

## **BIOMONITORAGGIO DI LAVORATORI ESPOSTI A MISCELE DI FARMACI ANTIBLASTICI: ESPOSIZIONE ED EFFETTI CITO-GENOTOSSICI PRECOCI**

C.L. Ursini<sup>1</sup> E. Omodeo Salè,<sup>2</sup> A. Ciervo,<sup>1</sup> A.M. Fresegna,<sup>1</sup> R. Maiello,<sup>1</sup> .C. Jemos<sup>2</sup>, Buresti C,<sup>1</sup>  
C. Colosio<sup>3</sup> F.M. Rubino,<sup>3</sup> P. Delrio,<sup>4</sup> P. Maiolino<sup>4</sup> P. Marchetti,<sup>5</sup> R. Boccia,<sup>5</sup> S. Iavicoli,<sup>1</sup> D. Cavallo<sup>1</sup>

<sup>1</sup> *Dipartimento Medicina, Epidemiologia, Igiene del Lavoro e Ambientale, INAIL – Centro Ricerche Monte Porzio Catone, Roma.*

<sup>2</sup> *Divisione di Farmacia, Istituto Europeo di Oncologia, Milano;*

<sup>3</sup> *Dipartimento di Scienze della Salute, Università di Milano;*

<sup>4</sup> *Istituto Nazionale Tumori, Fondazione “G. Pascale”, Napoli;*

<sup>5</sup> *Oncologia Medica, Ospedale Sant’Andrea, La Sapienza di Roma.*

I farmaci antiblastici sono indispensabili per il trattamento di più di 12 milioni di pazienti con diagnosi di cancro in tutto il mondo ogni anno. L’esposizione occupazionale a farmaci antiblastici la cui manipolazione coinvolge 8 milioni di lavoratori addetti alla preparazione, somministrazione e smaltimento (1) solleva numerose preoccupazioni sui possibili effetti sulla salute. In Italia circa 6500 lavoratori (prevalentemente infermieri e tecnici di laboratorio) impiegati in 319 strutture con degenza oncologica e day hospital manipolano tali farmaci. Il presente studio si propone di valutare gli eventuali effetti citotossici e genotossici precoci indotti da diverse miscele di farmaci antiblastici su personale sanitario addetto alla preparazione e somministrazione. A tale scopo è stata condotta una campagna di biomonitoraggio su 95 soggetti di cui 42 esposti (17 preparatori e 25 somministratori) e 53 controlli impiegati in tre strutture oncologiche. E’ stata valutata la contaminazione delle superfici negli ambienti di lavoro (farmacie e reparti di somministrazione), effettuando “wipe-tests” e “swap-tests” e l’esposizione personale mediante campionatori passivi (pads). Sono stati utilizzati come traccianti dell’esposizione farmaci nucleoside-analoghi quali 5-fluoro uracile, azacitidina, citarabina e gemcitabina, la cui concentrazione è stata analizzata mediante HPLC-UV. Inoltre è stata determinata la presenza del metabolita urinario del 5FU,  $\alpha$ -fluoro- $\beta$ -alanina (AFBA) mediante LC-MS-MS. Per la valutazione degli effetti cito-genotossici precoci è stato applicato, su campioni di cellule della mucosa orale, il Buccal Micronucleus Cytome (BMCyt) assay che valuta la genotossicità mediante la frequenza di cellule micronucleate (MN) e con Nuclear Buds (NB) e la citotossicità analizzando la frequenza di cellule con Cromatina Condensata (CC) e senza nucleo (2). Nei tre ospedali è risultata una contaminazione ambientale di GEM e 5-FU nel 30% dei campioni esaminati sia nei locali di preparazione che in quelli di somministrazione, mentre nessun campione di urine ha mostrato livelli misurabili di AFBA. L’analisi statistica (Mann-Whitney) dei risultati del BMCyt assay ha evidenziato valori medi della frequenza di MN, CC e MN+NB significativamente maggiori negli esposti rispetto ai controlli. In particolare, i preparatori mostravano un aumento di cellule con NB (2,3‰) rispetto ai controlli (0,9‰) mentre i somministratori presentavano aumentate frequenze di cellule con MN, CC e MN+NB (3,2‰, 5,7‰ e 5,1‰) rispetto ai controlli (1,3‰, 2,1‰ e 2,5‰); inoltre in questi ultimi la frequenza di cellule con CC era significativamente superiore anche al gruppo dei preparatori. I

risultati dimostrano la presenza di GEM nei locali di preparazione e somministrazione e sugli indumenti da lavoro ed evidenziano che la preparazione può indurre effetti genotossici e la somministrazione può indurre sia effetti genotossici (aumento della frequenza di MN) sia citotossici (aumento della frequenza di CC). Questo studio dimostra l'utilità del BMCyt assay come biomarcatore sensibile e non invasivo di effetto cito-genotossico precoce per lo studio dell'esposizione occupazionale a farmaci antitumorali. Tali risultati evidenziano la necessità di formare meglio e sensibilizzare maggiormente i lavoratori che manipolano farmaci antitumorali ad utilizzare tutti i DPI messi a disposizione e tutte le misure precauzionali disponibili per ridurre al minimo l'esposizione.

#### Bibliografia

1. Thomas P et al. Buccal micronucleus cytome assay. *Nat Protoc* 2009, 4, 825-837.
2. Utecht Graeve C., McGovern PM, Alexander B., Church T, Ryan A. Occupational exposure to antineoplastic agents. *Workplace Health and Safety*, 2016, vol 65, 9-20.