

ANÁLISE DE RESULTADOS HEMATOLÓGICOS DE PACIENTES COM CÂNCER COLORRETAL TRATADOS COM OXALIPLATINA E IRINOTECANO

*ANALYSIS OF HEMATOLOGICAL RESULTS IN COLORECTAL CANCER PATIENTS
TREATED WITH OXALIPLATIN AND IRINOTECAN*

DA SILVA, Bianca Lima¹; ROVERSI, Fernanda Marconi²; MACHADO, Daisy³;
¹Discente de Biomedicina da Universidade São Francisco; ²Pesquisadora do Hemocentro
UNICAMP; ³Professora Doutora do Curso de Biomedicina da Universidade São Francisco
daisy.machado@usf.edu.br

RESUMO. Câncer colorretal é uma importante causa de mortalidade atualmente e um dos mais frequentes em ambos os sexos. Seu desenvolvimento pode ser evitado pela redução da exposição aos fatores de risco como o alcoolismo, dieta rica em gorduras, práticas sexuais sem segurança, sedentarismo, tabagismo, entre outros. Este estudo tem como objetivo delinear um perfil hematológico para os pacientes com câncer colorretal submetidos a quimioterapia com oxaliplatina e irinotecano. A pesquisa foi realizada por meio de análise de prontuário dos pacientes em tratamento de câncer colorretal em um hospital de Bragança Paulista. Os resultados apontam que a maioria dos pacientes é do sexo masculino e de idade entre 50 e 70 anos. As informações, mais notáveis, a respeito do hemograma encontradas foram que 76,5% dos pacientes têm redução no número de hemácias, 58,8% de hemoglobina e 52,9% do hematócrito. Além disto, 33,3% dos pacientes apresentaram aumento de neutrófilos, 47,8% de RDW, 12,5% de plaquetas. A partir dos resultados, observou-se alterações dos elementos sanguíneos resultantes do tratamento quimioterápico, na maioria dos pacientes, e essas alterações podem influenciar na qualidade de vida dos mesmos, trazendo consequências como infecções secundárias, doenças cardiovasculares, hipóxia, cansaço fácil, fraqueza, mal-estar, cefaleia, entre outras. A partir dos dados obtidos busca-se auxiliar na escolha de um tratamento mais adequado e um tempo menor de tratamento, visando reduzir os efeitos causados pela quimioterapia para proporcionar uma melhora na qualidade de vida.

Palavras-chave: quimioterapia; câncer colorretal; qualidade de vida; manifestação hematológica.

ABSTRACT. Colorectal cancer is currently an important cause of mortality and one of the most frequent in both sexes. Its development can be prevented by reducing exposure to risk factors such as alcoholism, high-fat diet, unsafe sexual practices, sedentary lifestyle, smoking, among others. This study aims to outline a hematological profile for patients with colorectal cancer undergoing chemotherapy with oxaliplatin and irinotecan. The research was carried out by analyzing the medical records of patients undergoing treatment for colorectal cancer in a Bragança Paulista hospital. The results indicate that most patients are male and aged between 50 and 70 years. The most notable information found regarding the blood count was that 76.5% of the patients had a reduction in the number of red blood cells, 58.8% of hemoglobina and 52.9% of hematocrit. Furthermore, 33.3% of the patients had increased neutrophils, 47.8% RDW, 12.5% platelets. Based on the results, it was possible to observe changes in blood elements resulting from chemotherapy treatment in most patients and associate how these changes can influence their quality of life, bringing consequences such as secondary infections, cardiovascular diseases, hypoxia, easy fatigue, weakness, malaise.headache, among others. From the data obtained, seek to help in choosing a more appropriate treatment and a shorter

treatment time, aiming to reduce the effects caused by chemotherapy to provide an improvement in the quality of life.

Keywords: chemotherapy; colorectal cancer; life quality; haematological manifestation.

INTRODUÇÃO

Tumores malignos ou cânceres são resultantes de desordens na divisão e diferenciação celular. A divisão celular normal é regulada por vários fatores de crescimento extracelulares que levam células em repouso a se dividirem e diferenciarem-se. Tem-se como resultado um equilíbrio entre a formação de novas células e a destruição celular. Esse equilíbrio pode ser alterado por defeitos nessas proteínas de regulação, o que pode levar a formação de um clone celular que se prolifera rapidamente até que sua presença afete os tecidos normais. A causa é na maioria das vezes, uma alteração genética em uma ou mais das proteínas reguladoras da divisão celular. Em alguns casos, um gene defeituoso é herdado de um dos pais ou, em outros casos, a mutação ocorre quando há interação de um agente mutagênico ou carcinogênico do meio ambiente com o ácido desoxirribonucleico (DNA), levando a mutação da célula. Na maioria dos casos, existem ambas as contribuições hereditária e ambiental, sendo mais de uma mutação necessária para causar a completa desregulação da divisão e do desenvolvimento do câncer (MURRAY et al., 2014).

O câncer pode se desenvolver a partir do aumento de expressão um gene alterado que acelera o crescimento e a proliferação celular (exemplo gene *MYC*), ou através da diminuição na expressão ou na ativação dos genes supressores de tumor (exemplo gene *p53*), ou pelo aumento de fatores de crescimento (exemplo gene *EGF* – fator de crescimento epidérmico), através do estímulo da angiogênese, dentre outros fatores (PARK et al., 2020).

Porém, muitos cânceres podem ser prevenidos pela modificação de fatores de risco, ou seja, redução no uso de tabaco, aumento da atividade física, controle do peso, melhora da dieta, limitação no consumo de álcool, adoção de práticas sexuais mais seguras, diminuição na exposição excessiva ao sol e realização de teste de triagem de rotina para câncer (STEIN; COLDITZ, 2004). Se essas medidas fizessem parte do cotidiano das pessoas, estima-se que seria possível diminuir mais da metade de todos os cânceres no mundo.

Câncer de colorretal

O câncer colorretal (CCR) é o terceiro câncer mais comumente diagnosticado e segunda causa de mortalidade relacionada ao câncer (WHO, 2021). CCR resulta de uma combinação de fatores genéticos e epigenéticos que causam alterações na mucosa normal do cólon para se desenvolver em câncer invasivo. Os principais fatores etiológicos e de risco para CCR foram identificados. As alterações genéticas e ambientais interagem de forma complexa. A herdabilidade geral do CCR global foi estimada em 20-30% e, embora importante para a CCR familiar, os fatores genéticos não foram ainda totalmente esclarecidos (VATANDOOST et al., 2016). A remoção cirúrgica completa do tumor é o principal tratamento para o CCR, particularmente em seus estágios iniciais (I / II).

Os sintomas surgem já nas fases iniciais, entre eles estão a diarreia, prisão de ventre, desconforto abdominal como gases ou cólicas, sangramento nas fezes, sangramento anal e sensação de intestino cheio após a evacuação. Cansaço, perda de peso, fezes pastosas e de cor

escura, vômitos, náuseas e dores na região anal, com esforço insuficiente para evacuar, também são possíveis sinais para esta doença (CDC, 2023). No surgimento de anemia sem razão conhecida e na suspeita de perda crônica de sangue no exame de fezes em pessoas com mais de 50 anos, deve-se fazer endoscopia gastrointestinal superior e inferior.

Existem diferenças nas taxas de incidência de câncer de cólon nas diferentes regiões do Brasil. A expectativa de casos no Brasil para 2023 é de que 21.970 casos diagnosticados com câncer de cólon e reto entre os homens e 23.660 casos entre as mulheres (BRASIL, 2023). Este é o quarto tipo de câncer mais incidente na população masculina e o terceiro mais comum na população feminina no país. Estimativa mundial, de acordo com *International Agency for Research on Cancer* estimou que em 2020 seriam diagnosticados 2 mil novos casos, sendo o terceiro mais comum entre os homens e o segundo nas mulheres (WHO, 2021).

Lesões metastáticas são diagnosticadas em 20-25% dos pacientes com câncer colorretal e um adicional de 50-60% dos pacientes desenvolvem metástases após a terapia inicial (VAN CUTSEM; OLIVEIRA, 2009). O tratamento para pacientes com câncer colorretal metastático (mCCR) é geralmente paliativo e não curativo. Tratamento paliativo em mCCR consiste em quimioterapia sistêmica. Durante décadas, o único agente disponível para o tratamento de mCCR incluiu 5-fluorouracilo (5-FU) intravenoso ao qual foi adicionada leucovorina (LV). No entanto, mais recentemente novos agentes foram adicionados ao 5-FU, tais como oxaliplatina e irinotecano (DOUILLARD et al., 2000).

A prevenção do CCR pode ser a partir de uma dieta rica em fibras vegetais e laticínios e pobre em gordura, carboidratos refinados e carnes vermelhas processadas. A prática regular de atividades físicas é outra forma de prevenção (WHO, 2021).

Quimioterápicos

Os pacientes quando diagnosticados com CCR quase que 20% dos mesmos apresentam evidências de metástases (WHO, 2021; DE FALCO et al., 2020). Portanto em alguns casos, a quimioterapia pode ser feita antes da cirurgia, transformando as lesões metastáticas irrissecáveis em lesões ressecáveis. A maioria dos pacientes com CCR metastático não pode ser curado; o tratamento é paliativo e consiste em quimioterapia sistêmica, que produz aumento na sobrevida e no tempo sem a progressão da doença. Os benefícios da quimioterapia para CCR (adjuvante, neoadjuvante ou paliativa) são mais evidentes com regimes que incluem oxaliplatina ou irinotecano em combinação com as fluoropirimidinas (DE FALCO et al., 2020; OLIVEIRA; NETO, 2011).

Oxaliplatina, conhecido como eloxatin[®], contém um anel de 1, 2-diamino-ciclo-hexano e é o primeiro fármaco quimioterapêutico citotóxico platinomizado que demonstrou ter eficácia antitumoral no tratamento de CCR. Ele atua formando adutos de DNA e *crosslinks* que inibem a replicação celular, levando a apoptose (CREMOLINI et al., 2015).

A eficácia da oxaliplatina depende do transporte da mesma para dentro e fora das células e do metabolismo celular. A *Food and Drug Administration* (FDA) relatou que mais de 60% dos indivíduos que receberam oxaliplatina são afetados por algum grau de neuropatia periférica (IBRAHIM et al., 2004): estes incluem ototoxicidade e uma síndrome disfórica. Várias abordagens têm sido utilizadas para reduzir a toxicidade da oxaliplatina (DI FRANCA et al., 2013). Um grau de resistência à oxaliplatina pode dever-se ao aumento dos mecanismos de reparação do DNA, à conjugação reduzida da glutatona e ao aumento do efluxo do fármaco. Além disso, o acúmulo de dados sugere que as variações genômicas funcionais nos genes alvo do fármaco, enzimas de reparo do DNA e enzimas metabolizadoras possivelmente contribuíram para a sensibilidade do fármaco (KANG, 2003).

Irinotecano, é um quimioterápico comercialmente conhecido como camptosar[®], derivado do composto citotóxico camptotecina. Ele interage com a enzima topoisomerase I, que é importante no processo de multiplicação das células. O bloqueio desta enzima causa um erro no funcionamento das células tumorais, levando-as a morte (POMMIER, 2006). O irinotecano é transformado em seu metabólito ativo SN38 (ALAGOZ et al., 2012). Tanto a resistência ao irinotecano como o seu metabólito ativo são acompanhados por alta regulação do EGFR (receptor do fator de crescimento epidérmico).

Esforços para superar a resistência a múltiplos fármacos com inibidores de transportadores ABC têm sido decepcionantes. Porém, o imatinib é um substrato para ABCG2, funcionando como um inibidor competitivo, que leva ao acúmulo de irinotecano na célula (HOUGHTON et al., 2004).

O exame histológico dos tumores revelou uma extensa necrose tumoral, diminuição da proliferação das células tumorais, aumento da apoptose das células tumorais e uma marcante diminuição na vascularização do tumor quando foi administrada terapia combinada com irinotecano (PREWETT et al., 2002).

Portanto, é de suma importância analisar o comportamento do perfil hematológico dos pacientes com CCR em tratamento com os quimioterápicos oxaliplatina e irinotecano.

MÉTODO

Pesquisa descritiva, documental e retrospectiva, realizada por meio de um estudo dos dados que foram levantados com base em documentos cientificamente autênticos dos registros da clínica (prontuário) Oncológica do Hospital Universitário São Francisco (HUSF).

Os dados adquiridos foram por meio de coleta dos resultados do hemograma dos pacientes da clínica Oncológica ou hospitalizados no HUSF. Antes da obtenção desses dados, foi solicitada uma autorização ao responsável da clínica oncológica do HUSF e Aprovação no Comitê de Ética da Universidade São Francisco (CAAE: 69056117.2.0000.5514). Quando necessário, foram também avaliados os prontuários médicos desses pacientes, localizados no arquivo do Hospital Universitário.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram coletadas informações de 31 pacientes com CCR e tratados com quimioterapia com oxaliplatina e irinotecano, da clínica Oncológica do HUSF. De acordo com os dados analisados, 76,48% dos pacientes têm idade entre 50 e 70 anos, além de 11,76% têm idade superior a 70 anos (Tabela 1). Esses resultados podem ser justificados pela redução da eficiência das respostas imunológicas proporcional ao envelhecimento, além do acúmulo de mutações somáticas relacionadas a neoplasias malignas (ABBAS et al., 2010). Segundo Abbas e colaboradores (2010), o CCR tem maior incidência entre 60 e 70 anos, sendo que apenas 20% dos casos ocorrem antes dos 50 anos. Roque e Forone (2006) realizaram um levantamento de 45 pacientes com CCR onde mais de 60% dos pacientes tinham idade acima de 50 anos. Estes dados corroboram com os dados encontrados no levantamento realizado com os pacientes em tratamento da unidade de tratamento Oncológico do HUSF.

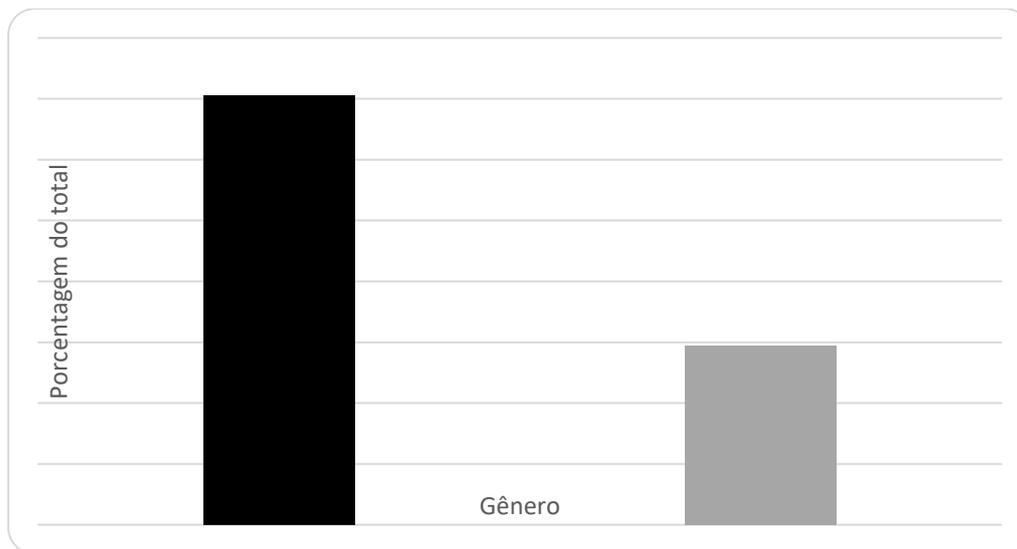
Tabela 1 – Relação entre idade e desenvolvimento do câncer colorretal.

Idade (anos)	<50	50 a 70	> 70
Total Pacientes	11,76%	76,48%	11,76%

< - menor, > - maior. Fonte: Próprio autor

Homens têm mais predisposição ao desenvolvimento do CCR do que as mulheres, provavelmente porque homens se expõem mais a fatores de risco (COOK et al., 2009). De acordo com dados de Abbas e colaboradores (2010) e Roque e Forones (2006), de modo geral, os homens são mais afetados do que as mulheres quanto ao CCR. Neste estudo, 70,6% dos pacientes são do gênero masculino, enquanto apenas 29,4% dos pacientes são do gênero feminino (Figura 1).

Figura 1 – Relação em porcentagem do total das informações do gênero dos pacientes até o presente analisados e o desenvolvimento do câncer colorretal.

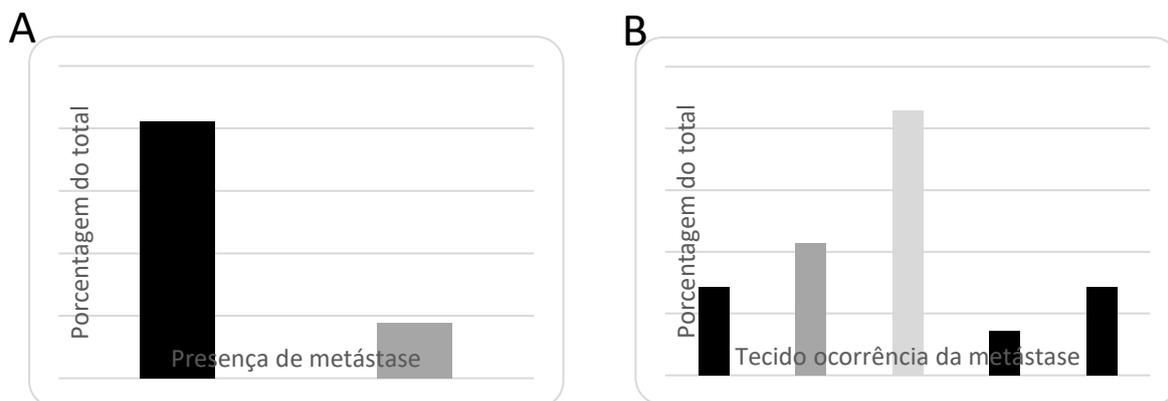


Fonte: Próprio autor.

De acordo com a figura 2A, é possível notar que a disseminação da neoplasia ocorreu em aproximadamente 82% dos pacientes, sendo que destes 43% ocorreram metástase em linfonodos, 22% em tecido hepático, outros 14% dos pacientes apresentaram metástase no pulmão, 7% em tecido hepático e no tecido pulmonar, e as 14% restantes ocorreram no fígado e linfonodos (Figura 2B). De acordo com De Falco et al. (2020) e Oliveira e Melo (2011), quando o paciente é diagnosticado com CCR 20% já apresentam evidência de metástase. Segundo Abbas e colaboradores (2010), 30% dos pacientes diagnosticados com tumores apresentam metástases e o tecido afetado mais frequentemente em CCR é o fígado. Porém, o resultado encontrado e apresentado para a porcentagem de metástase estão bem acima do apresentado pelos autores relacionados na discussão, verifica-se que os números de pacientes analisados nos trabalhos são maiores que os aqui apresentado e outro fator, que não é possível analisar neste trabalho, mas que pode ser importante, seria em que momento esses pacientes

estão indo atrás de diagnóstico, uma vez que é uma doença que pode ser negligência pelos mesmos, no primeiro momento, devido aos seus sintomas.

Figura 2 – Perfil de ocorrência de metástase e local. Barras que representam porcentagem de pacientes analisados e a ocorrência de metástase (A) e o tecido de ocorrência da metástase (B).



Fonte: Próprio autor.

Segundo Abbas e colaboradores (2010), algumas drogas, como as utilizadas no tratamento do câncer, levam a supressão da medula óssea, afetando assim, a produção de agranulócitos, hemácias e plaquetas. Quando observou a toxicidade laboratorial do tratamento quimioterápico dos pacientes com CCR, verificou-se que a maioria dos pacientes teve redução no número de hemácias (eritrócitos), hemoglobina e consequentemente no valor do hematócrito (Tabela 2).

Tabela 2 – Alterações no eritrograma de pacientes com câncer colorretal.

Elementos	Hemácias	Hemoglobina	Hematócrito	VCM	HCM	CHCM	RDW
Valores normais	23,5%	41,2%	47,1%	68,8%	93,7%	100%	56,2%
Valores reduzidos	76,5%	58,8%	52,9%	6,2%	6,3%	0	12,5%
Valores aumentados	0	0	0	25%	0	0	31,3%
Total	100%						

Fonte: Próprio autor.

As hemácias têm como principal função o transporte de oxigênio e gás carbônico, função que é desempenhada pela hemoglobina. Sendo assim, a deficiência dessas células bem como de suas proteínas, caracteriza um quadro anemia e leva à redução do teor de oxigênio nos tecidos (hipóxia) e no sangue circulante (ROSA et al., 2012). Dessa forma, os pacientes com redução no número de eritrócitos podem apresentar alterações no fígado e rins devido à hipóxia. Os sinais clínicos mais comuns são o mal-estar, palidez, fraqueza e cansaço, consequentes da redução do teor de oxigênio (ABBAS et al., 2010). Também ocorre um aumento na síntese de eritropoietina, responsável indiretamente pelo aparecimento de sinais e sintomas como cefaleia, taquicardia, déficit de atenção e hiperventilação (ROSA et al., 2012).

Os leucócitos atuam na defesa do organismo contra infecções virais, bacterianas e fúngicas, participam de processos inflamatórios e de reparo tecidual, atuam também na destruição de células danificadas, inclusive de células tumorais (ROSA et al., 2012). Apesar de a maioria dos pacientes não ter apresentado alterações leucocitárias, partes deles apresentaram número aumentado ou reduzido dos glóbulos brancos (leucócitos) (Tabela 3). Sabe-se que o uso de quimioterápicos pode acarretar uma leucopenia. Uma redução do número de neutrófilos pode tornar o paciente mais susceptível às infecções bacterianas e fúngicas, além de levar ao aparecimento de sintomas como calafrios e febre. Em situações mais graves, a neutropenia pode acarretar infecções invasivas nos pulmões, trato urinário e rins (ABBAS et al., 2010). O aumento do número de neutrófilos pode levar a alterações em sua morfologia como as granulações tóxicas e formação de corpúsculos de Dohle, e ao sintoma de febre (HOFFBRAND et al., 2013).

Tabela 3 – Alterações no leucograma dos pacientes com câncer colorretal.

Elementos	Leucócito	Neutrófilo	Linfócito	Monócito	Eosinófilo
Valores normais	76,4%	66,7%	81,2%	93,7%	100%
Valores reduzidos	11,8%	13,3%	12,5%	6,3%	0
Valores aumentados	11,8%	20,0%	6,3	0	0
Total	100%	100%	100%	100%	100%

Fonte: Próprio autor.

As plaquetas atuam no processo de coagulação para a manutenção da hemóstase. A maioria dos pacientes não apresentou alterações nos valores plaquetários, enquanto 12,5% deles apresentaram valores aumentados (Tabela 4). Anormalidades na quantidade de plaquetas podem levar a quadros hemorrágicos ou trombóticos (HOFFBRAND et al., 2013).

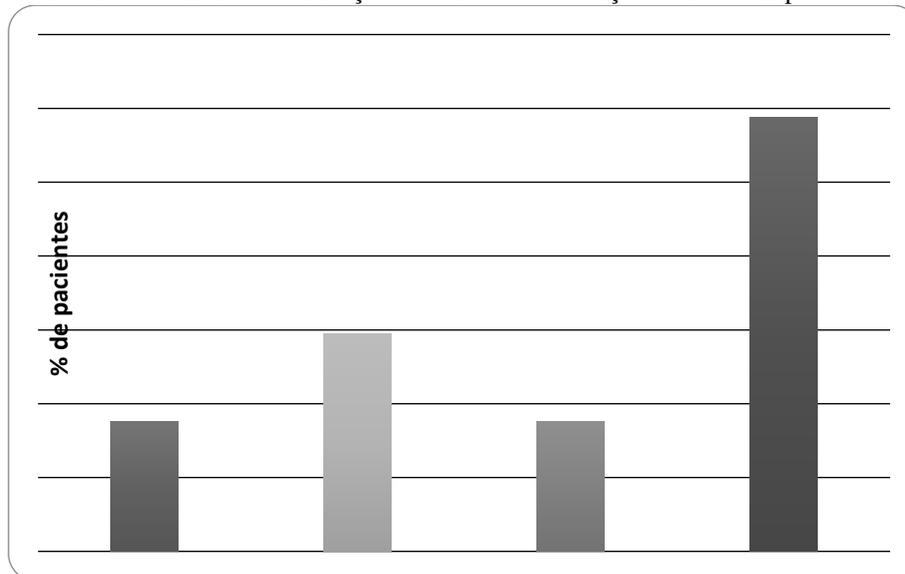
Tabela 4 – Alterações plaquetárias dos pacientes com câncer colorretal.

Elementos	Plaquetas
Valores normais	87,5%
Valores reduzidos	0
Valores aumentados	12,5%
Total	100%

Fonte: Próprio autor.

Também foi avaliada a frequência de pacientes que apresentaram infecções secundárias e doenças crônicas. De acordo com a Figura 3 pode-se notar que aproximadamente 18% dos pacientes apresentaram infecções no trato gastrointestinal, 29% no trato respiratório e 18% no fígado. As patologias mais frequentes são as doenças cardiovasculares (DCV), que ocorreram em aproximadamente 59% dos pacientes.

Figura 3 – Perfil de ocorrência de infecções secundárias e doenças crônicas em pacientes com CCR.



Fonte: Próprio autor.

A presença de infecções secundárias pode ser justificada, pelas alterações no leucograma dos pacientes. Tendo em vista que os leucócitos são responsáveis pela defesa do organismo contra infecções, a anormalidade em seu número ou em sua função aumenta a susceptibilidade dos pacientes a processos infecciosos (ROSA et al., 2012).

As DCV afetam os vasos sanguíneos, o coração e o sangue. Sendo assim, alterações na composição do sangue podem acarretar DCV como a hipertensão, hemorragia, trombose, isquemia, entre outras (ABBAS et al., 2010). Neste estudo, as DCV mais frequentes foram a hipertensão, trombose e isquemia.

CONCLUSÃO

A partir dos resultados, observou-se que a maioria dos pacientes da clínica oncológica do HUSF submetidos a tratamento quimioterápico com oxaliplatina e irinotecano sofreu alterações na sua composição sanguínea, sendo as mais notáveis que 76,5% dos pacientes tiveram redução no número de hemácias, 58,8% de hemoglobina e 52,9% do hematócrito. Além disto, 33,3% dos pacientes apresentaram aumento de neutrófilos, 48,9% de RDW e 12,5% de plaquetas. Essas alterações acarretam no surgimento de outras patologias como a hipóxia, também em sintomas como o cansaço, fraqueza e palidez, infecções secundárias e doenças cardiovasculares, o que acaba por prejudicar a qualidade de vida dos pacientes.

REFERÊNCIAS

ABBAS, A.K.; KUMAR, V.; FAUSTO, N. **Robbins & Cotran, Bases Patológicas das Doenças**. Tradução de Patrícia Dias Fernandes et al. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.

ALAGOZ, M.; GILBERT, D.C.; EL-KHAMISY, S.; CHALMERS, A.J. DNA repair and resistance to topoisomerase I inhibitors: mechanisms, biomarkers and therapeutic targets. **Curr Med Chem**, v. 19, n. 23, p. 3874–3885, 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Síntese de resultados e comentários. 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/estimativa/sintese-de-resultados-e-comentarios> Acesso em: 10 jun. 2023.

CDC – CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Division of cancer prevention and control. What are the symptoms of colorectal cancer? 2023. Disponível em: https://www.cdc.gov/cancer/colorectal/basic_info/symptoms.htm. Acesso em: 10 jun. 2023.

COOK, M.B.; DAWSEY, S.M.; FREEDMAN, N.D.; INSKIP, P.D.; WICHNER, S.M.; QURAIISHI, S.M.; et al. Sex disparities in cancer incidence by period and age. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**, v. 18, p. 1174–82, 2009.

CREMOLINI, C.; LOUPAKIS, F.; ANTONIOTTI, C.; LUPI, C.; SENSI, E.; LONARDI, S.; MEZI, S.; TOMASELLO, G.; RONZONI, M.; ZANIBONI, A.; TONINI, G.; CARLOMAGNO, C.; ALLEGRINI, G.; CHIARA, S.; D'AMICO, M.; GRANETTO, C.; CAZZANIGA, M.; BONI, L.; FONTANINI, G.; FALCONE, A. FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. **Lancet Oncol**, v. 16, n. 13, p. 1306-15, 2015.

DE FALCO, V.; NAPOLITANO, S.; ROSELLÓ, S.; HUERTA, M.; CERVANTES, A.; CIARDIELLO, F.; TROIANI, T. How we treat metastatic colorectal cancer. **ESMO Open**, v. 4, n. Suppl 2, p. e000813, 2020.

DI FRANCIA, R.; SIESTO, R.S.; VALENTE, D.; DEL BUONO, A.; PUGLIESE, S.; CECERE, S.; CAVALIERE, C.; NASTI, G.; FACCHINI, G.; BERRETTA, M. Current strategies to minimize toxicity of oxaliplatin: selection of pharmacogenomic panel tests. **Anti-cancer Drugs**, v. 24, n. 10, p. 1069-1078, 2013.

DOUILLARD, J.Y.; CUNNINGHAM, D.; ROTH, A.D.; NAVARRO, M.; JAMES, R.D.; KARASEK, P.; JANDIK, P.; IVESON, T.; CARMICHAEL, J.; ALAKI, M.; GRUIA, G.; AWAD, L.; ROUGIER, P. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. **Lancet**, v. 355, n. 9209, p. 1041–1047, 2000.

HOFFBRAND, A.V.; MOSS, P.H. **Fundamentos em Hematologia**. 6ª ed. Porto Alegre: ArtMed, 2013.

HOUGHTON, P.J.; GERMAIN, G.S.; HARWOOD, F.C.; SCHUETZ, J.D.; STEWART, C.F.; BUCHDUNGER, E.; TRAXLER, P. Imatinib mesylate is a potent inhibitor of the ABCG2 (BCRP) transporter and reverses resistance to topotecan and SN-38 *in vitro*. **Cancer Res**, v. 64, p. 2333–2337, 2004.

IBRAHIM, A.; HIRSCHFELD, S.; COHEN, M.H.; GRIEBEL, D.J.; WILLIAMS, G.A.; PAZDUR, R. FDA drug approval summaries: oxaliplatin. **The Oncologist**, v. 9, n. 1, p. 8-12, 2004.

JEMAL, A.; BRAY, F.; CENTER, M.M.; FRELAY, J.; WARD, E.; FORMAN D. Global cancer statistics. **CA Cancer J Clin**, v. 61, n. 2, p. 69–90, 2011.

KANG, D.H. Genetic polymorphisms and cancer susceptibility of breast cancer in Korean women. **BMB Reports**, v. 36, n. 1, p. 28-34, 2003.

MARSH, S.; McLEORD, H.; DOLAN, E.; SHUKLA, S.J.; RABIK, C.A.; GONG, L.; HERNANDEZ-BOUSSARD, T.; LOU, X.J.; KLEIN, T.E.; ALTMAN, R.B. Platinum pathway. **Pharmacogenetics and genomics**, v. 19, n.7, p. 563-564, 2009.

MURRAY, R.K.; BENDER, D.A.; BOTHAM, K.M.; KENNELLY, P.J.; RODWELL, V.W.; WEIL, P.A. **Bioquímica ilustrada de harper**. 29ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2014, 697-718p.

PARK, J.H.; PYUN, W.Y.; PARK H.W. Cancer metabolism: phenotype, signaling and therapeutic targets. **Cells**, v. 9, n. 10, p. 2308, 2020.

POMMIER, Y. Topoisomerase I inhibitors: camptothecins and beyond. **Nat Rev Cancer**, v. 6, p. 789–802, 2006.

PREWETT, M.C.; HOOPER, A.T.; BASSI, R.; ELLIS, L.M.; WAKSAL, H.W.; HICKLIN, D.J. Enhanced antitumor activity of anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody IMC-C225 in combination with irinotecan (CPT-11) against human colorectal tumor xenografts. **Clin Cancer Res**, v. 8, n. 5, p. 994–1003, 2002.

ROQUE, V.M.N.; FORONES, N.M. Avaliação da qualidade de vida e toxicidades em pacientes com câncer colorretal tratados com quimioterapia adjuvante baseada em fluoropirimidinas. **Arq Gastroenterol**, v. 43, n. 2, p. 94-101, 2006.

ROSA, D.; FERRIS, F.; GARCIA, P. **Hematologia**. São Paulo: DCL, 2012.

STEIN, C.J.; COLDITZ, G.A. Modifiable risk factors for cancer. **Brit J Cancer**, v. 90, p. 299, 2004.

VAN CUTSEM, E.; OLIVEIRA, J. Advanced colorectal cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. **Ann Oncol**, v. 20, n. 4, p. 61–3, 2009.

VATANDOOST, N.; GHANBARI, J.; MOJAVER, M.; AVAN, A.; GHAYOUR-MOBARHAN, M.; NEDAEINIA, R.; SALEHI, R. Early detection of colorectal cancer: from conventional methods to novel biomarkers. **Journal of cancer research and clinical oncology**, v. 142, n. 2, p. 341-351, 2016.

WHO – WORLD HEALTH ORGANIZATION. Colorectal cancer awareness month 2021. 2021. Disponível em: <https://www.iarc.who.int/featured-news/ccam2021/>

Publicado em: 11/09/2023