kombinacija.

Profesionalna ekspozicija lekovima iz grupe antineoplastika

Tokom poslednjih decenija, nesumnjivo je pokazano da je medicinsko osoblje izloženo antineoplasticima tokom svakodnevnih profesionalnih aktivnosti. Naime, na to su ukazivali nalazi u urinu dobijeni u većem broju studija (4-6). Studije koje su evaluirale nivoe inhalacione izloženosti pokazale su mestimično relativno niske koncentracije antineoplastika u uzorcima vazduha, sa maksimalnim nivoima od oko 2 ng/m³ (7, 8). Ove relativno niske koncentracije u vazduhu nije bilo moguće korelirati sa vrednostima u urinu. Međutim, merenja su pokazala da postoji visok nivo kontaminacije rukavica (do 9,6 mg) koje se nose tokom pripreme i primene ovih lekova, što je ukazivalo da je koža glavni put ekspozicije antineoplasticima (5, 8). Peroralna ekspozicija usled kontakta ruka-usta bi potencijalno mogla da se uzme u obzir, ali se

imajući u vidu visoke higijenske standarde i zahtev za čestim pranjem ruku, može smatrati bez većeg značaja.

Ustanovljeno, je dakle, da dermalna ekspozicija predstavlja glavni put unosa pri profesionalnoj izloženosti, usled rukovanja koncentrovanim formulacijama tokom pripreme, usled primene leka, ali takođe i kao posledica kontakta sa pacijentom, ekskretima (urin, saliva, feces, vomitus, itd.) i svim predmetima i tkaninama sa kojima je pacijent u kontaktu. Pored primene u humanoj medicini, antineoplastici se sve više koriste i u veterinarskoj medicini, tako da mogu biti izloženi i veterinari i veterinarski tehničari (9). Takođe, radnici koji dolaze u kontakt sa medicinskim i farmaceutskim otpadom potencijalno mogu biti izloženi i višim nivoima antineoplastika nego što su to medicinske sestre na onkologiji.

Zahvaljujući brojnim studijama početkom 1990-tih koje su potvrdile da su onkološko medicinsko osoblje i bolnički farmaceuti rizične grupe, razvijene su i uvedene u mnogim zemljama specifične preporuke, vodiči i/ili zakonske obaveze u smislu bezbednog rukovanja ovom grupom lekova tokom proizvodnje, neposredne pripreme i primene.

Potencijalni zdravstveni efekti pri profesionalnoj ekspoziciji

Hemoterapeutici koji se primenjuju u onkološkoj praksi su u osnovi toksične supstance, zbog čega su kod pacijenata uočeni ozbiljni neželjeni efekti, koji ograničavaju režim doziranja te je stoga kontrola potencijalnih toksičnih efekata od velikog značaja za uspeh terapije. Od najvećeg značaja među štetnim efektima pri ekspoziciji antineoplasticima su reproduktivna toksičnost, genotoksičnost i potencijalna karcinogenost.

Reproduktivna toksičnost. Antineoplastici su lekovi koji su razvijeni sa ciljem da suzbiju ćelijsku proliferaciju, pa posledično deluju i na fertilitet u opštem smislu. Kod skoro svih antineoplastika nalazi eksperimentalnih studija ukazuju na teratogeni potencijal (10) što upućuje na potencijalni rizik za humani fetus. Poznato je da kada se ovi lekovi primenjuju u terapijskim dozama (u opsegu od 150 mg do 6 g po pacijentu) mogu dovesti do poremećaja u razvoju fetusa gravidnih pacijentkinja sa pojavom kongenitalnih malformacija i uginuća fetusa (10-12). Nekoliko epidemioloških studija koje su sprovedene među medicinskim sestrama pokazale su da nivoi pri profesionalnoj ekspoziciji mogu dovesti do efekata toksičnih po reprodukciju (gubitak fetusa, spontani abortusi, kongenitalne malformacije, mala težina po rođenju) uz napomenu da su neki od rezultata kontradiktorni i teški za interpretaciju (13-18). Najznačajnija ograničenja ovih studija su neprecizno definisan nivo ekspozicije i odsustvo relevantnog kriterijuma kojim bi se uspostavila uzročno-posledična veza.

Genotoksičnost i karcinogenost. U većem broju studija je takođe pokazano da se kod pacijenata lečenih antineoplastcima mogu javiti sekundarni maligniteti (Tabela I) (19-23). Dokazana je veza između koncentracije antineoplastika u urinu medicinskih sestara sa mutagenom aktivnošću, hromozomskim aberacijama i razmenom sestara hromatida u limfocitima (24-27). Računanjem karcinogenog rizika usled profesionalne ekspozicije antineoplastcima nakon 10 godina praćenja, došlo se do rezultata da je očekivan broj karcinoma 17-100 na milion ljudi u populaciji (28).

Tabela I Klasifikacija nekih antineoplastika prema Međunarodnoj agenciji za istraživanje karcinoma (IARC)

Grupa 1 Karcinogen za ljude	Grupa 2 Verovatno karcinogen za ljude
Azatioprim	Adriamicin
N,N-bis(2-hloretil)-2-naftilamin	Azacitidin
1,4-butandiol dimetansulfonat	Bishloretil nitrozourea
Hlorambucil	1-(2-hloretil)-3-cikloheksil-1-nitrozourea
Ciklofosfamid	Hlorozotocin
Etopozid sa cisplatinom i bleomicinom	Cisplatin
Melfalan	N-etil-N-nitrozourea
MOPP	Azotni iperit
Tiotepa	Prokarbazin hidrohlorid
Treosulfan	Tenipozid
Grupa 2B Moguće karcinogen za ljude	Grupa 3 Nije klasifikovan
Amsakrin	5-fluorouracil
Aziridin	Izofosfamid
Bleomicin	6-merkaptopurin
Dakarbazin	Metotreksat
Daunomicin	Prednizon
Merfalan	Vinblastin sulfat
Mitomicin C	Vinkristin sulfat
Mitoksantron	
Streptozocin	

U ispitivanju u koje su bili uključeni bolnički farmaceuti i medicinske sestre koje su radile sa antineoplastcima, rađeni su mikronukleus test, komet test, kao i merenja superioksid dismutaze (SOD), katalaze (CAT) i jedinjenja koja reaguju sa tiobarbiturnom kiselinom (TBARS). Rezultati komet testa su pokazali povećanje oštećenja DNK u odnosu na kontrolnu grupu, frekvencija mikronukleusa je bila

značajno povećana i korelirala je sa starosnom dobi i dužinom ekspozicije, a od parametara oksidativnog stresa, jedino je aktivnost katalaze bila povećana (29). U cilju praćenja genotoksičnog oštećenja profesionalno izloženih medicinskih sestara, ustanovljena je jasna veza između koncentracije ciklofosfamida u urinu, kao biomarkera ekspozicije, i značajnog povećanja učestalosti hromozomskih aberacija (oko 2,5 puta) uključujući prekide hromatida, gubitak i acentrične fragmente (30). Slična studija (31) je kod ekspanovanog medicinskog osoblja ustanovila merljive koncentracije ciklofosfamida, 5-fluorouracila i njegovog metabolita i pojavu 2,5 puta učestalije hromozomske aberacije ćelija limfocita i bukalnih ćelija dobijenih eksfolijacijom, od čega je povećanje broja prekida bilo oko 5 puta veće. Praćenje genotoksičnog efekta (mikronukleus test i komet test na limfocitima i bukalnim ćelijama) u populaciji medicinskih sestara i farmaceuta (60 ispitanica) onkološkog odeljenja u jednoj bolnici u Indiji dovelo je do identičnih rezultata koji su nesumnjivo ukazali na potrebu uvođenja mera prevencije pri rukovanju antineoplasticima (32). Nedavno su objavljeni rezultati (33) prospektivne kohort studije (n = 56 213) kojom su obuhvaćene medicinske sestre registrovane u periodu 1974-2000. u Britanskoj Kolumbiji (Kanada) koji su ukazali na relativni rizik (RR) za nastanak karcinoma dojke (RR = 1,83; 95% CI = 1,03-3,23; 12 slučajeva) sa mogućnošću nastanka kongenitalnih anomalija oka u potomstvu (OR = 3,46; 95% CI = 1,08 - 11,14; 3 slučaja) kod onih sestara koje su dolazile u kontakt sa antineoplasticima. Kod onih sa dužom ekspozicijom bio je povećan rizik od karcinoma rektuma (RR = 1,87; 95% CI = 1,07 – 3,29, 14 slučajeva). Nije, međutim, bilo statistički značajnog povećanja rizika od leukemije, prevremenih porođaja, male težine pri rođenju i drugih kongenitalnih anomalija.

Procena ekspozicije i rizika

Na osnovu brojnih studija profesionalne izloženosti antineoplasticima identifikovane su sledeće grupe koje su potencijalno pod povećanim rizikom:

- farmaceuti i farmaceutske tehničari koji rade na izradi rastvora,
- medicinsko osoblje koje radi u administriranju leka,
- lekari i medicinsko osoblje koje se direktno bavi pacijentom (pregled, uzimanje uzoraka, nega),
- zaposleni na poslovima čišćenja,
- zaposleni na poslovima pranja,
- članovi porodice i prijatelji,
- istraživači i zaposleni u laboratoriji,
- radnici uključeni u poslove transporta leka.

U cilju što preciznije procene nivoa ekspozicije predloženi su odgovarajući pristupi, kao i adekvatni biomarkeri ekspozicije predstavljeni u Tabeli II (34).

Tabela II Metode za procenu profesionalne ekspozicije i efekata antineoplastika

Hemijska analiza	Uzorci	Vazduh Gaza, vata Rukavice
	Biološki uzorci	Lekovi Metaboliti Degradacioni proizvodi DNK prekidi
	Biomarkeri ekspozicije	U-Mutageni
Testovi genotoksičnosti	Biomarkeri efekta	CA, SCE, MN Tačkaste mutacije
	Kohort studije	Simptomi Karcinomi Reproduktivna toksičnost Drugi zdravstveni efekti
Epidemiološke studije		

Faktori koji utiču na nivo ekspozicije uključuju sledeće: okolnosti pod kojim se rukuje lekovima (priprema, primena ili odlaganje), količina leka koja se priprema, učestalost i trajanje kontakta sa lekom, obim resorpcije leka, korišćenje digestora, kabineta, komora, korišćenje sredstava lične zaštite, radne procedure, itd.

Dosadašnje preporuke i mere lične zaštite, međutim, nisu dovoljne da spreče unos antineoplastika u organizam na šta upućuje činjenica da se u urinu izloženih radnika detektuju citostatici i njihovi metaboliti. Takođe, rezultati ispitivanja biomarkera potvrđuju povećanu učestalost indikatora genotoksičnog oštećenja, među kojima je za neke (hromozomske aberacije i mikronikleusi) pokazana jasna veza sa povećanom incidencom nastanka karcinoma. Interesantno je, najzad, napomenuti da je za neke iz grupe monoklonskih antitela, a u saglasnosti sa važećom legislativom u EU u pogledu procene rizika i sledstvene klasifikacije i obeležavanja (*Annex VI, Dir. 67/548/EEC*) evaluirana klasa opasnosti i to: mutagenost (kategorije 1 i 2), i reproduktivna toksičnost (fertilitet kategorije 3 i rast i razvoj kategorije 1 i 2) što upućuje na znak opasnosti T (toksično) i sledeće oznake rizika: R 42 - može izazvati senzibilizaciju pri udisanju,

R 46 - može izazvati nasledna genetska oštećenja, R 61 - može štetno delovati na plod, R 62 - moguć rizik od smanjenja plodnosti, R 64 - može štetno delovati na odojčad (35).

Zbog svega navedenog efikasno upravljanje rizikom obuhvata nekoliko aspekata (36): unapređenje prakse rukovanja antineoplasticima, standardizacija analitičkih procedura u cilju obezbeđenja komparabilnih nalaza ispitivanja, kvantitativna procena rizika novih lekova i integrativna procena rizika, unapređenje uslova rada, sprečavanje neodgovornog ponašanja usled lažne iluzije o permanentnoj bezbednosti na radu, razvoj potpuno zatvorenih sistema i uvođenje robotike u pripremu leka, izbegavanje nepotrebnog transporta leka, jasne procedure za slučaj akcidentalnog prosipanja leka, permanentna edukacija. Primena različitih strategija na različitim nivoima je jasno dovela do značajnog smanjenja nivoa ekspozicije, pri čemu je jedan od budućih ciljeva da se obezbede takvi uslovi rada da interna doza antineoplastika bude niža od limita detekcije metode koja se koristi u biološkom monitoringu.

Literatura

1. Hajdu SI. 2000 years of chemotherapy of tumors. *Cancer* 2005;103:1097-1102.
2. Ehrlich P. Beiträge zur experimentellen pathologie und chemotherapie. Leipzig, Germany. Akademische Verlagsgesellschaft, 1909.
3. Goodman LS, Wintrobe MM, Dameshek W, Goodman MJ, Gilman A, McLennan MT. Nitrogen mustard therapy. Use of methyl-bis(beta-chloroethyl)amine hydrochloride and tris(beta-chloroethyl)amine hydrochloride for Hodgkin's disease, lymphosarcoma, leukemia and certain allied and miscellaneous disorders (Reprinted in *JAMA* 1984;251:2255-2261). *Journal of the American Medical Association* 1946;105:475-476.
4. Sessink PJM, Boer KA, Scheefhals APH, Anzion RBM, Bos RP. 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* 1992;64:105-112.
5. Sessink PJ, van de Kerkhof MC, Anzion RB, Noordhoek J, Bos RP. Environmental contamination and assessment of exposure to antineoplastic agents by determination of cyclophosphamide in urine of exposed pharmacy technicians: is skin absorption an important exposure route? *Arch Environ Health* 1994;49:165-169.
6. Ensslin AS, Stoll Y, Pethran A, Pfaller A, Rommelt H, Fruhmann G. Biological monitoring of cyclophosphamide and ifosfamide in urine of hospital personnel occupationally exposed to cytostatic drugs. *Occup Environ Med* 1994;51:229-233.
7. Kiffmeyer TK, Kube C, Opiolka S, Schmidt KG, Schöppe G, Sessink PJM. Vapour pressures, evaporation behaviour and airborne concentrations of hazardous drugs: implications for occupational safety. *The Pharm J* 2002;268:331-337.

8. Kromhout H, Hoek F, Uitterhoeve R, Huijbers R, Overmars RF, Anzion R, Vermeulen R. Postulating a dermal pathway for exposure to anti-neoplastic drugs among hospital workers. Applying a conceptual model to the results of three workplace surveys. *Ann Occup Hyg* 2000;44:551-560.
9. Pellicaan CH, Teske E. Risks of using cytostatic drugs in veterinary medical practice. *Tijdschr Diergeneeskd* 1999;124:210-215.
10. Cardonick E, Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet Oncol* 2004;5:283-291.
11. Ebert U, Löffler H, Kirch W. Cytotoxic therapy and pregnancy. *Pharmacol Ther* 1997;74:207-220.
12. Zemlickis D, Lishner M, Degendorfer P, Panzarella T, Sutcliffe SB, Koren G. Fetal outcome after in utero exposure to cancer chemotherapy. *Arch Intern Med* 1992;152:573-576.
13. Selevan SG, Lindbohm ML, Hornung RW, Hemminki K. A study of occupational exposure to antineoplastic drugs and fetal loss in nurses. *N Engl J Med* 1985;313:1173-1178.
14. Stücker I, Caillard JF, Collin R, Gout M, Poyen D, Hémon D. Risk of spontaneous abortion among nurses handling antineoplastic drugs. *Scand J Work Environ Health* 1990;16:102-107.
15. Stücker I, Mandereau L, Hémon D. Relationship between birthweight and occupational exposure to cytostatic drugs during or before pregnancy. *Scand J Work Environ Health* 1993;19:148-153.
16. Valanis BG, Vollmer WM, Steele P. Occupational exposure to antineoplastic agents: Self-reported miscarriages and stillbirths among nurses and pharmacists. *J Occup Environ Med* 1999;41:632-638.
17. Hemminki K, Kyyronen P, Lindbohm ML. Spontaneous abortions and malformations in the offspring of nurses exposed to anaesthetic gases, cytostatic drugs, and other potential hazards in hospitals, based on registered information of outcome. *J Epidemiol Community Health* 1985;39:141-147.
18. Skov T, Maarup B, Olsen JH, Rorth M, Winthereik H, Lynge E. Leukaemia and reproductive outcome among nurses handling antineoplastic drugs. *Br J Ind Med* 1992;49:855-861.
19. Greene MH, Harris EL, Gershenson DM, Malkasian GD Jr., Melton LJ 3rd, Dembo AJ, Bennett JM, Moloney WC, Boice JD, Jr. Melphalan may be a more potent leukemogen than cyclophosphamide. *Ann Intern Med* 1986;105:360-367.
20. Baker GL, Kahl LE, Zee BC, Stolzer BL, Agarwal AK, Medsger TA. Malignancy following treatment of rheumatoid arthritis with cyclophosphamide. *Am J Med* 1987;83:1-9.
21. Kaldor JM, Day NE, Pettersson F, Clarke EA, Pedersen D, Mehnert W, Bell J, Host H, Prior P, Karjalainen S, Neal F, Koch M, Band P, Choi W, Kim VP, Arslan A, Zarén B, Belch AR, Storm H, Kittelmann B, Fraser P, Stovall M. Leukemia following chemotherapy for ovarian cancer. *N Engl J Med* 1990;322:1-6.
22. Haas JF, Kittelmann B, Mehnert WH, Staneczek W, Möhner M, Kaldor JM, Day NE. Risk of leukaemia in ovarian tumor and breast cancer patients following treatment by cyclophosphamide. *Br J Cancer* 1987;55:213-218.
23. IARC. Overall Evaluations of Carcinogenicity: An Updating of IARC Monographs Volumes 1 to 42, IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans, Supplement 7. Lyon, France. 1987.
24. Milkovic-Kraus S, Horvat D. Chromosomal abnormalities among nurses occupationally exposed to antineoplastic drugs. *Am J Ind Med* 1991;19:771-774.
25. Sardas S, Gök S, Karakaya AE. Sister chromatid exchanges in lymphocytes of nurses handling antineoplastic drugs. *Toxicol Lett* 1991;55:311-315.

26. Goloni-Bertollo EM, Tajara EH, Manzato AJ, Varella-Garcia M. Sister chromatid exchanges and chromosome aberrations in lymphocytes of nurses handling antineoplastic drugs. *Int J Cancer* 1992;50:341-344.
27. Sessink PJ, Cerna M, Rossner P, Pastorkova A, Bavarova H, Frankova K, Anzion RB, Bos RP. Urinary cyclophosphamide excretion and chromosomal aberrations in peripheral blood lymphocytes after occupational exposure to antineoplastic agents. *Mutat Res* 1994;309:193-199.
28. Sessink PJ, Kroese ED, van Kranen HJ, Bos RP. Cancer risk assessment for health care workers occupationally exposed to cyclophosphamide. *Int Arch Occup Environ Health* 1995;67:317-323.
29. Rombaldi F, Cassini C, Salvador M, Saffi J, Erdtmann B. Occupational risk assessment of genotoxicity and oxidative stress in workers handling anti-neoplastic drugs during a working week. *Mutagenesis* 2009; 24(2):143–148.
30. Burgaz S, Karahalil B, Canli Z, Terzioglu F, Ancel G, Anzion RBM, Bos RP, Hu Èttner E. Assessment of genotoxic damage in nurses occupationally exposed to antineoplastics by the analysis of chromosomal aberrations. *Hum Exp Toxicol* 2002; 21:129-135.
31. Cavallo D, Ursini CL, Perniconi B, Di Francesco A, Giglio M, Rubino FM, Marinaccio A, Iavicoli S. Evaluation of genotoxic effects induced by exposure to antineoplastic drugs in lymphocytes and exfoliated buccal cells of oncology nurses and pharmacy employees. *Mutation Research* 2005; 587: 45–51.
32. Rekhadevi PV, Sailaja N, Chandrasekhar M, Mahboob M, Rahman MF, Grover P. Genotoxicity assessment in oncology nurses handling anti-neoplastic drugs. *Mutagenesis* 2007; 22(6): 395–401.
33. Ratner PA, Spinelli JJ, Beking K, Lorenzi M, Chow Y, Teschke K, Le ND, Gallagher RP, Dimich-Ward H. Cancer incidence and adverse pregnancy outcome in registered nurses potentially exposed to antineoplastic drugs. *BMC Nursing* 2010; 9:15.
34. Prista SJ. Biomarkers of occupational exposure do anticancer agents: A minireview. *Toxicol Lett* 2011; 207: 42–52.
35. Halsen G, Krämer I. Assessing the risk to health care staff from long-term exposure to anticancer drugs – the case of monoclonal antibodies. *J Oncol Pharm Pract* 2011; 17: 68.
36. Meier K, Griffith N, Goodin S. Safe handling of oral chemotherapeutic agents: a European perspective. *Eur J Oncol Pharm* 2011; 4-9.

Antineoplastics-risk assessments

Biljana Antonijević

University of Belgrade - Faculty of Pharmacy, Department of Toxicology „Akademik Danilo Soldatović”, Vojvode Stepe 450, 11000 Belgrade, Serbia

Summary

During the last decades, numerous studies have pointed out that nurses and other hospital workers are exposed to antineoplastic drugs during daily activities due to levels of antineoplastics found in their urine. Although antineoplastics have not been measured on the skin, high contamination levels were found (up to 9,6 mg) on gloves used during preparation and administration of these drugs, which indicates that exposure via the skin is presumably the major route of exposure. Antineoplastics have been reported to be increasingly prescribed in veterinary clinics, and consequently veterinarians and veterinary assistants might also be exposed. Workers handling potentially contaminated waste products from hospitals could also come in contact through surface contamination. Major adverse health effects have been related to reproductive effects, mutagenicity and cancer. Antineoplastics are known to cause defects in developing fetuses of cancer patients resulting in foetal death and congenital malformations. Several studies have found antineoplastics to be related to mutagenic activity in nurses' urine and to chromosomal aberrations and sister chromatid exchange in lymphocytes. The expected number of cancer cases among oncology nurses occupationally exposed was estimated to be 17 – 100 per million. An effective risk management needs to consider safety measures and constant education of personnel.

Key words: antineoplastics, work exposure, risk assessment
