

## Análise Da Toxicidade De Uma Fluoropirimidina Em Protocolo Quimioterápico

Catrine de Souza Machado, Luiz Fernando de Souza Machado, Christine Hörner, Magali Dalla Nora, Tacieli Fagundes da Rosa, Rosmari Horner

### RESUMO

**Objetivo:** avaliar as toxicidades mais frequentes baseadas nos efeitos do 5-fluorouracil em pacientes com neoplasia colorretal submetidos à quimioterapia com 5-fluorouracil em associação com ácido folínico, oxaliplatina (FOLFOX) e irinotecano (FOLFIRI). **Métodos:** Estudo transversal conduzido em uma instituição pública brasileira em pacientes com diagnóstico prévio de câncer colorretal que receberam ciclos de quimioterapia infusional durante 48 horas a cada duas semanas, num total de 12 ciclos ou 24 semanas de tratamento. As variáveis estudadas foram obtidas pela revisão dos prontuários, através de um levantamento no serviço de arquivo médico e estatístico (SAME). **Resultados:** A idade variou de 35 a 84 anos com média total de 60,75 anos, sendo 56,25% do gênero feminino e 43,75% do masculino. As toxicidades mais comumente observadas foram náuseas, dor no estômago e fraqueza muscular. Nenhum paciente se encontrava nos estádios 0 e I, 25% (n= 4) em II, 31,25% (n= 5) em III e 43,75% (n= 7) em IV. **Conclusões:** Nota-se que as fluoropirimidinas continuam a ser o pilar no tratamento do câncer. Sendo assim, nessa perspectiva a identificação da atividade enzimática da Dihidropirimidina Desidrogenase (DPD) está fortemente relacionada a farmacologia do 5-FU, com isso, a determinação desta enzima antes no início da terapia tem-se demonstrado fundamental para identificar pacientes com alto risco de doença grave e toxicidade potencialmente fatal.

**Palavras-chave:** câncer colorretal, FOLFOX, FOLFIRI, toxicidade de drogas.

### ABSTRACT

**Introduction:** Colorectal cancer (CRC) is the third most common cause of cancer in the world. In its treatment, are used chemotherapeutic agents whose toxicities influence the quality of life of these patients. **Objective:** Evaluate the most frequent toxicities based on the effects of 5-fluorouracil in patients with colorectal neoplasm submitted to 5-fluorouracil chemotherapy in combination with folinic acid, oxaliplatin (FOLFOX) and irinotecan (FOLFIRI). **Methods:** A cross-sectional study conducted in a Brazilian public institution in patients with previous diagnosis of colorectal cancer who received cycles of infusional chemotherapy for 48 hours every two weeks for a total of 12 cycles or 24 weeks of treatment. The studied variables were obtained by reviewing medical records, through a survey in the medical and statistical archive service (SAME). **Results:** Age ranged from 35 to 84 years old, with a mean of 60,75 years, being 56.25% of the female gender and 43.75% of the male. The most commonly observed toxicities were nausea, stomach pain and muscle weakness. No patient was in stages 0 and I, 25% (n = 4) in II, 31.25% (n = 5) in III and 43.75% (n = 7) in IV. **Conclusion:** It is noted that fluoropyrimidines continue to be the mainstay in the treatment of cancer. Thus, in this perspective the identification of the enzymatic activity of Dihydropyrimidine Dehydrogenase (DPD) is strongly related to the pharmacology of 5-FU, therefore, the determination of this enzyme before the beginning of therapy has been shown to be fundamental to identify patients at high risk of disease severe and life-threatening toxicity.

**Keywords:** Colorectal cancer; FOLFOX; FOLFIRI; Drug toxicity; Chemotherapy;

#### Como citar este artigo:

Machado, CS; Machado, LFS; Hörner, C; Nora, MD; Rosa, TF; Horner, R; Análise Da Toxicidade De Uma Fluoropirimidina Em Protocolo Quimioterápico. Revista Saúde (Sta. Maria). 2018; 44 (3).

#### Autor correspondente:

Nome: Catrine de Souza Machado  
E-mail: [catrinesmachado@gmail.com](mailto:catrinesmachado@gmail.com)  
Telefone: 55- 996569474  
Formação Profissional: Formada em Farmácia pela Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), Especialista em Farmácia Clínica e Prescrição Farmacêutica pelo Instituto de Ciência, Tecnologia e Qualidade (ICTQ) e aluna do Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas em nível de Mestrado, com ênfase em Bacteriologia Clínica pela UFSM.  
Filiação Institucional: UFSM  
Link para o currículo  
Lattes: <http://lattes.cnpq.br/4725838792308536>  
Endereço para correspondência: Rua General Neto, 422, apto 1101, Centro, Santa Maria, RS.

#### Data de Submissão:

20/12/2018

#### Data de aceite:

26/12/2018

**Conflito de Interesse:** Não há conflito de interesse



## INTRODUÇÃO

O câncer representa um problema de saúde pública especialmente nos países em desenvolvimento. O câncer colorretal (CCR) constitui um dos tumores de maior prevalência na população ocidental, sendo a terceira causa mais comum em homens e a segunda em mulheres no mundo.<sup>1</sup>

Apesar das causas do CCR não estarem totalmente elucidadas, as dietas ricas em calorias, gorduras de origem animal, carnes vermelhas e carboidratos refinados têm sido relacionadas ao seu surgimento, sendo considerada uma doença relacionada ao “estilo de vida”.<sup>2</sup>O consumo de fibras através de frutas, vegetais e cereais é considerado fator protetor em alguns trabalhos epidemiológicos, porém ainda não confirmado com estudos randomizados.<sup>3</sup> Outros fatores relacionados a sua maior incidência são sedentarismo, tabagismo, ingestão de álcool e diabetes mellitus resistentes à insulina.<sup>4</sup>

A escolha no tratamento do CCR é de acordo com o estadiamento clínico da doença e são combinações de cirurgia, radioterapia e quimioterapia, associadas ou não.<sup>5</sup>

As fluoropirimidinas são fármacos muito utilizados no tratamento quimioterápico adjuvante, neoadjuvante ou paliativo dos tumores colorretais. O primeiro relatório sobre a síntese e atividade biológica de 5-fluorouracil (5-FU) foi da equipe do Dr. Charles Heidelberger, no final dos anos 1950, na Universidade de Califórnia. O 5-FU é um pró-fármaco convertido ao metabólito ativo, impedindo a síntese das timinas, e conseqüentemente do DNA, interferindo também no processamento do RNA. Entre 10 a 25% dos pacientes tratados com 5-FU apresentam toxicidades graves, incluindo 0,5 a 3% de mortes tóxicas, dependendo da dose e do regime recebido. Assim, após a administração de 5-FU os pacientes podem apresentar febre, mucosite, estomatite, vômitos, náuseas, diarreia que pode levar a casos extremos de desidratação e hipotensão, exantema maculopapular, neutropenia e síndrome mão-pé. Recentemente, foi demonstrado que 70% das toxicidades graves e 80% das mortes tóxicas podem estar relacionadas com a deficiência da enzima diidropirimidina desidrogenase (DPD), e, portanto poderiam ser prevenidas com a avaliação prévia da atividade desta enzima. Está bem estabelecido que a intensidade da toxicidade pode representar risco de morte para pacientes com deficiência da enzima DPD, sendo sua ausência, parcial ou completa, a principal causa da toxicidade relacionada ao 5-FU.<sup>6</sup>

O objetivo do presente estudo foi avaliar as toxicidades mais frequentes baseadas nos efeitos do 5-fluorouracil em pacientes com neoplasia colorretal submetidos à quimioterapia com 5-FU em associação com ácido folínico, oxaliplatina (FOLFOX) e irinotecano (FOLFIRI).

---

## MÉTODOS

Estudo transversal de pacientes diagnosticados com câncer colorretal, internados em um hospital universitário, no ano de 2013.

As variáveis estudadas foram obtidas na revisão dos prontuários, através de um levantamento no serviço de arquivo médico e estatístico (SAME). Foram analisados 41 prontuários de pacientes diagnosticados com CCR, sendo 19 do gênero masculino e 22 do feminino. Destes pacientes, 25 foram excluídos devido à falta de dados.

Os esquemas terapêuticos utilizados foram FOLFOX (5-FU, ácido folínico e oxaliplatina) e FOLFIRI (5-FU, ácido folínico e irinotecano). A quimioterapia adjuvante para o CCR tem duração de aproximadamente seis meses. O protocolo regularmente utilizado e de maior benefício clínico é o FOLFOX, que emprega ciclos de quimioterapia infusional durante 48 horas a cada duas semanas, num total de 12 ciclos ou 24 semanas de tratamento. Já para os pacientes com câncer colorretal metastático, os esquemas terapêuticos utilizados são o FOLFOX, FOLFIRI, FOLFOXIRI (FOLFOX + FOLFIRI) e XELOX ou CAPEOX (Capecitabina + Oxaliplatina).<sup>7, 8,9</sup>

Foram avaliadas as toxicidades decorrentes da terapia antineoplásica com 5-fluorouracil e associações com ácido folínico, irinotecano e oxaliplatina, uma vez que debilitam o paciente com câncer e, ainda, são frequentemente apontados como fatores que contribuem para o abandono do tratamento.

## RESULTADOS

Dentre os 16 pacientes com câncer colorretal, nove eram do sexo feminino, sendo a média de idade de 60,75 anos (variação 35-84 anos). O estágio dos doentes foi II em 25% (n= 4), III em 31,25% (n= 5) e IV em 43,75% (n= 7). Todos foram submetidos a quimioterapia; 81,25% seguiu somente o esquema terapêutico FOLFOX; 18,75% FOLFOX + FOLFIRI e nenhum somente FOLFIRI.

Quanto às toxicidades, as principais relatadas foram: náuseas (93,75%), dor no estômago (50%), fraqueza muscular (43,75%), vômito (43,75%), anorexia (31,25%) e mucosas descoradas (25%).

Tabela 1: Perfil dos pacientes com câncer colorretal que estiveram internados em hospital universitário para realizar os esquemas de infusão FOLFOX e FOLFIRI, no ano de 2013.

Gênero	Idade	Estádio	Local	Metástase	Tratamento	Toxicidade
Masculino (7)	84*	IV	Cólon	-	FOLFOX	Náusea, vômito, anorexia.
	75	II	Cólon	-	FOLFOX	Náusea, fraqueza muscular, anorexia, cefaleia.
	65	IV	Reto	-	FOLFOX e FOLFIRI	Náusea, vômito, dor estômago.
	64	IV	Cólon	-	FOLFOX	Náusea, vômito, dor estômago, fraqueza muscular.
	62	III	Reto	-	FOLFOX	Náusea, anorexia, dor estômago, fraqueza muscular.
	56	II	Cólon	Hepática e pulmonar	FOLFOX e FOLFIRI	Náusea, vômito, dor estômago, fraqueza muscular.
	37	III	Cólon	-	FOLFOX	Náusea, dor estômago, cefaleia.

Feminino (9)	79	IV	Cólon	Hepática, pulmonar e óssea	FOLFOX e FOLFIRI	Náusea, vômito, dor estômago, fraqueza muscular, anorexia, dor lombar.
	69	II	Cólon	-	FOLFOX	Náusea, cefaleia.
	65	III	Reto	-	FOLFOX	Náusea, vômito.
	63	II	Cólon	-	FOLFOX	Mucosa descorada, anorexia, fraqueza muscular.
	59	III	Cólon	-	FOLFOX	Náusea, dor estômago, mucosa descorada.
	53*	IV	Cólon	Carcinoma peritoneal	FOLFOX	Náusea, dispneia, dor lombar, fraqueza muscular.
	53	IV	Cólon	Melanoma	FOLFOX	Náusea, anorexia, mucosa descorada, dispneia.
	53	III	Cólon	-	FOLFOX	Náusea, dor estômago.
	35	IV	Reto	-	FOLFOX	Náusea, vômito, mucosa descorada.

\*pacientes foram à óbito.

## DISCUSSÃO

Entre os pacientes que fizeram parte desse estudo houve discreta prevalência de CCR no gênero feminino (56,25%). Este dado está de acordo os disponibilizados pelo Instituto Nacional do Câncer em 2016, onde 16.660 (7,8%) dos novos casos ocorreram em homens e 17.620 (8,6%) em mulheres.<sup>10</sup>

Aproximadamente 60% dos diagnósticos ocorrem em pacientes acima de 65 anos.<sup>11</sup>No entanto, pode afetar a população mais jovem, com idade inferior a 40 anos.<sup>12</sup> A média de idade encontrada em nosso estudo foi 60,75 anos.

Outros estudos mostraram incidência seis vezes maior em pessoas com 65 anos ou mais, em comparação dos que se situam na faixa entre 40 e 64 anos de idade.<sup>13</sup>

Como já foi assinalado anteriormente, a prevenção primária do CCR constitui na contenção dos fatores de risco e a secundária envolve o rastreamento. Valadão e colaboradores citam em seu estudo realizado no Rio de Janeiro, RJ, Brasil, 2010, que a maioria dos pacientes com CCR são diagnosticados com doença avançada,<sup>14</sup> com poucas chances de cura, visto que a demora no diagnóstico é verificada nos pacientes em estágio III e IV, salientando assim, a necessidade em realizar um programa de rastreamento eficiente de CCR.<sup>15</sup> O caderno de atenção primária do ministério da saúde sobre rastreabilidade ressalta a importância do diagnóstico e detecção precoce das doenças, entre elas, o câncer colorretal, utilizando a pesquisa de sangue oculto nas fezes, como método básico, em pessoas de 50 até 75 anos. Esse rastreamento pode evitar um em cada seis casos de CCR.<sup>16</sup>

No presente estudo não detectamos a existência de pacientes em estágio 0 e I, o que pode ser justificado porque nessas fases não é indicada a quimioterapia adjuvante.<sup>17</sup> As toxicidades mais comuns na quimioterapia com 5-FU são: alterações gastrointestinais (como náuseas, vômitos e diarreia) e alterações hematológicas devido a indução à depressão da medula óssea em graus que oscilam, dependendo da dose utilizada. Além disso, influem ainda a idade do paciente, estado nutricional que se encontra, quantidade de aplicações prévias de quimioterapia, polimedicação, existência de comorbidades e presença de metástases.<sup>18, 19, 20</sup>

No presente estudo as toxicidades clínicas mais frequentes baseados no 5-FU e associações, que os pacientes apresentaram foram náuseas (93,75% - n= 15), seguida de dor no estômago (50 % - n = 8) e fraqueza muscular (43,75 % - n = 7). Na literatura os estudos divergem em relação à toxicidade. Roque e Forones em seu estudo realizado em São Paulo, em 2001, acompanhando 45 pacientes com CCR em tratamento quimioterápico adjuvante ou paliativo com 5-FU e leucovorin (ou ácido folínico) durante seis ciclos, identificaram as toxicidades gastrointestinais como mais frequentes que as hematológicas, sendo náuseas, diarreia e vômitos as de maior prevalência.<sup>18</sup> Almeida, em seu estudo realizado em São Paulo em 2000, verificou em todos os pacientes a ocorrência de pelo menos um tipo de toxicidade decorrente da quimioterapia administrada, sendo náusea a prevalente, seguida de vômito e diarreia.<sup>21</sup>

André T. e colaboradores relataram em seu estudo que a neutropenia e a diarreia foram as principais toxicidades observadas, sendo a fadiga um sintoma também frequente que levou a retirada do tratamento para alguns pacientes.<sup>7</sup>

T Aparício e colaboradores em seu estudo realizado entre 1999 e 2002, relataram que 42% dos pacientes analisados apresentaram toxicidade grave sem morte relacionada ao tratamento com 5-FU e associações, sendo que as principais toxicidades graves observadas foram neutropenia e diarreia, seguida de neuropatia, náuseas e vômito. A

---

interrupção definitiva do tratamento em decorrência da toxicidade aconteceu em 17% dos pacientes. <sup>22</sup>

Tournigand C et al. em seu estudo realizado em Paris, em 2004 encontrou mucosite, náuseas, vômitos e alopecia entre as mais frequentes nos pacientes que fizeram uso do protocolo FOLFIRI, e neutropenia e a toxicidade neurossensorial no FOLFOX. <sup>23</sup>

François E. e colaboradores em seu estudo com protocolo FOLFIRI administrado a cada duas semanas em pacientes idosos com CCR avançado, encontraram toxicidades de graus 3 e 4; destes, 15% apresentaram diarreia, a mesma porcentagem e astenia, 7,5% náuseas/vômitos e neutropenia, além de um óbito (grau 5) em decorrência de diarreia do grau 4. <sup>24</sup> Stein BN e colaboradores em estudo prospectivo, randomizado e de multiinstituição realizado entre 1984 e 1987 com pacientes em tratamento baseado em 5-FU para CCR avançado concluíram que a idade de 70 anos ou mais e o gênero são fatores de risco para toxicidade grave, sendo leucopenia, diarreia e vômitos mais significativos em pacientes com mais de 70 anos, e a maioria das mulheres com idade igual ou superior a 70 anos (22 de 27) apresentaram toxicidade grave. <sup>25</sup>

Um estudo francês comparando diferentes métodos para a detecção da enzima dihidropirimidina desidrogenase (DPD) concluiu que sua deficiência constitui a causa da toxicidade ao 5-FU. <sup>26</sup> Em sua revisão Meulendijks, D. e colaboradores relatam que pacientes com deficiência de DPD possuem risco de desenvolver toxicidade grave e potencialmente fatal. A toxicidade associada à terapia com fluoropirimidina é substancial, e afeta cerca de 30% dos pacientes, com 0,5-1% sofrendo toxicidade fatal. <sup>27</sup>

## CONCLUSÃO

Náuseas, dor no estômago e fraqueza muscular foram as principais toxicidades clínicas dos pacientes em tratamento de CCR com 5-FU e associações no nosso estudo. Não se observaram diferenças significativas de toxicidades entre os ciclos, assim como entre os pacientes em tratamento quimioterápico adjuvante e paliativo. Além disso, todos os pacientes que apresentaram toxicidade eram polimedicados e apresentavam comorbidades.

As fluoropirimidinas continuam sendo o pilar no tratamento para diferentes tipos de neoplasias, e conseqüentemente são usadas por aproximadamente dois milhões de pacientes por ano. <sup>27</sup> A identificação da atividade enzimática da DPD está fortemente relacionada a farmacologia do 5-FU. Atualmente a determinação desta enzima antes no início da terapia é fortemente importante para identificar pacientes com alto risco de doença grave e toxicidade potencialmente fatal.

## REFERÊNCIAS

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2015 Mar; 65 (2): 87-108.
2. Torre LA, Siegel RL, Ward EM, Jemal A. Global cancer incidence and mortality rates and trends - an update. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2016; 25: 16-27.
3. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Projeto diretrizes 2001. Diagnóstico, Estadiamento e Tratamento Cirúrgico e Multidisciplinar do Câncer Colorretal. Disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/home> Agência de Vigilância Sanitária.
4. Oliveira JDV, Medeiros CAD, Meira DD. Avaliação da sobrevida e qualidade de vida de pacientes com câncer colorretal. *R. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde São Paulo* v.1 n.1 p.6-11 set./dez. 2010.
5. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Portaria nº 958, de 26 de setembro de 2004. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Cólon e Reto. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde.
6. Hahn RZ, Galarza AF, Schneider A, Antunes MV, Schwartzmann G, Linden R. Improved determination of uracil and dihydrouracil in plasma after a loading oral dose of uracil using high-performance liquid chromatography with photodiode array detection and porous graphitic carbon stationary phase. *Clin Biochem.* 2015 Sep; 48 (13-14): 915-8
7. André T, Louvet C, Maindrault-Goebel F, Couteau C, Mabro M, Lotz JP, et al. CPT-11 (Irinotecan) Addition to Bimonthly, High-dose Leucovorin and Bolus and Continuous-infusion 5-Fluorouracil (FOLFIRI) for Pretreated Metastatic Colorectal Cancer. *Eur J Cancer.* 1999 Sep;35 (9):1343-7.
8. De Gramont A, Tournigand C, Louvet C, Andre T, Molitor JL, Raymond E, et al. Oxaliplatin, acide folinique et 5- fluorouracilefolfox) en secondelignethérapeutique ducancer colorectalmétastaté. *Rev Med Interne.* Elsevier, Paris. 1997; 18:769-75.
9. De Gramont A, Figer A, Seymour M, Homérin M, Hmissi A, Cassidy J, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2000;18: 2938-47.

- 
10. Inca, Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2016- Incidência de Câncer no Brasil. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/wcm/dncc/2015/estimativa-2016.asp>
  11. Hubbard JM. Management of Colorectal Cancer in Older Adults. *ClinGeriatr Med.* 2016; 32: 97-111
  12. Campos FGCM, Figueiredo MN, Monteiro M, Nahas SC e Ceconello I. Incidência de câncer colorretal em pacientes jovens. *Rev. Col. Bras. Cir.*2017; 44 (2): 208-215.
  13. Ana Luiza Reis Vasques e Marco Aurélio Peres. Tendência temporal da mortalidade por câncer de cólon e reto em Santa Catarina no período entre 1980 a 2006\**Epidemiol. Serv. Saúde, Brasília, 19 (2): 91-100, abr-jun 2010.*
  14. Valadão M; Leal RA; Barbosa LC; Carneiro M; Muharre RJ. Perfil dos Pacientes Portadores de Câncer Colorretal Operados em um Hospital Geral: Necessitamos de um Programa de Rastreamento Acessível e Efetivo. *RevbrasColoproct, 2010; 30(2): 160-166.*
  15. Mendes CRS; Sapucaia RA; Ferreira LSDM. Tratamento cirúrgico do câncer colorretal: série histórica de três anos de um serviço em Salvador, Bahia. *RevbrasColoproct, 2011; 30(4): 440-443.*
  16. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Rastreamento / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. – Brasília: Ministério da Saúde, 2010.
  17. Almeida EPM, Gutiérrez MGR, Adami NP. Monitoramento e avaliação dos efeitos colaterais da quimioterapia em pacientes com câncer de cólon. *Rev Latino-am Enfermagem 2004 setembro-outubro; 12 (5): 760-6.*
  18. Roque VMN, Forones NM. Avaliação da qualidade de vida e toxicidades em pacientes com câncer colorretal tratados com quimioterapia adjuvante baseada em fluoropirimidinas. *ArqGastroenterol; 43 (2): abr./jun. 2006.*
  19. Zaanan A, Gauthier M, Malka D, Locher C, Gornet JM, ThirotBidault A, et al. Secondline chemotherapy with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI regimen) in patients with advanced small bowel adenocarcinoma after failure of firstlineplatinumbased chemotherapy. *Cancer.* 2011; 117: 1422-8.
  20. Dranitsaris G, Shah A, Spirovski B, Vincent M. Severe diarrhea in patients with advanced-stage colorectal câncer receiving FOLFOX or FOLFIRI chemotherapy: the development of a risk prediction tool.*Clin*

- Colorectal Cancer. 2007; 6: 367-73.
21. Almeida EPM. Ocorrência e intensidade de náuseas, vômito e diarreia, em pacientes com neoplasia de cólon em quimioterapia ambulatorial – indicadores para avaliar resultados das orientações de enfermagem [tese]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 2000.
  22. T. Aparicio, J Desramé, T Lecomte, E Mitry, J Belloc, I Etienney, et al. Oxaliplatin- or irinotecan-based chemotherapy for metastatic colorectal cancer in the elderly. *British Journal of Cancer* (2003); 89 (8), 1439-1444.
  23. Tournigand C, André T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D, et al. FOLFIRI Followed by FOLFOX6 or the Reverse Sequence in Advanced Colorectal Cancer: A Randomized GERCOR Study. *J Clin Oncol*. 2004 Jan 15; 22 (2): 229-37.
  24. François E, Berdah JF, Chamorey E, Lesbats G, Teissier E, Codoul JF, et al. Use of the folinic acid/5-fluorouracil/irinotecan (FOLFIRI 1) regimen in elderly patients as a first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a Phase II study. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2008 Nov; 62 (6): 931-6.
  25. Stein BN, Petrelli NJ, Douglass HO, Driscoll DL, Arcangeli G, Meropol NJ, et al. Age and Sex Are Independent Predictors of 5-Fluorouracil Toxicity. *Cancer*. 1995 Jan 1; 75 (1):11-7.
  26. Boisdron-Celle M, Remaud G, Traore S, Poirier AL, Gamelin L, Morel A, et al. 5-Fluorouracil-related severe toxicity: A comparison of different methods for the pretherapeutic detection of dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency. *Cancer Lett*. 2007 May 8; 249 (2): 271-82.
  27. Meulendijks, D, Cats A, Beijnen JH, Schellens JHM. Improving safety of fluoropyrimidine chemotherapy by individualizing treatment based on dihydropyrimidine dehydrogenase activity – Ready for clinical practice? *Cancer Treatment Reviews* 50 (2016) 23–34.