

Etopozyd – frakcja wdychalna

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

Etoposide – inhalable fraction

Documentation of proposed values of occupational exposure limits (OELs)

dr RENATA SOĆKO

<https://orcid.org/0000-0002-4304-9563>

Instytut Medycyny Pracy im. prof. dr. med. Jerzego Nofera, Łódź

Nofer Institute of Occupational Medicine, Łódź

NDS	0,0017 mg/m ³
NDSCh	nie ustalono
NDSP	nie ustalono
DSB	nie ustalono
Carc. 1B	substancja rakotwórcza kategorii zagrożenia 1B (wykazuje potencjalne działanie rakotwórcze na ludzi)
Ft	substancja o działaniu szkodliwym na rozrodczość

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 26.10.2017 r.

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

Streszczenie

Etopozyd w temperaturze pokojowej jest ciałem stałym występującym w postaci białego lub żółtobrazowego, krystalicznego proszku. Jest stosowany jako lek przeciwnowotworowy o działaniu cytotoksycznym i antymitotycznym w leczeniu: nowotworów jądra, ostrej białaczki szpikowej, raka płuca, niedrobnokomórkowego raka płuca, raka kory nadnerczy, raka żołądka, wątrobiaka zarodkowego, ostrej białaczki limfoblastycznej oraz nowotworów mózgu. Zalecany jest także w leczeniu mięsaka Ewinga oraz mięsaka Kaposiego skojarzonego z AIDS. Cytostatyk ten jest dostępny w kapsułkach przyjmowanych drogą pokarmową oraz w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji.

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

Monografię wraz z propozycją normatywu higienicznego dla etopozydu opracowano w ramach kontynuacji prac nad ustalaniem wartości normatywów higienicznych dla cytostatyków. Według raportu Krajowego Konsultanta w dziedzinie pielęgniarstwa onkologicznego w 2010 r. liczba pielęgniarek zatrudnionych w placówkach onkologicznych wynosiła łącznie 5 077 (dane niepełne, obejmujące jedynie 12 województw).

Na podstawie danych z Centralnego Rejestru Danych o Narażeniu na Substancje Chemiczne, ich Mieszaniny, Czynniki lub Procesy Technologiczne o Działaniu Rakotwórczym lub Mutagenym prowadzonego w Instytucie Medycyny Pracy w Łodzi narażenie na etopozyd w Polsce w ciągu ostatnich 3 lat miało tendencję rosnącą. W 2015 r. na substancję było narażonych 414 osób.

¹ Wartość NDS etopozydu została w dniu 6.12.2018 r. przyjęta na 90. posiedzeniu 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 w środowisku pracy.

² Publikacja opracowana 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.

Substancja ta nie została zaklasyfikowana urzędowo w Unii Europejskiej. Większość producentów i importerów etopozydu klasyfikuje go pod kątem działania rakotwórczego do kategorii 1B ze zwrotem zagrożenia: „może powodować raka” oraz do ostrej toksyczności po narażeniu drogą pokarmową do kategorii 4.

Głównym skutkiem toksycznego działania etopozydu jako leku jest supresja czynności szpiku kostnego, w wyniku której dochodzi do: neutropenii, granulocytopenii i małopłytkowości, leukopenii, zwiększenia liczby megaloblastów w szpiku kostnym oraz objawów ze strony układu pokarmowego (np. nudności, wymiotów o lekkim lub średnim nasileniu), skurczu oskrzeli, stanu zapalnego błon śluzowych, uczucia niesmaku w ustach, łysienia oraz wtórnej białaczki.

Według IARC istnieją ograniczone dowody działania rakotwórczego etopozydu na zwierzęta, natomiast są wystarczające dowody na działanie rakotwórcze etopozydu u ludzi w przypadku łącznego narażenia na cisplatynę i bleomycynę.

W IARC zaklasyfikowano etopozyd jako substancję prawdopodobnie rakotwórczą dla ludzi (grupa 2A), a w połączeniu z cisplatyną i bleomycyną jako substancję rakotwórczą dla ludzi (grupa 1.).

Działanie genotoksyczne etopozydu wykazano w badaniach przeprowadzonych na materiale ludzkim i zwierzęcym w warunkach *in vitro* bez aktywacji metabolicznej. Etopozyd powodował zarówno u ludzi, jak i u zwierząt doświadczalnych: występowanie aberracji chromosomowych, wzrost wymiany chromatyd siostrzanych, przerwanie obu lub jednej nici DNA oraz tworzenie mikrojąder.

W badaniach doświadczalnych na zwierzętach (myszach, szczurach, królikach) etopozyd wykazywał działanie teratogenne i embriotoksyczne. U kobiet leczonych etopozydem opisano występowanie przejściowych zaburzeń czynności jajników. Wpływ etopozydu na pracę jajników nie zależał jednak od dawki leku lecz od wieku pacjentki.

Ponadto u kobiet leczonych etopozydem notowano spontaniczne porody. W niektórych przypadkach wykazano działanie embriotoksyczne leku. Nie stwierdzono wad wrodzonych u dzieci, których matki były leczone samym etopozydem lub w połączeniu z innymi cytostatykami, jak również u dzieci mężczyzn leczonych etopozydem.

Skutkiem krytycznym działania etopozydu jako leku jest zahamowanie czynności szpiku kostnego. Najmniejszą dawkę terapeutyczną leku wyznaczono na poziomie 2,37 mg/kg mc./dobę.

W Polsce dotychczas nie zostały ustalone wartości najwyższych dopuszczalnych stężeń (NDS) etopozydu w środowisku pracy.

Przy ustaleniu wartości NDS etopozydu uwzględniono następujące dane:

- ustalone przez producentów etopozydu wartości dopuszczalnych poziomów narażenia zawodowego na tę substancję wynoszą 0,0003 lub 0,0007 mg/m³,
- dostępne wyniki badań ludzi i zwierząt nie pozwalają na ustalenie zależności dawka–skutek,
- ze względu na działanie: genotoksyczne, rakotwórcze, teratogenne i wpływ na rozrodczość etopozydu w NIOSH przyjęto, że wartość OEL powinna być ustalona na poziomie mniejszym od stężenia 0,01 mg/m³,
- według klasyfikacji proponowanej przez grupę działającą w ramach „Globalnej strategii zarządzania ryzykiem” etopozyd powinien znaleźć się w kategorii zagrożenia 4., tj. substancji dla których wartość OEL w środowisku pracy powinna mieścić się w przedziale 0,001 ÷ 0,01 mg/m³.

Wartość NDS etopozydu zaproponowano na poziomie stężenia ekwiwalentnego do 0,1% najmniejszej stosowanej dawki terapeutycznej u ludzi (2,37 mg/kg mc.), podobnie jak w przypadku innych cytostatyków (np. *N*-hydroksymocznika, fluorouracylu). Przyjęto dodatkowy współczynnik niepewności „F” na poziomie 10 związany z odległymi skutkami narażenia, tj. działaniem: genotoksycznym, rakotwórczym i reprotoksycznym substancji. Wartość NDS frakcji wdychalnej etopozydu ustalono na poziomie 0,0017 mg/m³. Nie ma podstaw merytorycznych do ustalenia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) i wartości dopuszczalnego stężenia etopozydu w materiale biologicznym (DSB).

Na podstawie danych ilościowych charakteryzujących wchłanianie przez skórę etopozydu, którego masa cząsteczkowa wynosi 588,56, oraz jego słabą rozpuszczalność w wodzie stwierdzono, że substancja charakteryzuje się niewielką zdolnością do przenikania przez skórę. Ze względu na stwierdzone działanie embriotoksyczne na ludzi oraz teratogenne i embriotoksyczne na zwierzęta doświadczalne substancję oznakowano literami „Ft” – substancja o działaniu szkodliwym na rozrodczość. Ponadto przyjęto oznakowanie zalecane przez producentów „Carc 1B” informujące, że jest to substancja rakotwórcza kategorii zagrożenia 1B.

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

Słowa kluczowe: etopozyd, narażenie zawodowe, toksyczność, NDS, nauki o zdrowiu, inżynieria środowiska.

Abstract

Etoposide at room temperature is a solid present in the form of a white or yellow-brown crystalline powder. It is an anticancer drug with cytotoxic and anti-mitotic activity, used to treat patients with testicular cancer, acute myelogenous leukemia, lung cancer, non-small-cell lung cancer, adrenal cortex cancer, gastric cancer, hepatoblastoma, acute lymphoblastic leukemia and brain tumors. It is also recommended for the treatment of Ewing sarcoma and Ka-

posi's sarcoma associated with AIDS. This cytostatic is available in capsules taken with food and in a concentrate for a solution for infusion. Occupational exposure to etoposide occurs during its manufacture, confectioning, packaging and use in everyday treatment practices of hospital wards. The monograph, along with the proposal for a hygiene standard for etoposide, was developed as a continuation of work on the determination of the value of hygiene standards for cytostatics. According to the report of the National Consultant in the field of nursing in 2010 (incomplete data, covering only 12 voivodeships), in total 5077 nurses were employed in oncology facilities. On the basis of data from the Central Register of Data on Exposure to Carcinogenic or Mutagenic Substances, Mixtures, Agents or Technological Processes in Poland exposure to etoposide in Poland in the last three years has been growing. In 2015, 414 people were exposed to the substance. This substance has not been officially classified in the European Union. Most manufacturers of etoposide importers classify it for carcinogenic activity as category 1B with the following phrase on risk: May cause cancer and acute toxicity after oral exposure to category 4. The main effect of the toxicity of etoposide as a medicine is suppression of bone marrow function, which results in neutropenia, granulocytopenia and thrombocytopenia, leukopenia, an increase in the number of megaloblasts in bone marrow and gastrointestinal symptoms (e.g., nausea, vomiting with mild to moderate intensity), bronchospasm, inflammation of mucous membranes, feelings of disgust in the mouth, baldness and secondary leukemia. According to the IARC, there is limited evidence of carcinogenicity of etoposide in animals, but there is sufficient evidence of carcinogenicity of etoposide in humans when there is combined exposure to cisplatin and bleomycin. In IARC, etoposide was classified as probably carcinogenic to humans (Group 2A), and in combination with cisplatin and bleomycin as a carcinogen for humans (Group 1). The genotoxic activity of etoposide has been demonstrated in studies performed on human and animal material in vitro without metabolic activation. Etoposide caused the occurrence of chromosomal aberrations in both humans and laboratory animals, increased sister chromatid exchange, double-strand break in DNA and the micronucleus formation. In laboratory animal studies (mice, rats, rabbits), etoposide was teratogenic and embryotoxic. In women treated with etoposide, transient ovarian dysfunction was reported. The effect of etoposide on ovarian function, however, did not depend on the dose, but on the patient's age. In addition, spontaneous births were reported in women treated with etoposide. In some cases, the embryotoxic effects of the drug have been demonstrated. There were no congenital malformations in children whose mothers were treated with etoposide alone or in combination with other cytostatics, as well as in children of men treated with etoposide. The critical effect of the action of etoposide as a drug is bone marrow suppression. The lowest therapeutic dose of the drug was found at 2.37 mg/kg/day. In Poland, the maximum permissible concentrations (MAC) of etoposide in the work environment have not yet been established. The following data were taken into account when determining the MAC of etoposide:

- occupational exposure levels established by etoposide manufacturers for this substance amount to 0.0003 or 0.0007 mg/m³,
- available results of human and animal studies do not allow to determine the dose-effect relationship,
- due to the genotoxic, carcinogenic, teratogenic and reproductive effects of etoposide, NIOSH established that the OEL should be set at a level below 0.01 mg/m³,
- according to the classification proposed by the group operating within the framework of the "Global strategy of risk management", etoposide should be in category 4, i.e., substances for which the OEL value in the work environment should be in the range of 0.001–0.01 mg/m³.

The MAC value of etoposide was proposed at the level of the concentration equivalent to 0.1% of the lowest therapeutic dose used in humans (2.37 mg/kg), similar to other cytostatics (e.g., N-hydroxyurea, fluorouracil). An additional uncertainty factor "F" of 10 was adopted, related to the long-term effects of exposure, i.e., genotoxic, carcinogenic and reprotoxic effects of the substance. The MAC of the inhalable fraction of etoposide was set at 0.0017 mg/m³. There is no substantive basis to establish the value of the short-term (STEL) and permissible concentrations in biological material (DSB) for etoposide. Based on quantitative data characterizing skin absorption of etoposide, which has a molecular weight of 588.56 and its poor solubility in water, it has been found that the substance is characterized by a low ability to penetrate the skin. Due to the observed embryotoxicity in humans and teratogenic and embryotoxic etoposide in laboratory animals, the substance was marked with the letters "Ft" – a substance harmful for reproduction. In addition, the "Carc 1B" labeling recommended by the manufacturers, which indicates that this is a category-1B carcinogenic substance, has been accepted. This article discusses the problems of occupational safety and health, which are covered by health sciences and environmental engineering.

Keywords: etoposide, occupational exposure, toxicity, MAC, health sciences, environmental engineering.

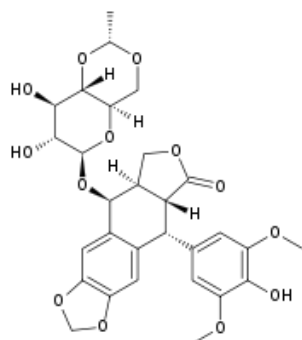
CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji

Etopozyd (łac. *etoposidum*) jest półsyntetyczną pochodną podofilotoksyny.

Ogólna charakterystyka etopozydu (IARC 2000; PubChem 2017):

- wzór sumaryczny $C_{29}H_{32}O_{13}$
- wzór strukturalny



- nazwa IUPAC (5*R*,5*aR*,8*aR*,9*S*)-9-[[4,6-*O*[(*R*)-etylideno]-β-*D*-glukopiranozyl]oksy]-5-(4-hydroksy-3,5-dimetoksyfenilo)-5,8,8*a*,9-tetrahydroizobenzofuro[5,6-*f*][1,3]benzodioxol-6(5*aH*)-on etoposide

- nazwa CAS
- numer w rejestrze CAS: 33419-42-0
- numer indeksowy brak
- numer WE 251-509-1
- synonimy etoposidum
- preparaty lecznicze zawierające etopozyd:

alpha-*D*-Glucopyranosyl Isomer Etoposide; Celltop; Demethyl Epipodophyllotoxin Ethylidene Glucoside; Eposide; Eposin; Eto GRY; Etomedac; Etopos; Etoposide; Etoposide Pierre Fabre; Etoposide Teva; Etoposide, (5*a* alpha)-Isomer; Etoposide, (5*a* alpha,9 alpha)-Isomer; Etoposide, (5*S*)-Isomer; Etoposide, alpha *D* Glucopyranosyl Isomer; Exitop;

Lastet; VP 16 (pharmaceutical); Trans-Etoposide; VePesid; Abiposid; Cehaposid, Celltop, Citodox, Eposin, Etocris, Etomedac, Etopol, Etoposid Ebe-we, Etoposid Pharmacia Upjohn, Etoposid Austropharm, Etoposida Filaxis, Etoposid, Etoposide Dakota, Etoposide Injection, Etoposide P&U, Etoposido Asofarma, Etoposido Dakota Farma, Etoposido Farmitalia, Etosid Euvaxon, Exitop, Kebedil, Labimion, Optasid, Toposar and Vépéside-Sandoz.

Substancja nie została urzędowo zaklasyfikowana w Unii Europejskiej i brak jej zharmonizowanej klasyfikacji (Rozporządzenie... 2008).

Większość producentów i importerów etopozydu klasyfikuje go pod kątem działania rakotwórczego (Carc. 1.B, H350) oraz do ostrej toksyczności po narażeniu drogą pokarmową (Acute Tox. 4, H302), (ECHA 2018).

Klasyfikację etopozydu przedstawiono poniżej:

Acute Tox. 4 – toksyczność ostra, droga pokarmowa, kategoria zagrożenia 4.

H302 – działanie szkodliwe po połknięciu.

Carc. 1B – działanie rakotwórcze kategorii zagrożenia 1B.

H350 – może powodować raka.

Właściwości fizykochemiczne

Etopozyd w temperaturze pokojowej jest ciałem stałym występującym w postaci białego lub żółtobrązowego, krystalicznego proszku bez zapachu.

Właściwości fizykochemiczne etopozydu (ChemIDplus 2017; PubChem 2017; Toxnet 2019):

- masa molowa 588,56 g/mol
- temperatura topnienia 236 ÷ 251 °C
- temperatura wrzenia 759 °C
- gęstość $1,55 \cdot 10^3 \text{ kg/m}^3$
- log współczynnika podziału oktanol-woda (log Kow) log Kow = -0,60 (Hansch i in. 1995)

– prężność par	7,20 · 10 ⁻²¹ Pa (5,4 · 10 ⁻²³ mmHg w 25 °C), (ChemIDplus... 2017)
– rozpuszczalność:	bardzo dobrze rozpuszcza się w metanolu i chloroformie, słabo w etanolu
– rozpuszczalność w wodzie	58,7 mg/l
– rozpuszczalność w DMSO	30 g/l
– stała dysocjacji pKa	9,8 (Merck Index 2001)
– stała Henry'ego	1,77 · 10 ⁻²⁵ Pa · x · m ³ /mol (1,75 · 10 ⁻³⁰ atm · x · m ³ /mol), (Meylan, Howard 1991).

Etopozyd jest substancją nielotną ze względu na niską prężność pary i niską stałą Henry'ego.

Otrzymywanie, zastosowanie i narażenie zawodowe

Otrzymywanie

Etopozyd można syntetyzować z naturalnie występującej podofilotoksyny. W pierwszym etapie (w wyniku reakcji podofilotoksyny z bromowodorem) powstaje 1-bromo-1-dezoksyepipodofilotoksyna, która jest następnie demetylowana do 1-bromo-4'-demetylopiodofilotoksyny. Następnie brom jest zastępowany grupą hydroksylową i powstaje 4'-demetylopiodofilotoksyna. Po zabezpieczeniu grupy fenolowej grupa 4-hydroksylowa jest sprzężana z 2,3,4,6-tetra-O-acetylo-beta-D-glukopiranozą. Następnie grupę 4'-hydroksylową usuwa się drogą hydrogenolizy, grupy acylowe drogą hydrolizy, a cykliczny O-4,6 acetal tworzy się w wyniku reakcji z dimetoksyetanem (IARC 2000).

Zastosowanie

Etopozyd jest lekiem przeciwnowotworowym o działaniu cytotoksycznym i antymitotycznym. Jest stosowany w leczeniu: nowotworów jądra, ostrej białaczki szpikowej, raka płuca, niedrobnokomórkowego raka płuca, raka kory nadnerczy, raka żołądka, wątrobiaka zarodkowego, ostrej białaczki limfoblastycznej oraz nowotworów mózgu. Zalecany jest także w leczeniu mięsaka Ewinga oraz mięsaka Kaposiego skojarzonego z AIDS (Thomson 2004; IARC 2000).

Etopozyd jest dostępny w kapsułkach przyjmowanych drogą pokarmową: 50 lub 100 mg Etoposide Capsules, (Mylan), Vepesid (z parabenami), (McEvoy 2004) oraz w postaci koncentratu do spo-

żądzenia roztworu do infuzji. Koncentraty do iniekcji mogą zawierać: alkohol benzylowy, kwas cytrynowy, etanol, glikol polietylenowy lub polisorbiniian 80. W kapsułkach żelatynowych oprócz substancji czynnej występują: kwas cytrynowy, żelatyna, glicerol, parabeny, glikol polietylenowy 400, ditlenek tytanu, sorbitol i tlenek żelaza (IARC 2000).

Istnieje wiele schematów dawkowania etopozydu, również w leczeniu skojarzonym. Etopozyd podaje się dożylnie zwykle w dawkach 50 ÷ 120 mg/m² powierzchni ciała (pc.)/dzień przez 5 kolejnych dni, co 3 ÷ 4 tyg. lub w dawkach 100 ÷ 150 mg/m² pc./dzień 1., 3. i 5. dnia, co 3 ÷ 4 tyg. W zależności od odpowiedzi na leczenie, dawkę należy modyfikować w następnych cyklach stosowania leku. W monoterapii można stosować dawki do 200 mg/m² pc./dzień i.v. przez 5 kolejnych dni, co 3 tyg. Drogą pokarmową stosuje się etopozyd zwykle w dawkach od 100 ÷ 200 mg/m² pc./dzień przez 5 kolejnych dni, co 3 ÷ 4 tyg. lub w dawce 200 mg/m² pc./dzień 1., 3. i 5. dnia, co 3 ÷ 4 tyg. Dawki >200 mg/dzień podaje się w dwóch dawkach podzielonych (Baza leków... 2017).

Według Obwieszczenia Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (DzU Ministerstwa Zdrowia z dnia 30.03.2017 r., poz. 45) w Urzędowym Wykazie Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej znajdują się następujące produkty lecznicze, zawierające etopozyd:

- Etopozyd Accord – koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (20 mg/ml), 1 fiolka 5 ml; 1 fiolka 12,5 ml; 1 fiolka 10 ml; 1 fiolka 20 ml; 1 fiolka 25 ml; 1 fiolka 50 ml), producent/importer Astron Healthcare Limited, Wessling Hungary Kft.,
- Etoposide Ebewe – koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (50 mg/2,5 ml), 1 fiolka 2,5 ml; 1 fiolka 5 ml; 1 fiolka 10 ml; 1 fiolka 20 ml), producent/importer Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG,
- Etoposide Kabi – koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (20 mg/ml), 1 fiolka 5 ml; 1 fiolka 10 ml; 1 fiolka 25 ml; 1 fiolka 50 ml), producent/importer Fresenius Kabi Oncology Plc.

Etopozyd nie znalazł zastosowania jako cytostatyk w weterynarii.

Na początku 2012 r. do polskich hurtowni i aptek trafiło 1,5 mln mg (1 500 kg) etopozydu.

Średnie, miesięczne zużycie etopozydu w Polsce wynosiło 1 315 tys. mg (1 315 kg), a więc więcej niż zużycie miesięczne metotreksatu (927 tys. mg, czyli 927 kg). W roku 2012 wydano zgodę na import docelowy etopozydu w ilości 13 350 tys. mg (13 350 kg) tego leku (Sprawozdanie Stenograficzne... 2012).

Narażenie zawodowe

Narażenie zawodowe na etopozyd występuje podczas jego wytwarzania, konfekcjonowania, pakowania oraz stosowania w codziennej praktyce leczniczej oddziałów szpitalnych. W tabeli 1. zamieszczono dane dotyczące liczby osób narażonych na etopozyd w Polsce w latach 2013-2015.

Tabela 1.

Dane dotyczące narażenia zawodowego na etopozyd w Polsce nadesłane do Centralnego Rejestru Danych o Narażeniu na Substancje Chemiczne, ich Mieszaniny, Czynniki lub Procesy Technologiczne o Działaniu Rakotwórczym lub Mutagennym w latach 2013-2015

Rok	Liczba województw	Liczba zakładów pracy	Liczba osób narażonych			
			mężczyzn	kobiet		razem
				razem	w tym w wieku do 45 lat	
2013	1	2	5	129	54	134
2014	4	5	5	155	61	160
2015	6	12	8	406	169	414

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Obserwacje kliniczne

Głównym skutkiem toksycznego działania etopozydu jako leku jest supresja czynności szpiku kostnego, w wyniku której dochodzi do: neutropenii, granulocytopenii i małopłytkowości, leukopenii, zwiększenia liczby megaloblastów w szpiku kostnym oraz objawów ze strony układu pokarmowego (np.: nudności, wymioty o lekkim lub średnim nasileniu), skurczu oskrzeli, stanu zapalnego błon śluzowych, uczucia niesmaku w ustach, łysienia (u 50% pacjentów) oraz wtórnej białaczki (Fleming i in. 1989; Hainsworth, Greco 1995).

U pacjentów leczonych etopozydem obserwowano następujące objawy niepożądane (Charakterystyka... 2017; Fleming i in. 1989; Hainsworth, Greco 1995; American Hospital Formulary... 2004):

- nowotwory: łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy),
- hamowanie czynności krwiotwórczej szpiku kostnego, leukopenia, trombocytopenia, neutropenia, niedokrwistość (ostra białaczka),
- zaburzenia biochemii krwi i układu chłonnego,
- zaburzenia układu immunologicznego, reakcje anafilaktyczne,

- zaburzenia układu nerwowego (zawroty głowy),
- zaburzenia czynności serca (zawał mięśnia sercowego, arytmia),
- zaburzenia naczyniowe (zbyt szybka infuzja może spowodować niedociśnienie, które ustępuje po zmniejszeniu szybkości infuzji),
- zaburzenia czynnościowe żołądka (u 1 ÷ 6% pacjentów), jelit (ból brzucha u 7%), zaparcie, nudności i wymioty (u 30 ÷ 40%), anoreksja (u 10 ÷ 16%),
- zaburzenia czynności wątroby i dróg żółciowych (hepatotoksyczność),
- zmiany w skórze i tkance podskórnej (łysienie, przebarwienia, wysypka, pokrzywka, świąd),
- zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania (osłabienie, złe samopoczucie, powikłania związane z wynaczynieniem, włączając miejscową toksyczność tkanek miękkich, obrzęk, ból, cellulitis i martwicę, w tym martwicę skóry).

Do objawów występujących sporadycznie u pacjentów po zastosowaniu etopozydu zalicza się (Charakterystyka... 2017; Fleming i in. 1989; Hainsworth, Greco 1995):

- zaburzenia układu nerwowego (drgawki, które mogą być czasami związane z reakcjami alergicznymi, zapalenie nerwu wzrokowego, przemijająca ślepotą korowa, neurotoksyczność (np. senność, zmęczenie),
- zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (zwłóknienie płuc, śródmiąższowe zapalenie płuc),
- zaburzenia połykania, zaburzenia smaku,
- zmiany w skórze i tkance podskórnej (syndrom Stevensa-Johnsona, toksyczna martwica naskórka, nawracające popromienne zapalenie skóry).

Działanie ostre i krótkoterminowe

Objawy działania toksycznego etopozydu u pacjentów zostały opisane w literaturze (Fleming i in. 1989; Hainsworth, Greco 1995). Głównym skutkiem działania etopozydu jest mielodysplazja szpiku manifestująca się głównie jako leukopenia.

U 20 ÷ 50% pacjentów wcześniej nieleczonych, po standardowych dawkach dożylnych (łączna dawka 375 ÷ 500 mg/m²) etopozydu podawanego przez 3 ÷ 5 dni, wystąpiły (od umiarkowanych do ciężkich) objawy leukopenii czy neutropenii między 10. a 12. dniem, które ustępowały do 21. dnia po podaniu. Nudności i wymioty były niewielkie, ale częstsze po podaniu doustnym. Ponadto u większości pacjentów występowało łysienie plackowate. Zapalenie błony śluzowej występowało po narażeniu na standardowe dawki etopozydu i miało przebieg łagodny. Notowane zmiany były ściśle związane z dawką (Postmus i in. 1984b). Zmniejszenie ciśnienia krwi było związane z infuzją leku.

Nadwrażliwość na etopozyd, występująca sporadycznie, została opisana przez O'Dwyer i Weissa (1984). Wkrótce po rozpoczęciu podawania leku (wlew) u 8 pacjentów wystąpiło: zaczerwienienie, problemy z oddychaniem, zmiany ciśnienia krwi oraz bóle brzucha. Objawy ustąpiły po zaprzestaniu podawania leku. Reakcje te są mniej powszechne w przypadku etopozydu niż związanego z nim tenipozydu i nie zgłaszano ich po podaniu doustnym, co sugeruje, że inne środki w preparacie mogą być częściowo za nie odpowiedzialne. Niewielka częstość zgłaszanych przypadków dotyczyła wyłącznie ostrych objawów nadwrażliwości na etopozyd (Weiss 1992). Łagodne reakcje na etopozyd wystąpiły u 51% pacjentów otrzymujących etopozyd w ramach chemioterapii skojarzonej w chorobie Hodgkina (Hudson i in. 1993) i u 34% dzieci otrzymujących etopozyd w leczeniu białaczki (Kellie i in. 1991). Większość pacjentów mogła być skutecznie leczona za pomocą etopozydu po premedykacji lekami antyhistaminowymi i/lub kortykosteroidami (Hudson i in. 1993). U trzech z ośmiu badanych pacjentów (z historią zaburzeń funkcji serca) po podaniu etopozydu drogą dożylną obserwowano działanie kardi toksyczne (Aisner i in. 1982). Zgłaszane przez pacjentów objawy toksyczności skórnej występowały najczęściej po podaniu etopozydu w dawce przekraczającej 2 000 mg/m² (Murphy i in. 1993).

W tabeli 2. zamieszczono wartości najmniejszych publikowanych dawek toksycznych etopozydu dla człowieka.

Tabela 2.

Wartości najmniejszych dawek toksycznych etopozydu (TDLo) dla człowieka (ChemIDplus... 2017)

Człowiek	Droga podania	Wartość TDLo	Objawy
Osoba dorosła	pokarmowa	16 mg/kg mc.	agranulocytoza, anemia aplastyczna, nie stwierdzono zmian w szpiku kostnym
Osoba dorosła	dożylna	2,6 mg/kg mc./10 dni	agranulocytoza, anemia aplastyczna, nie stwierdzono zmian w szpiku kostnym
Mężczyzna		0,057 mg/kg mc.	zmniejszenie aktywności ruchowej, zmiany w układzie oddechowym (płuca, oskrzela)

Objaśnienia:

TDLo – najmniejsza dawka toksyczna.

Działanie przewlekłe

Silne działanie uboczne etopozydu na prawidłowe prekursorzy komórek szpiku kostnego stwierdzono u 1,6 ÷ 12,4% pacjentów leczonych przez długi okres tym cytostatykiem (z powodu guzów litych). U osób leczonych rozwinęła się lekozależna, ostra białaczka szpikowa (ang. *treatment-related Acute Myeloid Leukemia*, t-AML), (Kagan i in. 1999).

Narażenie zawodowe

W kartach charakterystyk etopozydu jego producenci zwracają uwagę na możliwość powodowania przez

pył etopozydu podrażnień: skóry, oczu i błon śluzowych dróg oddechowych (Intas Pharmaceuticals... 2013; EMD Chemicals... 2009).

Według danych jednego z producentów (Bio Vision... 2011) etopozyd może wywołać reakcje alergiczne drogą inhalacyjną i w kontakcie ze skórą.

Narażenie zawodowe na pyły etopozydu może powodować: zmniejszenie ciśnienia krwi, nudności, wymioty, biegunkę, gorączkę, bóle brzucha (Intas Pharmaceuticals... 2013; EMD Chemicals... 2009).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra i krótkoterminowa

Mediany dawek śmiertelnych etopozydu wyznaczone u zwierząt doświadczalnych zestawiono w tabeli 3.

Tabela 3.

Wartości mediany dawek śmiertelnych etopozydu wyznaczone u zwierząt doświadczalnych

Gatunek	Droga narażenia	Wartość LD ₅₀	Piśmiennictwo
Szczur	dożołądkowa	1 784 mg/kg mc.	Cayman Chemical Company... 2015
Mysz		215 mg/kg mc. 300 mg/kg mc.	Pfizer... 2012; Cayman Chemical Company ... 2015 Pfizer... 2012
Królik		147 mg/kg mc.	Pfizer... 2012
Szczur	dootrzewnowa	39 mg/kg mc.	TEVA... 2009
Mysz		64 mg/kg mc. 108 mg/kg mc.	ChemIDplus 2017 Achterrath i in. 1982
Królik	dożylna	37 mg/kg mc. > 80 mg/kg mc.	Achterrath i in. 1982
Mysz		15,07 mg/kg mc.	Pfizer... 2012 TEVA... 2009
Szczur		58 mg/kg mc.	TEVA... 2009
Szczur	podskórna	> 200 mg/kg mc.	TEVA... 2009; Company Chemical Company... 2015
Mysz		143 mg/kg mc.	TEVA... 2009; Cayman Chemical Company ... 2015

Czterotygodniowe badania przeprowadzono na szczurach narażanych dootrzewnowo na etopozyd w dawkach 0,6 ÷ 6,0 mg/kg mc./dzień oraz psach narażanych dożylnie na związek w dawkach 0,4 ÷ 3,6 mg/kg mc./dzień. Etopozyd zastosowany

w największych dawkach wywołał u zwierząt: mielodysplazję, niedokrwistość, leukopenię i trombocytopenię oraz hepatotoksyczność. Patologiczne zmiany obserwowano w płucach szczurów, a łagodne zapalenie jelita u psów.

Narażenie drogą pokarmową i dożylną na etopozyd w takich dawkach, jak w poprzednim doświadczeniu, podawanych przez 9 tygodni, nie spowodowało wystąpienia dodatkowych objawów wynikających z działania toksycznego badanej substancji (Achtterrath i in. 1982).

Po dootrzewnowym podawaniu szczurom i myszom preparatu klinicznego lub po wstrzyknięciu do jamy opłucnej etopozydu (rozpuszczonego w dimetylosulfotlenku i Tween 80 rozcieńczonym w płynie buforowym Hanksa) opisano wystąpienie opóźnionego, przewlekłego zapalenia opłucnej i zapalenia otrzewnej łącznie ze stanem zapalnym wątroby i śledziony. Powyższych zmian nie zanotowano w przypadku podania związku w postaci kryształków (Stähelin 1976).

Po dożylnym (ponad 5-minutowym) wlewie fosforanu etopozydu w jednorazowej dawce 461 mg/m² (psy) u zwierząt obserwowano: wymioty, leukopenię i małopłytkowość (Igwemezie i in. 1995). U myszy po jednorazowej dawce etopozydu i fosforanu etopozydu, wynoszącej 88 mg/kg mc. oraz 100 ÷ 150 mg/kg mc., obserwowano sensoryczną neuropatię (Bregman i in. 1994).

Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

W dostępnym piśmiennictwie, z wyjątkiem jednej pozycji, nie znaleziono danych na temat toksyczności podprzewlekłej i przewlekłej etopozydu u zwierząt doświadczalnych.

Przewlekłą toksyczność etopozydu badano u szczurów i psów, podając związek *per os* przez 26 tygodni. Etopozyd podawano psom rasy Beagle i szczurom w dawkach: 0,5; 1,5 lub 5 mg/kg/mc./dzień, 5 dni w tygodniu. Po 22 tygodniach narażenia psów zwiększono dawkę 5 mg/kg mc. do 6 mg/kg mc., aby uzyskać bardziej wyraźne objawy działania toksycznego etopozydu. U obu gatunków zwierząt, jako główny skutek toksyczny, wystąpiła mielodysplazja szpiku. Ponadto u psów stwierdzono: niewydolność nerek i wątroby, zmiany elektrokardiograficzne, zmniejszenie masy jąder oraz zaburzenia spermatogenezy. U obu gatunków zwierząt narażanych na największą dawkę obserwowano: niedokrwistość, leukocytopenię i trombocytopenię. Zaobserwowane zmiany cofały się w ciągu czterech tygodni po narażeniu (Achtterrath i in. 1982).

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie mutagenne i genotoksyczne

W badaniach przeprowadzonych w warunkach *in vitro* na komórkach linii mieloidalnej wykazano, że etopozyd i jego metabolity katecholowe ulegają jednoelektronowemu utlenianiu do bardziej genotoksycznych rodników fenoksyloowych (Kagan i in. 2001).

W literaturze opisano genotoksyczne działanie rodników fenoksyloowych, które utleniając glutation (GSH) i sulfhydrylowe grupy białek powodują powstanie rodników tiolowych w prekursorach mieloidalnych (Kagan i in. 1999; Borisenko i in. 2004). Rodniki tiolowe prowadzą do istotnego wzrostu poziomu reaktywnych form tlenu (RFT) w środowisku ze zmniejszonym poziomem GSH, a to powoduje uszkodzenia makrocząstek, m.in. DNA (Tyurina i in. 1995; Kagan i in. 1999).

Etopozyd może także modyfikować topoizomerazę II na drodze oksydacyjnej i w ten sposób powodować uszkodzenia DNA (Kagan i in. 1999). W badaniach na komórkach białaczki szpikowej oraz

na prekursorowych komórkach linii mieloidalnej wykazano, że wolne rodniki etopozydu mogą powodować podwójne pęknięcia nici DNA (Nowicki i in. 2004; Sallmyr i in. 2008), zwiększając działanie genotoksyczne tego cytostatyku. Wynikiem podwójnych pęknięć nici DNA są często translokacje chromosomalne stwierdzane w komórkach białaczkowych (Richardson, Jasin 2000).

Skutkiem działania etopozydu są zarówno pęknięcia nici DNA, jak i podwyższony poziom 8-hydrokso-2'-deoksyguanozyny (8-OhdG) stwierdzany w komórkach różnych typów nowotworów. Czynniki te prowadzą do uszkodzenia nie tylko komórek białaczki szpikowej, lecz także prawidłowych komórek linii mieloidalnej (Klaunig i in. 2010; Attia i in. 2013). Zwiększony poziom 8-OhdG jest biomarkerem stresu oksydacyjnego i prowadzi do zaburzeń w replikacji DNA (transwersja guaniny do tyminy w genach istotnych dla rozwoju nowotworów), (Cheng i in. 1992).

Vlasova i in. (2011) opisali korelację między poziomem fenoksyloowych rodników etopozydu, a występowaniem translokacji genu MLL (ang.

Mixed-Lineage Leukemia, MLL) w badanych ludzkich, progenitorowych komórkach mieloidalnych CD34+.

Badania przeprowadzone na komórkach pobranych od pacjentów z chorobą ataksja–teleangiektazja (Louis-Bar syndrome – jest rzadkim, genetycznie uwarunkowanym zespołem niedoboru odporności, dziedziczonym w sposób autosomalny recesywny) wykazały wzrost wrażliwości komórek na etopozyd w połączeniu ze wzrostem częstości wystąpienia aberracji chromosomowych (Pandita, Hittelman 1992).

Inkubacja z etopozydem limfoblastów pobranych od pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową wykazała powstanie pęknięć nici DNA po 2 ÷ 6 h od narażenia, w okresie największego wpływu uszkodzającego krwinki białe (Suciu 1990).

Wyniki badań genotoksyczności etopozydu na materiale badawczym od ludzi w warunkach *in vitro*, bez aktywacji metabolicznej, przedstawiono w tabeli 4. Nie przeprowadzono testów genotoksyczności etopozydu na materiale badawczym od ludzi w warunkach *in vitro* z zastosowaniem aktywacji metabolicznej.

Tabela 4.

Wyniki badań genotoksyczności etopozydu na materiale badawczym od ludzi (IARC 2000)

Typ testu	Materiał badany	Stężenie	Wynik bez aktywacji metabolicznej
Aberracje chromosomowe	limfoblasty pobrane od pacjentów z chorobą ataksja–teleangiektazja	0,02 µg/ml	+
Aberracje chromosomowe	B-limfoblasty człowieka, TK6 i WI-L2-NS	1 µg/ml	+
Aberracje chromosomowe	limfocyty człowieka	30 µg/ml	+
Aberracje chromosomowe	komórki raka człowieka linii A2780	12 µg/ml	+
Aberracje chromosomowe	linia komórek limfoblastycznych pobranych od pacjentów z chorobą ataksja–teleangiektazja	0,18 µg/ml	+
Aberracje chromosomowe	limfocyty człowieka (złamania chromosomowe w regionie 1cen-1q12 locus)	0,12 µg/ml	+
Aberracje chromosomowe	limfocyty człowieka	50 µg/ml	+
Aberracje chromosomowe	limfocyty człowieka	0,025 µg/ml	+
Tworzenie mikrojąder	limfocyty człowieka w okresie neonatalnym	0,03 µg/ml	+
Wymiana chromatyd siostrzanych	linia komórek limfoblastycznych pobranych od pacjentów z chorobą ataksja–teleangiektazja	0,002 µg/ml	+
Wymiana chromatyd siostrzanych	komórki raka jajnika człowieka linii A2780	12 µg/ml	+
Wymiana chromatyd siostrzanych	limfocyty człowieka	0,06 µg/ml	+
Wymiana chromatyd siostrzanych	limfocyty człowieka	0,025 µg/ml	+
Mutacje genowe	ludzkie komórki układu limfatycznego CCRF-CEM, locus HPRT (delecja egzonów 2 i 3)	0,15 µg/ml	+
Pęknięcia dwuniciowe DNA	komórki raka płuca człowieka linii A549	60 µg/ml	+
Pęknięcia dwuniciowe DNA	komórki różnych linii białaczkowych człowieka	6 µg/ml	+
pęknięcia dwuniciowe DNA	limfocyty człowieka	12 µg/ml	+
Pęknięcia dwuniciowe DNA	komórki linii białaczkowej człowieka	0,6 µg/ml	+
Pęknięcia dwuniciowe DNA	komórki raka płuca człowieka linii A549	1,2 µg/ml	+
Wiązania krzyżowe białka – DNA	komórki raka piersi człowieka linii MCF-7	12 µg/ml	+
Pęknięcia dwuniciowe DNA	limfocyty T człowieka	0,6 µg/ml	+
Pęknięcia dwuniciowe DNA	komórki raka jajnika człowieka linii A2780	3 µg/ml	+
Pęknięcia dwuniciowe DNA	komórki od osób z ostrą białaczką szpikową	5 µg/ml	+
Pęknięcia dwuniciowe DNA	komórki białaczki promielocytowej człowieka linii HL60	1,5 µg/ml	+
Pęknięcia dwuniciowe DNA	limfoblasty T od ludzi z białaczką	12 µg/ml	+
Pęknięcia jednoniciowe DNA	komórki raka piersi człowieka linii MCF-7	3 µg/ml	+
Pęknięcia dwuniciowe DNA	komórki raka piersi człowieka linii T-47D	1,5 µg/ml	+
Pęknięcia jedno- lub dwuniciowe DNA	komórki raka płuca człowieka linii A549	0,06 µg/ml	+
Pęknięcia jednoniciowe DNA	komórki raka płuca człowieka linii A549	0,12 µg/ml	+
Pęknięcia nici DNA związane z białkami i wiązania krzyżowe białka-DNA	fibroblasty zarodkowe człowieka linii VA-13 i komórek raka jelita grubego człowieka linii HT-29	15 µg/ml	+
Pęknięcia nici DNA	komórki limfoblastów T człowieka linii Molt 4 i komórki białaczki promielocytowej człowieka linii HL-60	1 µg/ml	+

Objaśnienia:

+ – wynik dodatni.

Genotoksyczność wywołwaną przez etopozyd u ludzi potwierdzono w wielu badaniach przeprowadzonych w warunkach *in vitro* na modelach zwierzęcych (IARC 2000). Etopozyd powodował: mutacje chromosomowe, rekombinacje wewnątrz chromosomów w komórkach ssaków i u *Drosophila melanogaster*, pęknięcia jedno- lub dwuniciowe DNA, tworzenie mikrojąder oraz wzrost wymiany chromatyd siostrzanych w komórkach ssaków (tab. 5.).

Wyniki większości testów przeprowadzonych na organizmach prokariotycznych i niższych eukariotycznych były ujemne.

Wyniki badań genotoksyczności etopozydu na materiale badawczym od zwierząt w warunkach *in vitro*, bez aktywacji metabolicznej, przedstawiono w tabeli 5. Nie przeprowadzono testów genotoksyczności etopozydu na materiale zwierzęcym w warunkach *in vitro* z zastosowaniem aktywacji metabolicznej.

Tabela 5.

Wyniki badań genotoksyczności etopozydu na materiale badawczym od zwierząt (IARC 2000)

Typ testu	Materiał badany	Stężenie	Wyniki bez aktywacji metabolicznej
Mutacje powrotne	<i>Salmonella</i> Typhimurium TA100, TA1535	1000 µg/płytkę	-
Mutacje powrotne	<i>Salmonella</i> Typhimurium TA100	500 µg/płytkę	-
Mutacje powrotne	<i>Salmonella</i> Typhimurium TA102	600 µg/płytkę	+
Mutacje powrotne	<i>Salmonella</i> Typhimurium TA1537, TA1538,	1000 µg/płytkę	-
Mutacje powrotne	<i>Salmonella</i> Typhimurium TA98, TA1537, TA1538	1000 µg/płytkę	+
Mutacje powrotne	<i>Salmonella</i> Typhimurium TA98, TA1538, TA1538	2000 µg/płytkę	-
Mutacje powrotne	<i>Salmonella</i> Typhimurium TA98	800 µg/płytkę	-
Mutacje powrotne	<i>Salmonella</i> Typhimurium TA98	50 µg/płytkę	+
Mutacje powrotne	<i>Salmonella</i> Typhimurium TA1978	200 µg/płytkę	+
Mutacje powrotne	<i>Escherichia coli</i> 343/113	500 µg/płytkę	-
Mutacje postępowe	<i>Escherichia coli</i> WP2 uvrA	4000 µg/płytkę	-
Mutacje powrotne	<i>Escherichia coli</i> WP2S, WP44SNF	400 µg/płytkę	-
Mutacje powrotne	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> D5	900 µg/ml	-
Rekombinacje mitotyczne	<i>Neurospora crassa</i>	100 µg/ml	-
Mutacje postępowe	<i>Neurospora crassa</i>	470 µg/płytkę	-
Mutacje powrotne	komórki białaczki myszy linii L1210	1,8 µg/ml	+
Pęknięcia jedno- lub dwuniciowe DNA	komórki białaczki myszy linii L1210	3 µg/ml	+
Pęknięcia dwuniciowe DNA	komórki białaczki myszy linii L1210	9 µg/ml	+
Pęknięcia jednociowe DNA związane z białkami i wiązania krzyżowe białka – DNA	fibroblasty zarodkowe myszy linii 3T3	12 µg/ml	+
Pęknięcia dwuniciowe DNA	komórki jajnika chomika chińskiego linii CHO-K1 i xrs-1	3 µg/ml	+
Wiązania krzyżowe białka – DNA	komórki jajnika chomika chińskiego linii AA8	3 µg/ml	+
Pęknięcia dwuniciowe DNA	komórki jajnika chomika chińskiego linii CHO-K1	0,12 µg/ml	+
Pęknięcia dwuniciowe DNA	komórki fibroblastów płuca chomika chińskiego V79-SP5	0,6 µg/ml	-
Rekombinacje	komórki jajnika chomika chińskiego, Hprt locus	0,8 µg/ml	+
Mutacje genowe	komórki jajnika chomika chińskiego linii CHO W-14, Hprt locus	0,4 µg/ml	+
Mutacje genowe	komórki białaczki myszy linii L5178Y, Tk locus	0,005 µg/ml	+
Mutacje genowe	komórki myszy, linii L5178Y, Hprt locus	0,4 µg/ml	+
Mutacje genowe	komórki jajnika chomika chińskiego	0,1 µg/ml	+
Wymiana chromatid siostrzanych	komórki płuc chomika chińskiego linii DC3F	12 µg/ml	+
Wymiana chromatid siostrzanych	spermatydy szczura Sprague-Dawley, <i>in vitro</i>	0,3 µg/ml	+
Tworzenie mikrojąder	splenocyty myszy, <i>in vitro</i>	0,06 µg/ml	+
Tworzenie mikrojąder	komórki płuc chomika chińskiego linii DC3F	12 µg/ml	+
Aberracje chromosomowe	komórki płuc chomika chińskiego linii CHL	0,15 µg/ml	+
Aberracje chromosomowe	komórki jajnika chomika chińskiego, linii CHO-K1	0,12 µg/ml	+
Aberracje chromosomowe	komórki białaczki myszy linii L5178Y	0,02 µg/ml	+

Objaśnienia:

+ – wynik dodatni.

- – wynik ujemny.

Działanie rakotwórcze

Działanie rakotwórcze na ludzi

Wyniki uzyskane z badania jednej kohorty pacjentów z histiocytozą z komórek Langerhansa oraz z kilku kohort pacjentów z nowotworami zarodkowymi lub rakiem płuca, leczonych etopozydem, wskazywały na zwiększone ryzyko wystąpienia ostrej białaczki szpikowej u leczonych pacjentów (Haupt i in. 1994; 1997).

U pacjentów z histiocytozą z komórek Langerhansa po zastosowaniu leczenia samym etopozydem stwierdzono istotny statystycznie wzrost ryzyka wystąpienia ostrej białaczki szpikowej typu promielocytowego (Haupt i in. 1994, 1997). Badana kohorta składała się z: (1) 82 pacjentów otrzymujących sam etopozyd, albo w połączeniu z innymi lekami o niewiadomym działaniu białaczkotwórczym, (2) 31 pacjentów otrzymujących etopozyd w połączeniu z jednym lub z większą liczbą czynników o aktywności białaczkotwórczej (winkrystyna, prednizon, winblastyna, doksorubicyna i cyklofosfamid) oraz (3) 128 pacjentów, którym nie podawano etopozydu w ogóle. Skumulowana dawka etopozydu wynosiła $100 \div 30\ 000$ mg/m² (średnia wartość – $5\ 200$ mg/m²). W przypadku dzieci skumulowana dawka była powyżej $4\ 000$ mg/m². Po zastosowaniu leczenia etopozydem stwierdzono 5 przypadków ostrej białaczki szpikowej typu promielocytowego (4 dziewczynki, 1 chłopiec; latencja, $27 \div 106$ miesięcy). Czterech z pięciu pacjentów nie otrzymywało czynników alkilujących i radioterapii (Standaryzowany wskaźnik umieralności (SMR) dla tej grupy wynosił $1\ 600$ (95% CI, $435 \div 4096$).

W innej grupie pięciorgu dzieciom podawano zarówno etopozyd, jak i czynniki alkilujące oraz stosowano radioterapię (Standaryzowany wskaźnik umieralności (SMR) – 776 ; 95% CI, $19 \div 4325$). Wszyscy pacjenci, u których rozwinęła się ostra białaczka szpikowa typu promielocytowego, otrzymali skumulowaną dawkę etopozydu około $4\ 000$ mg/m², a SMR w tej grupie wynosił $1\ 782$ (95% CI, $574 \div 4159$). Przypadków ostrej białaczki szpikowej typu promielocytowego nie stwierdzono w grupie pacjentów nieleczonych etopozydem (Haupt i in. 1994; 1997). Zdaniem grupy roboczej IARC nie można wykluczyć, że u badanych pacjentów występowała z natury skłonność do zwiększonego ryzyka wystąpienia ostrej białaczki promielocytowej.

Sugita i in. (1993) badali 38 pacjentów w wieku $2 \div 17$ lat, z terenu Japonii, którzy byli leczeni

etopozydem (skumulowana dawka wynosiła $5\ 600$ mg/m²) z powodu chłoniaka nieziarniczego (*non-Hodgkin lymphoma*). Okres badawczy obejmował lata 1987-1991.

Etopozyd podawano w dawce 200 mg/m² łącznie z innymi lekami. Średni okres obserwacji pacjentów wynosił 19 miesięcy. U pięciu z ośmiu pacjentów z nawrotem nowotworów hematologicznych rozwinęła się wtórna ostra białaczka szpikowa, skumulowane ryzyko z czterech lat wynosiło 18,4% (ocena wg Kaplana-Meiera). Do obliczenia przedziału ufności dostępne informacje były niewystarczające.

Dwóch spośród tych pacjentów było leczonych dużymi dawkami etopozydu z powodu nawrotu chłoniaka nieziarniczego. Pięciu pacjentów leczonych z powodu ostrej białaczki szpikowej otrzymało skumulowaną dawkę etopozydu wynoszącą $4\ 200 \div 5\ 600$ mg/m²; okres latencji wynosił $13 \div 30$ miesięcy. Cztery ze stwierdzonych przypadków dotyczyły białaczki monoblastycznej i ostrej białaczki szpikowej (Sugita i in. (1993).

Wyniki uzyskane z kilku badań kohortowych dotyczących narażenia łącznego na etopozyd i inne cytostatyki zamieszczono w rozdziale „Działanie łączne”.

Według IARC (2000) istnieją ograniczone dowody działania rakotwórcze etopozydu na zwierzęta, natomiast są wystarczające dowody na działanie rakotwórcze etopozydu u ludzi w przypadku łącznego narażenia na cisplatynę i bleomycyne (patrz rozdział „Działanie łączne”).

W IARC zaklasyfikowano etopozyd jako substancję prawdopodobnie rakotwórczą dla ludzi (grupa 2A), a w połączeniu z cisplatyną i bleomycyną jako substancję rakotwórczą dla ludzi (grupa 1.).

Działanie rakotwórcze na zwierzęta

W dostępnej literaturze nie znaleziono danych na temat przewlekłego rakotwórczego działania etopozydu na zwierzęta.

Ocenę działania rakotwórczego etopozydu przeprowadzono za pomocą testu na neurofibroblastach typu 1 (Nf1) transgenicznych myszy (myszy knock-out) z białaczką szpikową. U tych myszy występuje spontaniczny rozwój białaczki około 15 miesiąca życia. Myszy w wieku $6 \div 10$ tygodni otrzymywały dożołądkowo etopozyd w dawkach do 100 mg/kg mc. co tydzień, przez 6 tygodni. Zwierzęta obserwowano przez następnych 18 miesięcy. Badania histologiczne obejmowały rozmazy krwi obwodowej, a w kilku przypadkach – szpik kostny i śledzionę.

Wśród 31 zwierząt z grupy kontrolnej zanotowano 2 przypadki białaczki, u 8/46 w grupie Nf1^{+/+} i Nf1^{+/-} w porównaniu z 0/26 w grupie zwierząt Nf1^{+/+} narażonych na etopozyd i 8/32 u myszy Nf1^{+/-} ($p = 0,20$). Dla porównania cyklofosfamid wywołał białaczkę szpikową u 0/5 Nf1^{+/+} i u 7/12 Nf1^{+/-} myszy (Mahgoub i in. 1999). Grupa robocza IARC odnotowała, że użyty model miał zastosowanie do środków alkilujących.

Grupa robocza IARC (2000) stwierdziła, że etopozyd powoduje charakterystyczne cytogenetyczne uszkodzenia leukocytów, które można łatwo odróżnić od zmian wywołanych środkami alkilującymi. W przypadku etopozydu, występuje krótka latencja białaczki, w przeciwieństwie do białaczki indukowanej przez środki alkilujące.

Wpływ na rozrodczość, działanie embriotoksyczne i teratogenne

Ludzie

U kobiet będących w ciąży (nie podano liczby badanych), leczonych etopozydem, opisano 5 przypadków nowotworów. Jedna z kobiet otrzymywała łącznie bleomycynę, etopozyd (165 mg/m²/dzień) i cisplatynę przez 3 kolejne dni, w 26. tygodniu ciąży. Nie podano, z powodu jakiego nowotworu była leczona. Sześć dni po narażeniu u kobiety rozwinęła się neutropenia (zmniejszenie liczby krwinek białych obojętnochłonnych), posocznica i wystąpił spontaniczny poród. U dziecka (płci żeńskiej) rozwinęła się silna leukopenia w połączeniu z neutropenią, utrzymująca się przez 13 dni. W 10. dniu życia dziecko zaczęło tracić włosy, które odrosły w ciągu 12 miesięcy. Pozostałe zaburzenia również zaczęły się cofać (Raffles i in. 1989).

Druga kobieta (z powodu ostrej białaczki) otrzymywała: cytarabinę, daunorubicynę i etopozyd (400 mg/m²/dzień) przez 3 dni, w 25. i 30. tygodniu ciąży. Ze względu na wystąpienie leukopenii z głęboką neutropenią dziecko urodziła w wyniku cięcia cesarskiego w 32. tygodniu ciąży (Murray i in. 1994).

Trzy kobiety leczone z powodu: ostrej białaczki, raka jajnika i chłoniaka nieziarniczego otrzymywały wiele leków, w tym etopozyd (100 ÷ 125 mg/m²/dzień). Kobiety w trzecim tryestrze ciąży urodziły zdrowe dzieci (Buller i in. 1992; Brunet i in. 1993; Rodriguez, Haggag 1995).

Etopozyd zastosowano w przypadkach przerwania ciąży pozamaciczej. W jednym przypadku kobieta z ciążą pozamaciczną, trwającą sześć tygodni, była leczona doustnymi dawkami etopozydu

200 mg/m² przez 5 dni. Ciąża została przerwana. U kobiety nastąpiła utrata włosów i zahamowanie czynności szpiku kostnego (Segna i in. 1990).

W drugim przypadku ciąża pozamaciczna, trwająca pięć tygodni, została przerwana (nastąpiło poronienie) po dwukrotnej miejscowej iniekcji etopozydu w dawce 50 mg do worka owodniowego (pęcherza płodowego). U pacjentki nie zaobserwowano skutków ubocznych (Kusaka i in. 1994).

Zaburzenia czynności jajników badano u 20 młodych i 2 starszych (> 50 lat) kobiet, cierpiących na ciążową chorobę trofoblastyczną, które były leczone etopozydem podawanym drogą pokarmową. Badania obejmowały przeprowadzenie serii testów hormonalnych w okresie 2 ÷ 4 miesięcy. U 5 młodszych kobiet obserwowano przejściową niewydolność jajników trwającą od 2 do 4 miesięcy. U starszych kobiet niewydolność jajników była trwała. Płodność młodych kobiet nie została zaburzona; 6 kobiet młodych zaszło w ciążę podczas pierwszego roku terapii (Choo i in. 1985).

W innym badaniu spośród 47 kobiet leczonych etopozydem, u około 50% z nich obserwowano zanik owulacji. W ciągu 4 miesięcy owulacja pojawiła się ponownie u wszystkich leczonych pacjentek, będących poniżej 40. roku życia. U 9 pacjentek w wieku powyżej 40 lat owulacja nie została przywrócona w 12-miesięcznym okresie obserwacji. Wpływ etopozydu na pracę jajników nie zależał od dawki leku, lecz od wieku pacjentki (Matsui i in. 1997).

Adewole i in. (1986), badając 77 kobiet z ciążową chorobą trofoblastyczną, także nie stwierdzili, aby działanie etopozydu miało długotrwały wpływ na płodność młodych kobiet.

U 30 mężczyzn z zarodkowymi nowotworami jąder po leczeniu: cisplatyną, etopozydem i bleomycyną oceniano zdolności reprodukcyjne. Jednorazowo pobierano próbki nasienia do analizy po 24 ÷ 78 miesiącach od rozpoczęcia terapii. Uzyskane wyniki były trudne do interpretacji, ponieważ większość badanych z nowotworami jąder cierpiała na oligospermie, jeszcze przed terapią. Oligospermie (< 40 · 10⁶ plemników w całkowitej ilości nasienia) zdiagnozowano u 13 mężczyzn, w tym 6 miało azospermie. Powszechne były zaburzenia morfologiczne, tylko 1 z mężczyzn miał ponad 50% normalnego nasienia. U dzieci 8 mężczyzn, którzy po okresie leczenia zostali ojcami, nie stwierdzono wad wrodzonych (Stephenson i in. 1995).

Etopozyd nie powodował trwałego uszkodzenia nabłonka plemnikotwórczego u 47 młodych mężczyzn leczonych z powodu choroby Hodgkina (Gerres i in. 1998).

Podsumowanie

Istnieją doniesienia opisujące przypadki występowania zaburzeń czynności jajników u kobiet leczonych etopozydem. U młodych kobiet (poniżej 40 lat) obserwowano przejściową niewydolność jajników, natomiast u starszych kobiet (powyżej 40 lat) niewydolność jajników była trwała. Wpływ etopozydu na pracę jajników nie zależał od dawki leku, lecz od wieku pacjentki.

U kobiet leczonych etopozydem notowano spontaniczne porody. W niektórych przypadkach wykazano działanie embriotoksyczne etopozydu.

Nie stwierdzono wad wrodzonych u dzieci, których matki były leczone samym etopozydem lub w połączeniu z innymi cytotatykami. Podobnie, dzieci mężczyźni leczonych etopozydem, nie miały wad wrodzonych.

Zwierzęta

W badaniach doświadczalnych na zwierzętach (myszy, szczury, króliki) wykazano działanie teratogenne i embriotoksyczne etopozydu (*Hakovirta* i in. 1993; *Mirkes, Zwelling* 1990; *Nagao* i in. 1999; *Sieber* i in. 1978; *Takahashi* i in. 1986a; 1986b; 1986d; 1986e). Istnieją wystarczające dowody, aby stwierdzić, że etopozyd powodował toksyczność rozwojową u płodów badanych zwierząt, których matki narażano drogą pokarmową w okresie ciąży.

Ciężnym myszom szczepu Swiss Albino (grupy liczące 4 ÷ 10 zwierząt) podano jednorazowo, dootrzewnowo, w: 6., 7. lub 8. dniu ciąży, etopozyd w dawkach: 1,0; 1,5 lub 2,0 mg/kg mc. W 17. dniu pobrano płody w celu ich zbadania. Etopozyd w żadnej z zastosowanych dawek nie wpływał na zmiany przyrostu masy ciała matek. Nie stwierdzono działania embriotoksycznego etopozydu stosowanego w dawkach 1,0 lub 1,5 mg/kg mc., podanego w 6. dniu ciąży. Etopozyd w dawce 2 mg/kg mc. powodował: zwiększenie liczby obumarłych płodów, wady rozwojowe oraz zmniejszenie masy ciała płodów. Podanie etopozydu w 7. dniu ciąży powodowało zależne od dawki działanie embriotoksyczne, wady rozwojowe u płodów i zmniejszenie masy ciała płodów. Etopozyd podany w 8. dniu ciąży nie spowodował działania embriotoksycznego i nie wpływał na masę ciała płodów. Stwierdzono zwiększoną częstość wystąpienia wad rozwojowych u narażanych myszy na etopozyd w dawkach 1,0 lub 2,0 mg/kg mc. Najczęstszymi wadami rozwojowymi obserwowanymi po podaniu największej dawki w 6. dniu ciąży były wodogłowie (12,2%) i otwarte powieki (16,7%). Czę-

ściowy brak czaszki (13%) i przepuklina mózgowa (10%) wystąpiły w przypadku narażenia w 7. i 8. dniu ciąży. Wady szkieletu występowały z częstością 28% (narażenie w 7. dniu ciąży) i 7,7% w 8. dniu ciąży (*Sieber* i in. 1978).

Wpływ na reprodukcję badano u szczurów samców szczepu Crj:CD Sprague-Dawley (30 zwierząt), którym podawano etopozyd w dawkach: 1; 3 lub 10 mg/kg mc. Związek podawano drogą pokarmową lub sondą dożołądkową przez 64 dni. Samice (30 zwierząt) otrzymywały związek przez 15 dni przed okresem kojarzenia w pary, a następnie podczas kojarzenia i do 7. dnia ciąży. Etopozyd w największej dawce zmniejszał przyrost masy ciała samic podczas pierwszych dwóch tygodni narażenia. U badanych zwierząt wystąpiło zmniejszenie: liczby ciałek żółtych, implantacji, liczebności miotu oraz wzrost częstości resorpcji embrionów. Masa ciała płodów była istotnie zmniejszona. Obserwowano także zwiększoną liczbę płodów z wadami (w porównaniu do zwierząt z grupy kontrolnej). Zanolowane wady rozwojowe to: częściowy zanik czaszki i mózgu, rozszerzenie komory mózgu, małowocze (mikroftalmia) i bezocze (anoftalmia). U samców po narażeniu na największe dawki etopozydu wystąpiło zmniejszenie: masy jąder, najądrzy i grasicy. Obserwowane makroskopowo zmiany zanikowe w badanych narządach nie miały wpływu na funkcje rozrodcze (*Takahashi* i in. 1986a).

Ciężarne samice szczura (grupy liczące 22 ÷ 24 zwierząt) szczepu Crj:CD Sprague-Dawley otrzymywały sondą dożołądkowo etopozyd w dawkach: 1; 3 lub 10 mg/kg mc. od 17. dnia ciąży aż do 20. dnia po porodzie. Etopozyd w największej dawce powodował zanik grasicy, lecz nie wpływał na okres ciąży czy poród. Śmiertelność noworodków szczurzych była zwiększona podczas pierwszych trzech dni po urodzeniu. Przyrost masy ciała był początkowo zmniejszony. Nie uległy zaburzeniu podstawowe funkcje noworodków i ich zachowanie. Zdolności reprodukcyjne zwierząt w pokoleniu F1 były prawidłowe. Wzrost i rozwój zwierząt w pokoleniu F2 były także w normie. Długotrwała obserwacja zwierząt w pokoleniu F1 nie wskazywała na opóźnioną toksyczność czy działanie rakotwórcze związku (*Takahashi* i in. 1986b).

Samce szczura (grupy liczące 20 ÷ 22 zwierząt) szczepu Crj:CD Sprague-Dawley narażano na etopozyd podawany dożylnie w dawkach: 0,05; 0,2 lub 0,8 mg/kg mc. U samców okres narażenia wynosił 61 dni, a u samic 14 dni przed kojarzeniem, następnie podczas kojarzenia oraz aż do 7. dnia ciąży. Etopozyd zastosowany w największej dawce nie powodował

przyrostu masy ciała u obu płci. U samców otrzymujących największą dawkę etopozydu obserwowano zmniejszenie masy jąder i najądrzy. Przeprowadzając badanie makroskopowe stwierdzono zmiany zanikowe w tych narządach. Nie zanotowano istotnych zmian funkcji rozrodczych. Masa ciała grasicy była istotnie zmniejszona po etopozydzie w dawce średniej i większej. U samic po podaniu etopozydu w największej dawce wystąpiły mniej liczne mioty i większa była resorpcja w porównaniu do zwierząt z grupy kontrolnej. Masa płodów była istotnie zmniejszona, a liczba płodów z wadami rozwojowymi była istotnie zwiększona w stosunku do zwierząt z grupy kontrolnej. Wady obejmowały: rozszerzenie komory mózgu, małoocze i bezocze (Takahashi i in. 1986c).

Samice ciężarne szczura (grupy liczące 23 ÷ 24 zwierząt) szczepu Crj:CD Sprague-Dawley narażano na etopozyd podawany dożylnie w dawkach: 0,05; 0,2 lub 0,8 mg/kg mc. od 17. dnia ciąży do 20. dnia po porodzie. Etopozyd w dawce średniej i największej zmniejszał przyrost masy ciała i powodował zanik grasicy u samic. Nie wpływał natomiast na przebieg ciąży i poród. Narażenie nie wpływało na przeżywalność potomstwa, wystąpiło jedynie przejściowe zmniejszenie przyrostu masy ciała noworodków. Nie obserwowano zaburzeń behawioralnych ani zmian czynności fizjologicznych. Wyjątek stanowiło niewielkie opóźnienie otwarcia pochwy u samic (1,4 dni później) narażonych na związek w dawce największej. Zdolności reprodukcyjne zwierząt w pokoleniu F1 były prawidłowe. Nie obserwowano także zmian wzrostu i rozwoju zwierząt w pokoleniu F2 (Takahashi i in. 1986d).

Dziesięciodniowe zarodki szczurze (szczep nieznan) narażano na etopozyd w warunkach *in vitro* przez 24 h. Przez pierwsze 3 h etopozyd podano o stężeniu 1,0 ÷ 10 μmol . Obserwowano wzrost przypadków wad wrodzonych w zależności od zastosowanej dawki. Najwięcej przypadków wad wystąpiło po dawkach 2,0 lub 5,0 μmol . Po zastosowaniu etopozydu o największym stężeniu u 100% zarodków wystąpiły wady rozwojowe. Stężenie 10 mol/l było śmiertelne dla wszystkich płodów. Wśród nieprawidłowości stwierdzono: niedorozwój przodomózgowia, małoocze i obrzęk tyłomózgowia. Autorzy badań sugerują, że wady rozwojowe wynikały z zahamowania aktywności topoizomerazy II DNA u płodów (Mirkes, Zwelling 1990).

Etopozyd powoduje uszkodzenie spermatogoni i spermatocytów, pojawiają się wielojądrowe plemniki i zmiany cytoplazmatyczne w komórkach Sertoliego. Te specyficzne zmiany badano poprzez wpływ na syn-

tezę DNA mierzoną przez włączenie [3H]-tymidyny. Szczurom szczepu Sprague-Dawley (w wieku od 2 do 3 miesięcy) podano dootrzewnowo etopozyd w dawce 5 lub 10 mg/kg mc. Zwierzęta uśmiercano po 1, 3 lub po 15 dniach od narażenia. Etopozyd w zastosowanych dawkach hamował syntezę DNA w fazie przedmitotycznej w 40 ÷ 70% w spermatogoniach (w porównaniu do zwierząt z grypy kontrolnej). Skutki działania etopozydu były bardziej widoczne po pierwszym dniu narażenia i utrzymywały się do 3 dni. Niektóre z obserwowanych skutków były jeszcze obecne 18 dni od zakończenia narażenia (Hakovirta i in. 1993).

Działanie teratogenne etopozydu badano na królikach JW-NIBS (11 ÷ 21 zwierząt w grupie). Zwierzętom podawano sondą dożołądkowo etopozyd w dawkach: 0,3; 1; 3 lub 10 mg/kg mc. między 6. a 18. dniem ciąży. Etopozyd w największej dawce spowodował istotne zmniejszenie przyrostu masy ciała i ilości przyjmowanego pokarmu u ciężarnych samic. Tylko dwoje zwierząt dotrwało do końca badań. Padnięcie samic obserwowano również po narażeniu na etopozyd w dawce 3 mg/kg mc./dzień. Do końca doświadczenia przeżyło 16/21 zwierząt w tej grupie. Etopozyd w dawkach do 3 mg/kg mc. nie działał embriotoksycznie, nie wpływał na masę ciała płodów, nie zwiększał również częstości występowania wad rozwojowych i nie zaburzał procesu kostnienia (Takahashi i in. 1986e).

Ciężarne samice królika Japanese white rabbits (Kbl:JW), po 8 samic w grupie, otrzymywały dożylnie etopozyd w dawkach: 0; 0,25; 0,5; 1,0 lub 2,0 mg/kg mc./dzień w 7., 8. i 9. dniu ciąży. Płody pobierano w 28. dniu ciąży. Wzrost masy ciała matek był zmniejszony. Uszkodzenie wątroby u matek zanotowano po narażeniu na etopozyd w największej dawce. Nie wykazano wpływu etopozydu na przeżywalność płodów i ich masę ciała. Wykazano niewielkie wady wrodzone płodów (4/64, $p < 0,05$; dodatkowe żebra i zdeformowane kręgi). Badania histologiczne kresomózgowia płodów nie wykazały wzrostu liczby obumarłych komórek (Nagao i in. 1999).

Podsumowanie

W badaniach doświadczalnych na zwierzętach (myszy, szczury, króliki) wykazano działanie teratogenne i embriotoksyczne etopozydu. Etopozyd powodował toksyczność rozwojową u płodów badanych zwierząt, których matki narażano drogą pokarmową w okresie ciąży.

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie i rozmieszczenie

W piśmiennictwie nie znaleziono danych ilościowych o wchłanianiu etopozydu drogą oddechową. Etopozyd dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego ludzi.

Farmakokinetyka etopozydu podanego drogą pokarmową została opisana w dostępnej literaturze (Clark, Slevin 1987; Fleming i in. 1989; Slevin 1991). Biodostępność etopozydu z kapsułek wynosiła około 50% i zależała od dawki związku. Wraz ze wzrostem dawki (w zakresie dawek większych od 200 mg) wchłanianie zmniejsza się (Hande i in. 1993; Harvey i in. 1986; Slevin i in. 1989).

Zależność biodostępności związku od dawki wykazali także Joel i in. (1995a). Biodostępność po przyjęciu dawki 100 mg wynosiła 76%, podczas gdy po dawce 400 mg – 48% ($p < 0,01$). Wiązało to się z wpływem wielkości stężenia etopozydu na zmniejszenie jego rozpuszczalności w żołądku i jelicie cienkim.

U dorosłych pacjentów z chorobą nowotworową, ale z prawidłowymi funkcjami wątroby, wykazano, że około 94% pobranej dawki etopozydu było związane z białkami (Joel i in. 1996; Liliemark i in. 1996; Liu i in. 1995; Nguyen i in. 1998), natomiast u dzieci – 97,5% (Liliemark i in. 1996).

Niewielkie stężenia etopozydu związanego z białkami stwierdzono w płynach ustrojowych. Po narażeniu na duże dawki etopozydu, stężenia leku w płynie mózgowo-rdzeniowym wynosiły zaledwie $1 \div 2\%$ stężenia występującego w osoczu (Hande i in. 1984; Holthuis i in. 1986; Postmus i in. 1984a). Po standardowych dawkach leku w płynie mózgowo-rdzeniowym nie stwierdzono obecności etopozydu (D'Incalci i in. 1982).

Po podaniu dawek standardowych etopozyd był wykrywalny w guzach mózgu (Stewart i in. 1984). Po dużych dawkach etopozydu ($400 \div 800 \text{ mg/m}^2$, infuzja) jego stężenia w guzach mózgu były większe niż stwierdzane w płynie mózgowo-rdzeniowym (Hande i in. 1984).

Stężenie etopozydu w ślinie, po przyjęciu dużych dawek, wynosiło zaledwie 1,5% stężenia osiąganego w osoczu, mierzonego w kilku punktach czasowych (Holthuis i in. 1986).

Bezpośrednio po podaniu dużej dawki etopozydu, maksymalne stężenia w płynie w jamie brzusznej i płynie opłucnowym były znacznie mniejsze

od maksymalnego stężenia w osoczu, natomiast po 10 h stężenia były większe niż w osoczu, co sugerowało powolne uwalnianie substancji z badanych obszarów ciała wypełnionych płynem (Hande i in. 1984; Holthuis i in. 1986).

U szczurów, którym podano drogą dożylną etopozyd, największe jego stężenia stwierdzono po 30 minutach w wątrobie i nerkach oraz niewielkie stężenie w jelitach. W ciągu 24 h od zakończenia narażenia stężenia leku w badanych tkankach były poniżej granicy wykrywalności metody (Achtterath i in. 1982).

Metabolizm i wydalanie

Według niektórych autorów etopozyd jest utleniany do rodnika fenoksylogo przy udziale peroksydazy, następnie jest utleniany do: orto-chinonu, semi-chinonu i pochodnych katecholowych (Broggini i in. 1985; Haim i in. 1987; Kalyanaraman i in. 1989; van Maanen i in. 1986). Według innych autorów związki katecholowe powstają bezpośrednio w wyniku reakcji demetylacji przy udziale cytochromu P450 (van Maanen i in. 1987; Relling i in. 1992). Związki te są katalizowane głównie przez izoformę CYP3A4 (Relling i in. 1994).

W osoczu nie stwierdzono lub stwierdzono niewiele metabolitów etopozydu. Etopozyd jest podawany jako trans-lakton. W ludzkim moczu można również wykryć cis-etopozyd (Holthuis i in. 1986). Może to wynikać z tego, że proces izomeryzacji zachodzi czasami podczas przechowywania próbek osocza, zamrożonych w środowisku słabo zasadowym (Rideout i in. 1984). Izomer cis stanowi poniżej 1% dawki (Holthuis i in. 1986; Holthuis 1988).

U pacjentów otrzymujących etopozyd w dawce 600 mg/m^2 metabolity katecholu stanowiły około 2,5% dawki etopozydu (Stremetzne i in. 1997). U pacjentów otrzymujących etopozyd w dawce 90 mg/m^2 metabolity katecholu stanowiły $1,4 \div 7,1\%$ dawki etopozydu (Relling i in. 1994).

Uważa się, że etopozyd w moczu ludzi występuje w połączeniach z kwasem glukuronowym i/lub z siarkowym. Stanowią one $5 \div 22\%$ dożylniej dawki etopozydu (D'Incalci i in. 1985).

Etopozyd (w postaci glukuronianu) w moczu pacjentów stanowił $8 \div 17\%$ dawki $0,5 \div 3,5 \text{ g/m}^2$ (Holthuis i in. 1986) oraz 29% dawki $0,1 \div 1,8 \text{ g/m}^2$ (Hande i in. 1990). W moczu badanych osób nie ozna-

czono innych metabolitów. U pacjentów z niewydolnością nerek lub osłabioną funkcją wątroby, leczonych małymi dawkami etopozydu ($70 \div 150 \text{ mg/m}^2$), $3 \div 17\%$ dawki zostało w ciągu 72 h wydalone z moczem w postaci połączenia z kwasem glukuronowym (D'Incalci i in. 1986).

Innym metabolitem oznaczanym w ludzkim moczu był kwas hydroksylowy etopozydu, utworzony przez otwarcie pierścienia laktonowego. Związek ten występował w małych stężeniach $0,2 \div 2,2\%$ podanej dawki (Hande i in. 1984, Holthuis i in. 1986).

Główną drogą wydalania etopozydu są nerki (Arbuck i in. 1986; D'Incalci i in. 1986; Joel i in. 1996; Pflüger i in. 1993). Etopozyd może być także wydalany z żółcią i kałem.

U pacjentów z zainstalowanym drenem do pęcherzyka żółciowego, po 48 h w żółci stwierdzono obecność prawie 4% pobranej dawki etopozydu (Arbuck i in. 1986; D'Incalci i in. 1986; Hande i in. 1990).

Usuwanie znakowanego [^{14}C]-glukopiranozyd etopozydu z kałem opisano u czterech pacjentów z rakiem drobnokomórkowym płuc. W ciągu 5 dni z moczem zostało usunięte 56% znacznika, a z kałem – 44% (Joel i in. 1995b).

U pacjentki z ostrą białaczką promielocytową, leczonej w okresie laktacji dzienną dawką etopozydu wynoszącą 80 mg/m^2 (droga podania dożylna), stwierdzono obecność substancji w mleku. Największe stężenie etopozydu zanotowano w mleku zaraz po podaniu ($0,6 \div 0,8 \text{ } \mu\text{g/ml}$). Następne pomiary stężeń leku przeprowadzone w ciągu 24 h były poniżej granicy oznaczalności metody (IARC 2000).

Większość wyników badań wskazuje na dwufazowe wydalanie etopozydu, z początkowym okresem półtrwania około $1 \div 1,5 \text{ h}$. Po dystrybucji okres półtrwania wynosi około 40 h. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi $6 \div 8 \text{ h}$ (Charakterystyka Produktu Leczniczego 2017; Hande i in. 1984).

Biologiczny okres półtrwania leku u dzieci wynosi $3 \div 7 \text{ h}$, a u dorosłych $4 \div 8 \text{ h}$ (Slevin 1991).

Badania z zastosowaniem dużych dawek etopozydu (do $3,5 \text{ g/m}^2$), w których próbki krwi były pobierane dłużej niż po podaniu standardowych dawek, wykazały trójfazową eliminację związku, z końcowym okresem półtrwania 18 h lub dłuższym, wynikającym prawdopodobnie z uwalniania etopozydu z tkanek (Holthuis i in. 1986; Mross i in. 1994).

Pole powierzchni pod krzywą zmian stężenia leku w czasie (AUC) miało przebieg liniowy do dawki 3 g/m^2 (Holthuis i in. 1986). W przypadku zastosowania dawek standardowych około 100 mg/m^2 poda-

nych w ciągu $1 \div 2 \text{ h}$, stężenia maksymalne wynosiły $10 \div 20 \text{ } \mu\text{g/ml}$ (Clark i in. 1994).

Farmakokinetykę etopozydu opisano u ludzi, którym związek podawano dożylnie (Clark, Slevin 1987; Fleming i in. 1989; Slevin 1991). Badania wykazały, że farmakokinetyka etopozydu podanego dożylnie jest podobna u dzieci i osób dorosłych. Całkowity klirens etopozydu w osoczu dzieci wynosił $20 \div 40 \text{ ml/min/m}^2$, a u dorosłych $15 \div 35 \text{ ml/min/m}^2$. Objętość dystrybucji u dzieci wynosiła $5 \div 10 \text{ l/m}^2$, a u dorosłych $7 \div 17 \text{ l/m}^2$. Okres półtrwania w fazie eliminacji u dzieci wynosił $3 \div 7 \text{ h}$, a u dorosłych $4 \div 8 \text{ h}$ (Slevin 1991).

U małp Rexus po podaniu znakowanego trytem etopozydu obserwowano jego dwufazową eliminację: I faza wynosiła 1,3 h, II faza – 43 h (Achterrath i in. 1982).

Dwufazową eliminację etopozydu obserwowano również u myszy: półokres eliminacji I fazy wynosił 1,5 min., a II fazy – 33 min. Klirens wynosił 17 ml/kg mc./min , a objętość dystrybucji 820 ml/kg mc. (Colombo i in. 1986).

Po dożylnym wlewie siarczanu etopozydu (5 min) psom rasy Beagle w dawkach $57 \div 461 \text{ mg/m}^2$, obserwowano wzrost stężenia etopozydu w osoczu oraz zależny od dawki wzrost AUC. Całkowity klirens osoczowy ($342 \div 435 \text{ ml/min/m}^2$) i objętość dystrybucji ($22 \div 27 \text{ l/m}^2$) nie zależały od dawki. Stężenia maksymalne etopozydu w osoczu wystąpiły pod koniec wlewu związku, co wskazywało na szybkie przekształcanie siarczanu etopozydu do etopozydu (Igwemezie i in. 1995).

Po dożylnym podaniu [^3H]-etopozydu królikom po 5 dniach z moczem zostało wydalone około 30% znacznika izotopowego. W następnych dniach stwierdzono niewielkie jego ilości w moczu. U żadnego z badanych gatunków zwierząt nie stwierdzono obecności hydroksykwasów (Hande i in. 1988).

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Głównym mechanizmem działania etopozydu, jako leku, jest stabilizacja kompleksu rozcinającego DNA-topoizomeraza II poprzez tworzenie wiązania kowalencyjnego z tym kompleksem, co uniemożliwia ponowne połączenie nici DNA (Berger i in. 1991). W wyniku tego dochodzi do powstawania pęknięć jednej lub obu nici DNA, wywołujących apoptozę komórek nowotworowych (Muslimović i in. 2009).

Wynikiem hamowania syntezy DNA jest uniemożliwienie rozpoczęcia procesu mitozy, czyli podziału komórki. Działanie substancji dotyczy szczególnie komórek szybko dzielących się, jakimi są komórki nowotworowe. Zapobiegając podziałom komórkowym etopozyd hamuje wzrost i rozwój nowotworu (McEvoy 2004).

Hamowanie izoformy alfa-topoizomerazy II odpowiada za aktywność przeciwnowotworową etopozydu. Hamowanie izoformy beta nie jest związane z aktywnością przeciwnowotworową, jest to raczej

działanie rakotwórcze (Fleming i in. 1989; McEvoy 2004).

Etopozyd jest lekiem fazowo specyficznym – wykazuje specyficzność względem fazy cyklu komórkowego i hamuje progresję cyklu komórkowego w fazie przedmitotycznej (późnej fazie S i G2), (Fleming i in. 1989; McEvoy 2004).

Według van Maanen i in. (1988) oraz Gantchev i Hunting (1998) za uszkodzenia DNA są odpowiedzialne reaktywne metabolity etopozydu: orto-chinon i katechol, nie sam etopozyd. Orto-chinon zachowuje aktywność etopozydu hamowania DNA topoizomerazy II (Gantchev i Hunting 1998). Nadal nie wiadomo, ile reaktywnych metabolitów jest odpowiedzialnych za cytotoksyczną czy mutagenną aktywność etopozydu.

Mechanizm działania etopozydu jest związany również z tworzeniem się wolnych rodników oraz hamowaniem wbudowywania tymidyny do DNA.

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

Leki hamujące czynność szpiku kostnego np. cyklosporyna lub radioterapia (stosowane równolegle z etopozydem) mogą powodować nasilenie działań niepożądanych, w tym zahamowanie czynności szpiku kostnego. Preparaty zawierające etopozyd mogą nasilać działanie doustnych leków przeciwzkrzepowych (np. warfaryna). Niektóre związki o działaniu cytotoksycznym (np. metotreksat, cisplatyna) stosowane w skojarzeniu z etopozydem mogą wykazywać synergizm działania przeciwnowotworowego, tzn. wzajemnie nasilać swoje działanie cytotoksyczne (Baza leków 2017).

Farmakokinetyka etopozydu jest modyfikowana przez inne leki podawane łącznie z etopozydem. Fenytoina zwiększa klirens etopozydu (Mross i in. 1994), natomiast cisplatyna drastycznie go zmniejsza (Relling i in. 1994).

W warunkach *in vitro* wiązanie etopozydu z białkami osocza wynosi 97%. Fenylobutazon, salicylan sodu, kwas acetylosalicylowy i aspiryna mogą wypierać etopozyd związany z białkami osocza (Charakterystyka Produktu Leczniczego 2017).

W przedklinicznych badaniach odnotowano oporność krzyżową pomiędzy antracyklinami i eto-

pozystem (Charakterystyka Produktu Leczniczego 2017).

Wyniki uzyskane z badania kilku kohort mężczyzn z zarodkowymi nowotworami (leczonych etopozydem, cisplatyną i bleomycyną) wskazują na zwiększone ryzyko wystąpienia ostrej białaczki szpikowej. Na podstawie połączonych wyników badań pochodzących z 6 kohort wyliczone ryzyko ostrej białaczki szpikowej było 40 razy większe u badanych pacjentów niż w populacji ogólnej. Ryzyko względne było szczególnie duże podczas stosowania etopozydu w dużych, skumulowanych dawkach (IARC 2000).

Pedersen-Bjergaard i in. (1991) opisali cztery przypadki ostrej białaczki szpikowej i jeden przypadek mielodysplazji szpiku w kohorcie 212 pacjentów narodowości duńskiej, leczonych z powodu zarodkowych nowotworów jąder. Do leczenia pacjentów włączono etopozyd i inne cytostatyki. Pacjentom (35), leczonym pomiędzy 1979 a 1983 rokiem podawano: cisplatynę, winblastynę i bleomycynę, a w okresach nawrotu nowotworu – bleomycynę, etopozyd (120 mg/m² przez 5 dni) i cisplatynę. W podgrupie 20 pacjentów, którzy otrzymali skumulowaną dawkę etopozydu przekraczającą 2 000 mg/m² wystąpi-

ły dwa przypadki ostrej białaczki szpikowej. Okresy latencji po leczeniu etopozydem wynosiły odpowiednio 25 i 54 miesiące.

W pierwszej fazie leczenia 177 pacjentom podawano (lata 1983-1989): bleomycynę, etopozyd i cisplatynę w dawkach dostosowywanych do kategorii ryzyka: 115 pacjentów otrzymywało: etopozyd w dawce 100 mg/m² przez pięć dni (skumulowana dawka – 2 000 mg/m²), cisplatynę i bleomycynę. U pacjentów tych nie stwierdzono przypadków ostrej białaczki szpikowej (Pedersen-Bjergaard i in. 1991).

Wśród 62 pacjentów leczonych dużymi dawkami etopozydu (200 mg/m² przez pięć dni, dawka skumulowana 3000 mg/m²), cisplatyną i bleomycyną podawanymi raz w tygodniu stwierdzono: 2 przypadki ostrej białaczki szpikowej i 1 przypadek zespołu mielodysplastycznego. Okres latencji po narażeniu na etopozyd wynosił 15 i 29 miesięcy dla rozwoju ostrej białaczki szpikowej, natomiast 68 miesięcy – dla rozwoju zespołu mielodysplastycznego (Pedersen-Bjergaard i in. 1991).

Oczekiwana liczba przypadków ostrej białaczki szpikowej szacowana była na podstawie zgłoszonych przypadków występowania białaczki w duńskim rejestrze chorób nowotworowych w latach 1973-1977. W porównaniu do ryzyka ogólnego populacji, względne ryzyko wystąpienia białaczki wynosiło 336 (95% CI, 92 ÷ 861), (Pedersen-Bjergaard i in. 1991). Średnie, skumulowane ryzyko wystąpienia białaczki (metoda Kaplana-Meiera) wynosiło 4,7% (SE, 2,3), średnio 5,7 lat po rozpoczęciu chemioterapii włączającej etopozyd (Pedersen-Bjergaard i in. 1991).

Wśród 130 pacjentów, którzy otrzymywali etopozyd w dawkach ≤ 2 000 mg/m², nie stwierdzono przypadków białaczki i zespołu dysplastycznego. Schorzenia te zanotowano u 5 osób z 82 leczonych etopozydem w dawkach > 2 000 mg/m² ($p = 0,004$), (Pedersen-Bjergaard i in. 1991).

Skumulowane ryzyko wystąpienia białaczki wśród 82 pacjentów otrzymujących duże dawki etopozydu (powyżej 2 000 mg/m²) wynosiło 11% (SE, 5,0), 5,7 lat po rozpoczęciu chemioterapii. Pomimo, że wystąpiło 5 przypadków białaczki i zespołu dysplastycznego wśród 212 pacjentów leczonych etopozydem, żaden nie wystąpił w poprzedniej kohorcie 127 pacjentów z nowotworem komórek rozrodczych, leczonych: winblastyną, cisplatyną i bleomycyną ($p = 0,08$), (Pedersen-Bjergaard i in. 1991).

Bokemeyer i Schmoll (1993) oceniali ryzyko wystąpienia wtórnych nowotworów u 1 025 pacjentów leczonych z powodu nowotworów zarodkowych w latach 1970-1990 z terenu Niemiec. Pacjentów

obserwowano ponad 12 miesięcy. Spośród 1 018 pacjentów, 394 miało nowotwory macierzystych komórek zarodkowych. Chemioterapię przeprowadzono za pomocą: cisplatyny, bleomycyny i winblastyny czy etopozydu. Wśród 293 pacjentów leczonych etopozydem, 221 pacjentów otrzymało skumulowaną dawkę etopozydu wynoszącą ≤ 2 000 mg/m², a 72 pacjentów – przekraczającą 2 000 mg/m² (Bokemeyer, Schmoll 1993). Skumulowana częstość występowania nowotworów wtórnych po leczeniu włączającym etopozyd wynosiła 1,0% (95% CI, 0,0-2,2), podczas gdy po chemioterapii bez etopozydu – 0,8% (95% CI, 0,0-2,5; wynik nieistotny statystycznie), (Bokemeyer, Schmoll 1993).

Standaryzowany wskaźnik umieralności z powodu wtórnych nowotworów pacjentów leczonych etopozydem wynosił 2,3 (95% CI, 0,1-13 – wynik nieistotny statystycznie) w porównaniu ze wskaźnikiem zachorowalności na raka wśród populacji mężczyzn niemieckich (na podstawie Saarland Cancer Registry).

Wśród 221 pacjentów, którym podano etopozyd w dawce ≤ 2 000 mg/m², u 3 wystąpiły wtórne nowotwory: 1 przypadek rakowiaka (carcinoid tumour), 1 przypadek mięsaka komórek prążkowanych (rzadko występujący nowotwór złośliwy, obejmujący tkankę mięśniową), 1 przypadek białaczki limfoblastycznej. Pacjent z białaczką limfoblastyczną dostał 4 cykle bleomycyny, cisplatyny i etopozydu (skumulowana dawka etopozydu wynosiła 2 000 mg/m²). Czas rozwoju wtórnej białaczki wynosił 16 miesięcy. U pacjentów narażanych na etopozyd w dawkach przekraczających 2 000 mg/m² nie stwierdzono rozwoju nowotworów złośliwych (Bokemeyer, Schmoll 1993).

Zastosowanie podczas chemioterapii cisplatyny i bleomycyny w połączeniu z etopozydem u chorych z nowotworami zarodkowymi mogło się przyczynić do uzyskanych pozytywnych wyników. Jednak w innych badaniach kohortowych o podobnym schemacie badań, z wyłączeniem etopozydu, nie stwierdzono związku pomiędzy zastosowanymi lekami a wzrostem ryzyka wystąpienia białaczki szpikowej (Bokemeyer, Schmoll 1993).

W badaniu kohortowym stwierdzono także istotny statystycznie wzrost ryzyka wystąpienia przypadków ostrej białaczki szpikowej u pacjentów z rakiem płuca, leczonych etopozydem, cisplatyną i windezyną (Ratain i in. 1987). U 2 pacjentów leczonych cisplatyną i etopozydem (7 350 i 6 240 mg/m²) rozwinęła się ostra białaczka po 28 i 35 miesiącach od rozpoczęcia leczenia. U 2 innych pacjentów

leczonych: cisplatiną, windezyną i etopozydem (7 950 i 4 382 mg/m²) rozwinęła się ostra białaczka szpikowa po 19 i 13 miesiącach od rozpoczęcia leczenia. Porównanie średnich dawek skumulowanych etopozydu 4 pacjentów z białaczką (6 795 mg/m²) z 20 pacjentami bez białaczki (3 025 mg/m²) wskazuje, że narażenie na duże dawki etopozydu wiąże się z rozwojem białaczki ($p < 0,01$). Nie można wykluczyć, że etopozyd wywiera działaniem rakotwórcze tylko w obecności innych środków cytotoksycznych (*Ratain* i in. 1987).

W kilku innych badanych kohortach wykazano również istotnie zwiększone ryzyko ostrej białaczki szpikowej w następstwie leczenia różnych pierwotnych nowotworów złośliwych etopozydem połączonym ze środkami alkilującymi lub etopozydem w połączeniu z tenipozydem. W badaniach tych nie można wykluczyć częściowego lub całkowitego wpływu zastosowanych leków na wystąpienie ryzyka białaczki.

Wpływ różnych cytostatyków (5-fluorouracyl, cyklofosfamid, doksorubicyna, tamoksyfen czy radioterapia), w tym etopozydu, na wzrost ryzyka wystąpienia ostrej białaczki limfatycznej badano u 119 kobiet leczonych z powodu raka piersi (*Yagita* i in. 1998). Pacjentom (24) podawano etopozyd do-

ustnie w dawce 50 lub 100 mg/dzień przez 5 do 7 dni, w odstępach czterotygodniowych (skumulowana dawka wynosiła poniżej 2 000 mg w przypadku 7 pacjentów, 2 000 ÷ 5 000 mg – u 10 osób i powyżej 5 000 mg – u 7 pacjentów). Czas obserwacji pacjentek od momentu wprowadzenia do leczenia etopozydu wynosił 1 ÷ 40 miesięcy. Skumulowane ryzyko wystąpienia ostrej białaczki szpikowej i zespołu mielodysplastycznego na podstawie trzech przypadków wśród 119 pacjentów wynosiło 9,1% (SE, 5,6%) 91 ÷ 120 miesięcy po operacji. Wśród 24 pacjentów leczonych etopozydem wystąpiły 2 przypadki ostrej białaczki szpikowej i 1 przypadek zespołu mielodysplastycznego ($p < 0,01$; Fisher's test). Skutków tych nie stwierdzono u osób nieleczonych etopozydem. Okres latencji od rozpoczęcia leczenia etopozydem wynosił: 31; 25 i 7 miesięcy, a skumulowane dawki etopozydy wynosiły odpowiednio: 1 750; 900 i 4 550 mg. Jeden przypadek ostrej białaczki szpikowej wystąpił krótko po rozpoczęciu leczenia etopozydem (7 miesięcy). Porównanie pacjentów leczonych etopozydem z pacjentami nieleczonymi etopozydem nie jest zasadne, ponieważ obie grupy leczono różnymi lekami zarówno początkowo, jak i po okresie remisji raka piersi.

ZALEŻNOŚĆ SKUTKU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Dostępne dane nie pozwalają na ustalenie zależności dawka-skutek dla ludzi i zwierząt.

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

Istniejące wartości NDS i DSB

W Polsce nie ustalono dotąd wartości najwyższych dopuszczalnych stężeń etopozydu w środowisku

pracy. Dopuszczalne poziomy narażenia zawodowego ustalili niektórzy jego producenci na poziomie 0,0003 ÷ 0,0007 mg/m³ (0,3 ÷ 0,7 µg/m³), (tab. 7.).

Tabela 7.

Dopuszczalne poziomy narażenia zawodowego (OEL) na etopozyd ustalone przez producentów i NIOSH

Producent	OEL, mg/m ³	Piśmiennictwo
Producent leku Pfizer Inc	0,0007	Pfizer Inc SDS 2012
Producent leku Teva	0,0003	Teva SDS 2009
NIOSH	≤ 0,01	NIOSH 2016
„Global implementation strategy occupational risk management toolbox” (International Program on Chemical Safety)	0,001 ÷ 0,01	Eherts 2004

Według NIOSH (2016) etopozyd znajduje się na liście leków antyneoplastycznych, które powinny być traktowane jako niebezpieczne ze względu na działanie: genotoksyczne, rakotwórcze, teratogenne i wpływ na rozrodczość. Grupa robocza do spraw niebezpiecznych leków Narodowego Instytutu Bezpieczeństwa i Higieny Pracy (The National Institute for Occupational Safety and Health – NIOSH Working Group on Hazardous Drugs for the Alert) ustaliła, że wartości narażenia (OEL) na tego rodzaju leki powinny być utrzymywane poniżej stężenia 0,01 mg/m³ (10 µg/m³).

Według klasyfikacji proponowanej przez grupę działającą w ramach „Globalnej strategii zarządzania ryzykiem” (ang. *Global implementation strategy occupational risk management toolbox*), Międzynarodowy Program bezpieczeństwa Chemicznego (International Program on Chemical Safety, IPCS) dzieli czynne substancje farmaceutyczne na 5 kategorii, uwzględniając ich właściwości stwarzające zagrożenie dla człowieka oraz poziom aktywności farmakologicznej. Zgodnie z tą klasyfikacją etopozyd powinien znaleźć się w kategorii zagrożenia 4., tj. substancji dla których wartość OEL w środowisku pracy powinna mieścić się w przedziale 1 ÷ 10 µg/m³ (Eherts 2004).

W Food and Drug Administration (FDA) zaklasyfikowano etopozyd do kategorii zagrożenia D – leków stosowanych w czasie ciąży (dotychczas wykazano ryzyko szkodliwego działania leków tej kategorii na płód. Leki tej kategorii mogą być stosowane w stanach zagrażających życiu matki – jeżeli inne, bezpieczniejsze leki nie mogą być podane lub są/były nieskuteczne), (NIOSH, 2016).

Podstawy proponowanej wartości NDS i DSB

Skutkiem krytycznym działania etopozydu, jako leku, jest zahamowanie czynności szpiku kostnego.

Przy ustaleniu wartości NDS etopozydu uwzględniono następujące dane:

- ustalone przez producentów etopozydu wartości dopuszczalnych poziomów narażenia zawodowego wynoszące 0,0003 lub 0,0007 mg/m³,
- dostępne wyniki badań nie pozwalają na ustalenie zależności dawka-skutek dla etopozydu u ludzi i u zwierząt,
- ze względu na działanie: genotoksyczne, rakotwórcze, teratogenne i wpływ na rozrodczość etopozydu przyjęto (NIOSH), że wartość OEL na tego rodzaju leki powinna być utrzymywana poniżej stężenia 0,01 mg/m³,
- według klasyfikacji proponowanej przez grupę działającą w ramach „Globalnej strategii zarządzania ryzykiem” etopozyd powinien znaleźć się w kategorii zagrożenia 4., tj. substancji dla których wartość OEL w środowisku pracy powinna mieścić się w przedziale 0,001 mg/m³ ÷ 0,01 mg/m³,
- dawka 2,37 mg/kg mc. jest uznana za najmniejszą dawkę terapeutyczną podaną drogą pokarmową.

Wartość NDS etopozydu zaproponowano na poziomie stężenia ekwiwalentnego 0,1% najmniejszej dawki terapeutycznej u ludzi, która wynosi $D_w = 2,37 \text{ mg/kg mc.}$ (zgodne z przyjętym postępowaniem dla wyznaczania wartości normatywnych także dla innych cytostatyków, np. *N*-hydroksymocznika czy fluorouracylu.

Do przeliczenia dawki (D_w) na ekwiwalentne dzienne stężenie etopozydu w powietrzu (D_c) zastosowano wzór:

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

$$D_c = (2,37 \cdot 0,1\%) \text{ mg/kg mc.} \cdot \frac{70 \text{ kg}}{10 \text{ m}^3} = 0,0166 \text{ mg/m}^3$$

gdzie:

D_w – dawka,

W_h – masa człowieka 70 kg,

V_h – objętość powietrza wdychanego przez człowieka przez 8 godzin – 10 m³.

Przyjęto dodatkowo współczynnik niepewności „F” ustalony dla substancji czynnych cytostatyków na poziomie 10, biorąc pod uwagę:

- udowodniony mechanizm działania etopozydu,
- wchłanianie i wydalanie oraz dynamikę metabolizmu etopozydu,
- ocenę pod kątem właściwości CMR (ang. *carcinogenic, mutagenic or toxic for reproduction*), genotoksycznych oraz działania toksycznego na narządy. Działanie genotoksyczne etopozydu wykazano w badaniach na materiale ludzkim i zwierzęcym w warunkach *in vitro* bez aktywacji metabolicznej. Etopozyd powodował zarówno u ludzi, jak i u zwierząt występowanie aberracji chromosomowych, wzrost wymiany chromatyd siostrzanych, przerwanie obu lub jednej nici DNA oraz tworzenie mikrojąder. W przypadku ludzi opisano występowanie zaburzeń czynności jajników oraz spontaniczne poronienia u kobiet leczonych etopozydem. Wykazano działanie embriotoksyczne związku,
- zdolność kumulacji etopozydu w organizmie,
- ocenę działania łącznego z innymi cytostatykami. Wystarczające dowody na działanie rakotwórcze etopozydu u ludzi w przypadku łącznego narażenia na cisplatinę i bleomycynę. IARC klasyfikuje etopozyd jako prawdopodobnie rakotwórczy dla ludzi (grupa 2A), a w połączeniu z cisplatiną i bleomycyną jako rakotwórczy dla ludzi (grupa 1),

- postać fizykochemiczną i właściwości fizykochemiczne etopozydu (pylistość w przypadku ciał stałych, prężność par w przypadku cieczy, możliwość występowania w postaci aerozolu),
- kompletność danych.

Wartości NDS dla etopozydu obliczono na podstawie wzoru:

$$\text{NDS} = \frac{D_c}{U_F}$$

$$\text{NDS} = \frac{0,0166 \text{ mg/m}^3}{10} = 0,0017 \text{ mg/m}^3.$$

Wartości NDS dla frakcji wdychalnej etopozydu ustalono na poziomie 0,0017 mg/m³. Nie ma podstaw merytorycznych do ustalenia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) i wartości dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB) etopozydu.

W literaturze nie znaleziono danych ilościowych charakteryzujących wchłanianie etopozydu przez skórę. Duża masa cząsteczkowa (588,56) etopozydu i słaba rozpuszczalność w wodzie wskazują na niewielką zdolność przenikania substancji przez skórę. Ze względu na stwierdzone działanie embriotoksyczne i teratogenne etopozydu u zwierząt, a u ludzi embriotoksyczne, substancję oznakowano notacją „Ft” – substancja o działaniu szkodliwym na rozrodczość oraz „Carc. 1.B” informująca, że jest to substancja rakotwórcza kategorii zagrożenia 1B.

PIŚMIENNICTWO

- Achterrath W., Niederle N., Raettig R., Hilgard, P. (1982). Etoposide – chemistry, preclinical and clinical pharmacology. *Cancer Treat. Rev.*, 9 (suppl. A), 3–13.
- Adewole L.F., Rustin G.J., Newlands E.S., Dent J., Bagshawe, K.D. (1986) Fertility in patients with gestational trophoblastic tumors treated with etoposide. *Eur. J. Cancer clin. Oncol.*, 22, 1479–1482.
- Aisner J., Van Echo D.A., Whitacre C., Wiernik P.H. (1982). A phase I trial of continuous infusion VP16-213 (etoposide). *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 7, 157–160.
- American Hospital Formulary Service. Drug Information (2004). McEvoy G.K. (ed.). Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists, Inc. 2004 (Plus Supplements), p. 990.
- Arbuck S.G., Douglass H.O., Crom W.R., Goodwin P., Silk Y., Cooper C., Evans W.E. (1986). Etoposide pharmacokinetics in patients with normal and abnormal organ function. *J. Clin. Oncol.*, 4, 1690–1695.
- Attia S.M., Ahmad S.F., Harisa G.I., Mansour A.M., El Sayed S.M., Bakheet S.A. (2013). Wogonin attenuates etoposide-induced oxidative DNA damage and apoptosis via suppression of oxidative DNA stress and modulation of OGG1 expression *Food Chem. Toxicol.*, 59, 724–30.
- Baza leków (2017) [https://bazalekow.mp.pl/leki/doctor_subst.html?id=281].
- BioVision, Inc. SDS (2011). Etoposide [http://www.biovision.com/documentation/sds/1043_SDS.pdf].
- Berger N.A., Chatterjee S., Schmotzer J.A., Helms S.R. (1991). Etoposide (VP-16-213)-induced gene alterations: potential contribution to cell death. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 88, 8740–8743.
- Bokemeyer C., Schmoll H. J. (1993). Secondary neoplasms following treatment of malignant germ cell tumors. *J. clin. Oncol.*, 11, 1703–1709.
- Borisenko G.G., Martin I., Zhao Q., Amoscato A.A., Tyurina Y.Y., Kagan V.E. (2004). Glutathione propagates oxidative stress triggered by myeloperoxidase in HL-60 cells. *The Journal of Biological Chemistry*, 279(22), 23453–23462.
- Bregman C.L., Buroker R.A., Hirth R.S., Crosswell A.R. Durham S.K. (1994). Etoposide and BMY-40481-induced sensory neuropathy in mice. *Toxicol. Pathol.*, 22, 528–535.
- Broggini M., Rossi C., Benfenati E., D'Incalci M., Fanelli R., Gariboldi P. (1985). Horseradish peroxidase/hydrogen peroxide-catalyzed oxidation of VP16-213. Identification of a new metabolite. *Chem. Biol. Interactions*, 55, 215–224.
- Brunet S., Sureda A., Mateu R., Domingo-Albás A. (1993). Full-term pregnancy in a patient diagnosed with acute leukemia treated with a protocol including VP-16 (Letter to the Editor.) *Med. clin. Barcelona*, 100, 757–758 (in Spanish).
- Buller R.E., Darrow V., Manetta A., Porto M, DiSaia P.J. (1992). Conservative surgical management of dysgerminoma concomitant with pregnancy. *Obstet. Gynecol.*, 79, 887–890.
- Charakterystyka Produktu Leczniczego (2017). Rejestr Produktów Leczniczych. [internet: NL/H/2469/001/DC/001.23.08.2017].
- ChemIDplus A TOXNET DATABASE (2017) [<https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/rn/33419-42-0>].
- Cheng K.C., Cahill D.S., Kasai H., Nishimura S., Loeb L.A. (1992). 8-Hydroxyguanine, an abundant form of oxidative DNA damage, causes G-T and A-C substitutions. *J. Biol. Chem.*, 267,166–72.
- Choo Y.C., Chan S.Y.W., Wong L.C., Ma H.K. (1985). Ovarian dysfunction in patients with gestational trophoblastic neoplasia treated with short intensive courses of etoposide (VP-16-213). *Cancer*, 55, 2348–2352.
- Clark P.I., Slevin M.L. (1987). The clinical pharmacology of etoposide and teniposide. *Clin. Pharmacokinet.*, 12, 223–252.
- Clark P.I., Slevin M.L., Joel S.P., Osborne R.J., Talbot D.I., Johnson P.W.M., Reznik R., Masud T., Gregory W., Wrigley P.F.M. (1994). A randomized trial of two etoposide schedules in small-cell lung cancer. The influence of pharmacokinetics on efficacy and Toxicity. *J. clin. Oncol.*, 12, 1427–1435.
- Colombo T., Broggin M., Vaghi M., Amato G., Erba E. i D'Incalci M. (1986). Comparison between VP 16 and VM 26 in Lewis lung carcinoma of the mouse. *Eur. J. Cancer clin. Oncol.*, 22, 173–179.
- Cayman Chemical Company SDS etoposide (2015).
- D'Incalci M., Farina P., Sessa C., Mangioni C., Conter V., Masera G., Rocchetti M., Pisoni M.B., Piazza E., Beer M., Cavalli F. (1982). Pharmacokinetics of VP16-213 given by different administration methods. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 7, 141–145.
- D'Incalci M., Sessa C., Rossi C., Roviario G., Mangioni C. (1985). Pharmacokinetics of etoposide in gestochoriocarcinoma. *Cancer Treat. Rep.*, 69, 69–72.
- D'Incalci M., Rossi C., Zucchetti M., Urso R., Cavalli F, Mangioni C., Willems Y., Sessa C. (1986). Pharmacokinetics of etoposide in patients with abnormal renal and hepatic function. *Cancer Res.*, 46, 2566–2571.
- ECHA, European Chemical Agency (2019) [<http://echa.europa.eu/pl/information-on-chemicals/cl-inventory-database/-/discli/details/118826>].
- 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 Chemicals (2009). Inc., SDS etoposide.

- Fleming R.A., Miller A.A., Stewart C.F. (1989). Prolonged oral etoposide as second-line therapy for platinum – resistant and... Etoposide: an update. *Clin. Pharm.* 8 (4), 274-93.
- Gantchev T.G., Hunting D.J. (1998). The ortho-quinone metabolite of the anticancer drug etoposide (VP-16) is a potent inhibitor of the topoisomerase II/DNA cleavable complex. *Mol. Pharmacol.*, 53, 422–428.
- Gerres L., Brämwig J.H., Schlegel W., Jürgens H., Schellong G. (1998). The effects of etoposide on testicular function in boys treated for Hodgkin's disease. *Cancer*, 83, 2217–2222.
- Hakovirta H., Parvinen M., Lähdetie J. (1993). Effects of etoposide on stage-specific DNA synthesis during rat spermatogenesis. *Mutat. Res.*, 301, 189–193.
- Hande K.R., Wedlund P.J., Noone R.M., Wilkinson G.R., Greco F.A., Wolff S.N. (1984). Pharmacokinetics of high-dose etoposide (VP-16-213) administered to cancer patients. *Cancer Res.*, 44, 379–382.
- Hande K., Anthony L., Hamilton R., Bennett R., Sweetman B., Branch R. (1988). Identification of etoposide glucuronide as a major metabolite of etoposide in the rat and rabbit. *Cancer Res.*, 48, 1829–1834.
- Hande K.R., Wolff S.N., Greco F.A., Hainsworth J.D., Reed G., Johnson D.H. (1990). Etoposide kinetics in patients with obstructive jaundice. *J. clin. Oncol.*, 8, 1101–1107.
- Hande K.R., Krozely M.G., Greco F.A., Hainsworth J.D., Johnson D.H. (1993). Bioavailability of low-dose oral etoposide. *J. clin. Oncol.*, 11, 374–377.
- Haim N., Nemeč J., Roman J., Sinha B.K. (1987). Peroxidase-catalyzed metabolism of etoposide (VP-16-213) and covalent binding of reactive intermediates to cellular macromolecules. *Cancer Res.*, 47, 5835–5840.
- Hainsworth J.D., Greco F.A. (1995). Etoposide: twenty years later. *Ann. Oncol.*, 6, 325–341.
- Hansch C., Leo A. (1995). Exploring QSAR. Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants. ACS Prof Ref Book. Heller SR, consult. ed., Washington, DC: Amer Chem Soc. p. 188.
- Harvey V.J., Slevin M.L., Joel S.P., Johnston A., Wrigley P.F.M. (1986). The effect of dose on the bioavailability of oral etoposide. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 16, 178–181.
- Holthuis J.J.M., Postmus P.E., Van Oort W.J., Hulshoff B., Verleun H., Sleijfer D.T., Mulder N.H. (1986). Pharmacokinetics of high dose etoposide (VP 16-213). *Eur. J. Cancer clin. Oncol.*, 22, 1149–1155.
- Holthuis J.J.M. (1988). Etoposide and teniposide. Bioanalysis, metabolism and clinical pharmacokinetics. *Pharm. Weekbl. Sci.*, 10, 101–116.
- Hudson M.M., Weinstein H.J., Donaldson S.S., Greenwald C., Kun L., Tarbell N.J., Humphrey W.A., Rupp C., Marina N.M., Wilimas J., Link M.P. (1993). Acute hypersensitivity reactions to etoposide in a VEPAre regimen for Hodgkin's disease. *J. clin. Oncol.*, 11, 1080–1084.
- Haupt R., Fears T.R., Rosso P., Colella R., Loiacono G., de Terlizzi M., Mancini A., Comelli A., Indolfi P., Donfrancesco A., Operamolla P., Grazia G., Ceci A., Tucker M.A. (1994). Increased risk of secondary leukemia after single-agent treatment with etoposide for Langerhans' cell histiocytosis. *Pediatr. Hematol. Oncol.*, 11, 499–507.
- Haupt R., Fears T.R., Heise A., Gadner H., Loiacono G., De Terlizzi M., Tucker M.A. (1997). Risk of secondary leukemia after treatment with etoposide (VP-16) for Langerhans' cell histiocytosis in Italian and Austrian – German populations. *Int. J. Cancer*, 71, 9–13.
- Igwemezie L.N., Kaul S., Barbhaiya R.H. (1995). Assessment of toxicokinetics and toxicodynamics following intravenous administration of etoposide phosphate in beagle dogs. *Pharm. Res.*, 12, 117–123.
- IARC (2000). 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) [<http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php> p. V76 374].
- Intas Pharmaceuticals Ltd, SDS (2013) [<http://accord-healthcare.com/msds/North%20America/USA/MSDS-ETOPOSI-DE-DP-003.pdf>].
- Joel S.P., Clark P.I., Slevin M.L. (1995a). Stability of the i.v. and oral formulations of etoposide in solution. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 37, 117–124.
- Joel S.P., Hall M., Gaver R.C., Slevin M.L. (1995b). Complete recovery of radioactivity after administration of 14C-etoposide in man (abstract). *Proc. ann. Meet. Am. Soc. clin. Oncol.*, 14, 1.
- Joel S.P., Shah R., Clark P.I., Slevin M.L. (1996). Predicting etoposide toxicity: Relationship to organ function and protein binding. *J. clin. Oncol.*, 14, 257–267.
- Kagan V.E., Yalowich J.C., Borisenko G.G., Tyurina Y.Y., Tyurin V.A., Thampatty P., Fabisiak J.P. (1999). Mechanism-based chemopreventive strategies against etoposide-induced acute myeloid leukemia: free radical/antioxidant approach. *Mol. Pharmacol.* 56, 494–506.
- Kagan V.E., Kuzmenko A.I., Tyurina Y.Y., Shvedova A.A., Matsura T., Yalowich J.C. (2001). Pro-oxidant and antioxidant mechanisms of etoposide in HL-60 cells: role of myeloperoxidase. *Cancer Res.* 61(21), 7777–84.
- Kellie S.J., Crist W.M., Pui C.H., Crone M.E., Fairclough D.L., Rodman J.H., Rivera G.K. (1991). Hypersensitivity reactions to epipodophyllotoxins in children with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*, 67, 1070–1075.
- Kalyanaraman B., Nemeč J., Sinha B.K. (1989). Characterization of free radicals produced during oxidation of etoposide (VP-16) and its catechol and quinone derivatives. *An ESR Study. Biochemistry*, 28, 4839–4846.
- Klaunig J.E., Kamendulis L.M., Hocevar B.A. (2010). Oxidative Stress and Oxidative Damage in Carcinogenesis. *Toxicologic Pathology* 38, 96–109.

- Kusaka M., Tanaka T., Fujimoto S. (1994). Local etoposide injection for treatment of tubal pregnancy with cardiac activity. *Int. J. Fertil. Menopausal Stud.*, 39, 11–13.
- Liliemark E., Söderhäll S., Sirzea F., Gruber A., Ösby E., Björkholm M., Zhou R., Peterson C., Liliemark J. (1996). Higher in vivo protein binding of etoposide in children compared with adult cancer patients. *Cancer Lett.*, 106, 97–100.
- Liu B., Earl H.M., Poole C.J., Dunn J., Kerr D.J. (1995). Etoposide protein binding in cancer patients. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 36, 506–512.
- Mahgoub N., Taylor B.R., Le Beau M.M., Gratiot M., Carlson K.M., Atwater S.K., Jacks T., Shannon K.M. (1999). Myeloid malignancies induced by alkylating agents in Nf1 mice. *Blood*, 93, 3617–3623.
- van Maanen J.M.S., De Ruiter C., Kootstra P.R., de Vries J., Pinedo H.M. (1986). Free radical formation from the antineoplastic agent VP 16-213. *Free Radic. Res. Commun.*, 1, 263–272.
- van Maanen J.M.S., de Vries J., Pappie D., van den Akker E., Lafleur V.M., Retèl J., van der Greef J., Pinedo H.M. (1987). Cytochrome P-450-mediated O-demethylation: A route in the metabolic activation of etoposide (VP-16-213). *Cancer Res.*, 47, 4658–4662.
- van Maanen J.M.S., Lafleur M.V., Mans D.R., van den Akker E., De Ruiter C., Kootstra P.R., Pappie D., de Vries J., Retel J., Pinedo H.M. (1988). Effects of the ortho-quinone and catechol of the antitumor drug VP-16-213 on the biological activity of single-stranded and double-stranded phi X174 DNA. *Biochem. Pharmacol.*, 37, 3579–3589.
- Matsui H., Seki K., Sekiya S., Takamizawa H. (1997). Reproductive status in GTD treated with etoposide. *J. reprod. Med.*, 42, 104–110.
- Merck Index (2001). O'Neil M.J., ed; 13th ed, Whitehouse Station, NJ Merck & Co. p. 687.
- Meylan W.M., Howard P.H. (1991). Bond contribution method for estimating Henry's Law constants. *Environ. Toxicol. Chem.* 10, 1283–93.
- Mirkes P.E., Zwelling L.A. (1990). Embryotoxicity of the intercalating agents m-AMSA and o-AMSA and the epipodophyllotoxin VP-15 in postimplantation rat embryos in vitro. *Teratology* 41, 679–688.
- Mross K., Bewermeier P., Krüger W., Stockschröder M., Zander A., Hossfeld D.K. (1994). Pharmacokinetics of undiluted or diluted high-dose etoposide with or without busulfan administered to patients with hematologic malignancies. *J. clin. Oncol.*, 12, 1468–1474.
- Murphy C.P., Harden E.A., Herzig R.H. (1993). Dose-related cutaneous toxicities with etoposide. *Cancer* 71, 3153–3155.
- Murray N.A., Acolet D., Deane M., Price J., Roberts I.A.G. (1994). Fetal marrow suppression after maternal chemotherapy for leukaemia. *Arch. Dis. Child.*, 71 F209–F210.
- Nagao T., Yoshimura S., Saito Y., Imai K. (1999). Developmental toxicity of the topoisomerase inhibitor, etoposide, in rabbits after intravenous administration. *Teratog. Carcinog. Mutag.*, 19, 233–241.
- NIOSH (2016). List of antineoplastic and other hazardous drugs in healthcare settings. Department of Health and Human Services. Centers for Disease Control and Prevention National Institute for Occupational Safety and Health.
- Nguyen L., Chatelut E., Chevreau C., Tranchand B., Lochon I., Bachaud J.M., Pujol A., Houin G., Bugat R., Canal P. (1998). Population pharmacokinetics of total and unbound etoposide. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 41, 125–132.
- Nowicki M.O., Falinski R., Koptyra M., Slupianek A., Stokłosa T., Gloc E., Nieborowska-Skorska M., Blasiak J., Skorski T. (2004). BCR/ABL oncogenic kinase promotes unfaithful repair of the reactive oxygen species-dependent DNA double strand breaks. *Blood*. 104, 3746–3753.
- O'Dwyer P.J., Weiss R.B. (1984). Hypersensitivity reactions induced by etoposide. *Cancer Treat. Rep.*, 68, 959–961.
- Pandita T.K., Hittelman W.N. (1992). Initial chromosome damage but not DNA damage is greater in ataxia telangiectasia cells. *Radiat. Res.* 130, 94–103.
- Pfizer Ltd SDS (2012). Etoposide.
- Pedersen-Bjergaard J., Daugaard G., Hansen S.W., Philip P., Larsen S.O., Rorth M. (1991). Increased risk of myelodysplasia and leukaemia after etoposide, cisplatin, and bleomycin for germ-cell tumours. *Lancet* 338, 359–363.
- Pflüger K.H., Hahn M., Holz J.B., Schmidt L., Köhl P., Fritsch H.W., Jungclas H., Havemann K. (1993). Pharmacokinetics of etoposide: Correlation of pharmacokinetic parameters with clinical conditions. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 31, 350–356.
- Postmus P.E., Holthuis J.J., Haaxma-Reiche H., Mulder N.H., Vencken L.M., van Oort W.J., Sleijfer D.T., Sluiter H.J. (1984a). Penetration of VP 16-213 into cerebrospinal fluid after high-dose intravenous administration. *J. Clin. Oncol.* 2, 215–220.
- Postmus P.E., Mulder N.H., Sleijfer D.T., Meinesz A.F., Vriensdorp R., de Vries E.G. (1984b). High-dose etoposide for refractory malignancies. A phase I study. *Cancer Treat. Rep.* 68, 1471–1474.
- PubChem Open Chemistry Database (2017) [<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/etoposide>].
- Raffles A., Williams J., Costeloe K., Clark P. (1989). Transplacental effects of maternal cancer chemotherapy. Case report. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 96, 1099–1100.
- Ratain M.J., Kaminer L.S., Bitran J.D., Larson R.A., Le Beau M.M., Skosey C., Purl S., Hoffman P.C., Wade J., Vardiman J.W., Daly K., Rowley J.D., Golomb H.M. (1987). Acute non-lymphocytic leukemia following etoposide and cisplatin combination chemotherapy for advanced non-small-cell carcinoma of the lung. *Blood* 70, 1412–1417.

- Relling M.V., Evans R., Dass C., Desiderio D.M., Nemec J. (1992). Human cytochrome P450 metabolism of teniposide and etoposide. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 261, 491–496.
- Relling M.V., Nemec, J., Schuetz E.G., Schuetz J.D., Gonzalez F.J., Korzekwa K.R. (1994). O-Demethylation of epipodophyllotoxins is catalyzed by human cytochrome P450 3A4. *Mol. Pharmacol.* 45, 352–358.
- Richardson Ch., Jasin M. (2000). Frequent chromosomal translocations induced by DNA double-strand breaks. *Nature* 405(8), 697–700.
- Rideout J.M., Ayres D.C., Lim C.K., Peters T.J. (1984). Determination of etoposide (VP16-213) and teniposide (VM-20) in serum by high-performance liquid chromatography with electrochemical detection. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2, 125–128.
- Rodriguez J.M., Haggag M. (1995). VACOP-B chemotherapy for high grade non-Hodgkin's lymphoma in pregnancy. *Clin. Oncol.* 7, 319–320.
- 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 ze zm. Rozporządzeniem Komisji (WE) nr 790/2009).
- Sallmyr A., Fan J., Datta K., Kim K.T., Grosu D., Shapiro P., Small D., Rassool F. (2008). Internal tandem duplication of FLT3 (FLT3/ITD) induces increased ROS production, DNA damage, and misrepair: implications for poor prognosis in AML. *Blood.* 111, 3173–3182.
- Segna R.A., Mitchell D.R., Misas J.E. (1990). Successful treatment of cervical pregnancy with oral etoposide. *Obstet. Gynecol.* 76, 945–947.
- Sieber S.M., Whang-Peng J., Botkin C., Knutsen T. (1978). Teratogenic and cytogenetic effects of some plant-derived antitumor agents (vincristine, colchicine, maytansine, VP-16-213 and VM-26) in mice. *Teratology* 18, 31–47.
- Slevin M.L., Joel S.P., Whomsley R., Devenport K., Harvey V.J., Osborne R.J., Wrigley P.F.M. (1989). The effect of dose on the bioavailability of oral etoposide: Confirmation of a clinically relevant observation. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 24, 329–331.
- Slevin M.L. (1991). The clinical pharmacology of etoposide. *Cancer* 67, 319–329.
- Sprawozdanie Stenograficzne (2012). *Sprawozdanie Stenograficzne z 13. posiedzenia Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej w dniu 26 kwietnia 2012 r.*
- Stähelin H. (1976). Delayed toxicity of epipodophyllotoxin derivatives (VM 26 and VP 16-213), due to a local effect. *Eur. J. Cancer* 12, 925–931.
- Stephenson W.T., Poirier S.M., Rubin L., Einhorn L.H. (1995). Evaluation of reproductive capacity in germ cell tumor patients following treatment with cisplatin etoposide, and bleomycin. *J. Clin. Oncol.* 13, 2278–2280.
- Stewart D.J., Richard M.T., Hugenholtz H., Dennery J.M., Belanger R., Gerin-Lajoie J., Montpetit V., Nundy D., Prior J., Hopkins H.S. (1984). Penetration of VP-16 (etoposide) into human intracerebral and extracerebral tumors. *J. Neuro-oncol.* 2, 133–139.
- Stremetzne S., Jaehde U., Kasper R., Beyer J., Siegert W., Schunack W. (1997). Considerable plasma levels of a cytotoxic etoposide metabolite in patients undergoing high-dose chemotherapy. *Eur. J. Cancer* 33, 978–979.
- Suciu D. (1990). Inhibition of DNA synthesis and cytotoxic effects of some DNA topoisomerase II and gyrase inhibitors in Chinese hamster V79 cells. *Mutat. Res.* 243, 213–218.
- Sugita K., Furukawa T., Tsuchida M., Okawa Y., Nakazawa S., Akatsuka J., Ohira M., Nishimura K. (1993). High frequency of etoposide (VP-16)-related secondary leukemia in children with non-Hodgkin's lymphoma. *Am. J. pediatr. Hematol. Oncol.* 15, 99–104.
- Takahashi N., Kai S., Kohmura H., Ishikawa K., Kuroyanagi K., Hamajima Y, Ohta S., Kadota T., Kawano S., Ohtak K. (1986a). Reproduction studies of VP 16-213. I. Oral administration to rats prior to and in the early stages of pregnancy. *J. Toxicol. Sci.* 11 (Suppl. 1), 177–194 (in Japanese).
- Takahashi N., Kai S., Kohmura H., Ishikawa K., Kuroyanagi K., Hamajima Y, Ohta S., Kadota T., Kawano S., Ohta K. (1986b). Reproduction studies of VP 16-213. IV. Oral administration to rats during the perinatal and lactation periods. *J. Toxicol. Sci.* 11 (Suppl. 1), 241–261 (in Japanese).
- Takahashi N., Kai S., Kohmura H., Ishikawa K., Tanaka T., Kuroyanagi K., Hamajima Y, Ohta S., Kadota T., Kawano S. (1986c). Reproduction studies of VP 16-213 V. Intravenous administration to rats prior to and in the early stages of pregnancy. *J. Toxicol. Sci.* 11 (Suppl. 1), 263–279 (in Japanese).
- Takahashi N., Kai S., Kohmura H., Ishikawa K., Kuroyanagi K., Hamajima Y, i in. (1986d). Reproduction studies of VP 16-213. VI. Intravenous administration to rats during the perinatal and lactation periods. *J. Toxicol. Sci.* 11 (Suppl. 1), 281–300 (in Japanese).
- Takahashi N., Kai S., Kohmura H., Ishikawa K., Kuroyanagi K., Hamajima (1986e) [Reproduction studies of VP 16-213. III. Oral administration to rabbits during the period of fetal organogenesis.] *J. Toxicol. Sci.*, 11 (Suppl. 1), 227–239 (in Japanese).
- TEVA, SDS, SAFETY DATA SHEET ETOPOSIDE (2009).
- Thomson (2004). Micromedex. Drug Information for the Health Care Professional. 24th ed. Volume 1. Plus Updates. Content Reviewed by the United States Pharmacopeial Convention, Inc. Greenwood Village, CO. 2004., p. 1326.
- Toxnet (2019). Toxicology Data Network (HSDB) [baza danych, <https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB>].
- Tyurina Y.Y., Tyurin V.A., Yalowich J.C., Quinn P.J., Claycamp H.G., Schor N.F., Pitt B.R., Kagan V.E. (1995). Phenoxy radicals of etoposide (VP-16) can directly oxidize intracellular thiols: protective versus damaging effects of phenolic antioxidants. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 131(2), 277–88.

Weiss R.B. (1992). Hypersensitivity reactions. *Semin. Oncol.* 19, 458–477.

Vlasova I.I., Feng W.H., Goff J.P., Giorgianni A., Do D., Gollin S.M., Lewis D.W., Kagan V.E., Yalowich J.C. (2011). Myeloperoxidase-dependent oxidation of etoposide in human myeloid progenitor CD34+ cells. *Mol Pharmacol.* 79, 479–487.

Yagita M., Ieki Y., Onishi R., Huang C.L., Adachi M., Horii-ke S., Konaka Y., Taki T., Miyake M. (1998). Therapy-related leukemia and myelodysplasia following oral administration of etoposide for recurrent breast cancer. *Int. J. Oncol.* 13, 91–96.

Adres do korespondencji/Contact details:

dr RENATA SOĆKO

e-mail: socko@imp.lodz.pl

Instytut Medycyny Pracy im. prof. dr. med. Jerzego Nofera,
91-348 Łódź, ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8
POLAND

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

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

Zakres badania wstępnego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na: szpik kostny, układ pokarmowy, układ oddechowy, skórę.

Badania pomocnicze: morfologia krwi z rozmazem.

Zakres badania okresowego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na: szpik kostny, układ pokarmowy, układ oddechowy, skórę, wartości ciśnienia tętniczego krwi, a w zależności od wskazań – badanie dermatologiczne.

Badania pomocnicze: morfologia krwi z rozmazem.

Częstotliwość badań okresowych: co 12 – 24 miesiące.

U w a g a

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

Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na: szpik kostny, układ pokarmowy, układ oddechowy, skórę, wartości ciśnienia tętniczego krwi.

Badania pomocnicze: morfologia krwi z rozmazem.

Narządy (układy) krytyczne

Narządem krytycznym w narażeniu na etopozyd jest szpik kostny.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Przeciwwskazaniami lekarskimi do zatrudnienia w narażeniu na etopozyd są choroby przebiegające z zaburzeniami czynności szpiku kostnego.

U w a g a

Wymienione przeciwwskazania dotyczą kandydatów do pracy.

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

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

Pracownicy powinni być informowani o potencjalnym działaniu rakotwórczym etopozydu.

Należy zwrócić uwagę na zarządzanie ryzykiem podczas stosowania etopozydu przez pracowników. Implementacja właściwych procedur i środków bezpieczeństwa na stanowiskach pracy, na których są stosowane leki przeciwnowotworowe o działaniu cytotoksycznym i antymitotycznym, powoduje obniżenie poziomu narażenia zawodowego.

