

## ASSOCIAÇÃO DE VARIANTES GÊNICAS E DESENVOLVIMENTO DE MUCOSITE BUCAL EM PACIENTES ONCOPEDIÁTRICOS: UMA REVISÃO NARRATIVA

Evelyn Monteiro Kruger<sup>1</sup>; Luísa Stradiotto Batistella<sup>2</sup>; Manoela Domingues  
Martins<sup>3</sup>, Luísa Comerlato Jardim<sup>4</sup>

### RESUMO

Quimioterápicos metotrexato (MTX), ciclofosfamida (CTX) e doxorubicina (DOXO), tratamento na leucemia linfoblástica aguda e linfomas, desencadeiam mucosite bucal (MB) infantil. Analisaram variantes genéticas e redução da toxicidade na MB. Coletaram amostras de sangue, DNA e a MB avaliada pela Organização Mundial da Saúde com sequenciamento de 20 genes personalizados e 67 variantes. Análise de enriquecimento e estatística no software R usou enciclopédia de Kyoto ( $p = 0,05$ ). 64 pacientes, 46 com LLA e 18 com linfoma, totalizando 392 ciclos quimioterápicos. No protocolo DOXO (34.2%), CTX m (17.3%) e MTX (27.8%) não detectou MB em 134 ciclos, em 122 observou grau 1, em 100 grau 2 e 36 grau 3. Análise multivariada, ciclos MTX, associou a MB com ABCC2 rs2273697 e rs17222723, ABCC4 rs2274406, GSTM1 rs1056806; a CTX, ABCC6 rs9940825, HSP90AA1rs4947 e SLC19A1 rs12659, e a DOXO aos genes ABCC1rs35587, CYP2A7 rs4079366 e MTHFR rs1801133. Resultados sugerem estudos.

**Palavras-chave:** Leucemia Linfoblástica Aguda; Linfoma; Farmacogenética.

### ABSTRACT

Chemotherapeutic medications methotrexate (MTX), cyclophosphamide (CTX) and doxorubicin (DOXO) used in acute lymphoblastic leukemia and lymphomas treatment, trigger oral mucositis (MB) in children. They analyzed genetic variants and reduced toxicity in MB. They collected blood samples, DNA and MB evaluated by the World Health Organization with sequencing of 20 personalized genes and 67 variants. Enrichment analysis and statistics in the R software used Kyoto encyclopedia ( $p = 0.05$ ). 64 patients, 46 with ALL and 18 with lymphoma, totaling 392 chemotherapy cycles. The DOXO (34.2%), CTX m (17.3%) and MTX (27.8%) protocol didn't detect MB in 134 cycles, grade 1 in 122, grade 2 in 100 and grade 3 in 36. Multivariate analysis, MTX cycles, associated MB with ABCC2 rs2273697 and rs17222723, ABCC4 rs2274406, GSTM1 rs1056806; CTX, ABCC6 rs9940825, HSP90AA1rs4947

<sup>1</sup>Evelyn Monteiro Kruger - UFN - [evelyn.kruger@ufn.edu.br](mailto:evelyn.kruger@ufn.edu.br)

<sup>2</sup>Luísa Stradiotto Batistella- UFN- [luisa.batistella@ufn.edu.br](mailto:luisa.batistella@ufn.edu.br)

<sup>3</sup>Manoela Domingues Martins – UFRGS – [manomartins@gmail.com](mailto:manomartins@gmail.com)

<sup>4</sup>Luísa Comerlato Jardim -UFN- [ljardim@ufn.edu.br](mailto:ljardim@ufn.edu.br)

and SLC19A1 rs12659, and DOXO with ABCC1rs35587, CYP2A7 rs4079366 and MTHFR rs1801133 genes. Results suggest studies.

**Keywords:** Acute lymphocytic leukemia (ALL); Lymphoma; Pharmacogenetics;

**Eixo Temático:** Atenção Integral e Promoção à Saúde (AIPS)

## 1. INTRODUÇÃO

O câncer é uma patologia que impacta na saúde pública, na qualidade de vida e sobrevida dos pacientes (Instituto Nacional do Câncer (INCA), 2020;). Em pacientes pediátricos, com idades entre 0-19 anos, o câncer é a principal causa de morte, sendo as leucemias, linfomas, neuroblastoma, tumor de Wilms, retinoblastoma, osteossarcoma e sarcomas (INCA, 2020; WHO, 2020) as principais neoplasias malignas. O tratamento de ambos diagnósticos supracitados envolve um esquema de quimioterapia (QT) adjuvante com as 3 drogas mais eficazes: ciclofosfamida (CTX), doxorubicina (DOXO) e metotrexato (MTX). Os efeitos adversos ocorrem devido a um limite tênue entre as doses antitumorais e a toxicidade, podendo causar vômito, diarreia, dermatites e a mucosite bucal (MB). (Liu et al., 2017).

A MB é um dos principais eventos adversos associados a quimioterapia e se apresenta como uma inflamação aguda que pode afetar toda mucosa gastrointestinal, além de impactar negativamente na nutrição, qualidade de vida, tempo de internação, podendo atrasar e impedir a realização do tratamento (Kauark-Fontes et al., 2021).

Há evidências de fatores de risco para o desenvolvimento de MB, dentre eles as características individuais do paciente como peso, doenças de base prévias ao tratamento e fatores hematológicos como também as drogas como o MTX, CTX e DOXO descritos na literatura (Farias Gabriel et al., 2021).

Além destes, características genéticas vêm sendo estudadas a fim de tentar elucidar a variação de toxicidade entre os indivíduos, avaliando a expressão gênica relacionada à absorção, distribuição, metabolismo e excreção das drogas (Gong et al., 2021). O entendimento dessas variantes, as quais estariam envolvidas a uma maior exposição ao fármaco e, conseqüentemente, aumentariam seus eventos adversos, faz parte de uma estratégia para tentar reduzir a toxicidade de uma forma personalizada baseada na resposta individual à terapia medicamentosa (Liu et al., 2017; Gutierrez-Camino et al., 2018).

Nesse sentido, a farmacogenética vem a contribuir com o entendimento da variabilidade da expressão gênica individual, que pode estar relacionada à maior suscetibilidade a doenças, como o desenvolvimento da MB (Elzagallaai; Carleton; Rieder, 2021). No entanto, a literatura ainda é escassa quando se analisa a influência das variantes genéticas e a MB em pacientes pediátricos com diferentes protocolos quimioterápicos, justificando a realização do presente estudo.

Logo, o objetivo do presente trabalho é investigar a relação entre variantes nos genes ABCA3, ABCB1, ABCC1, ABCC2, ABCC3, ABCC4, ABCC6, ABCG2, CCND1, CYP2A6, CYP2A7, CYP3A5, GSTA1, GSTM1, GSTP1, HSP90AA1, MTHFR, NR3C1, SLC19A1 e SLCO6A1 relacionados ao metabolismo e transporte dos antineoplásicos MTX, CTX e DOXO com a ausência (grau 0) ou presença (graus 1, 2, 3 e 4) de MB nos pacientes pediátricos com leucemia linfóide aguda e linfoma submetidos à QT.

## **2.METODOLOGIA**

Para conduzir a revisão narrativa, que compõe um projeto de pesquisa observacional, foi realizada uma pesquisa em livros didáticos e busca eletrônica de artigos nas bases de dados PubMed, Scielo, Web of Science e Embase a partir dos descritores "oral mucositis"; "pharmacogenetics"; "genetic variants"; "pharmacogenomic"; "leukemia"; "lymphoma"; "chemotherapy"; "pediatric patients" no idioma inglês, sem limitação de data. Apenas o operador booleano "AND" foi utilizado entre as palavras chave na busca avançada. Posteriormente, realizou-se a leitura de títulos e resumos de todos os artigos encontrados nas bases de dados para selecionar apenas trabalhos com assuntos pertinentes a fazerem parte desta revisão narrativa de literatura. Decorrente da primeira seleção, houve a leitura na íntegra dos artigos que tiveram como critério de inclusão: contemplar o tema proposto e dentro do idioma inglês. Aqueles artigos que possuem assuntos divergentes à temática deste trabalho e aqueles que não estiveram com o texto na íntegra foram excluídos deste estudo.

## **3.RESULTADOS E DISCUSSÃO:**

O câncer infantil é raro, correspondendo a 2-3% dos cânceres. No geral, crianças nos primeiros 15 anos de vida têm um risco cumulativo de ser diagnosticado com câncer (Public Health England (PHE), 2018). No Brasil, o número de casos novos de câncer infantil é a segunda causa de óbito, chegando em 2724 mortes em 2014 (INCA, 2020). Nas crianças, as células neoplásicas têm origem de células

embrionárias primitivas que crescem e se multiplicam rapidamente sendo os tipos mais comuns leucemias, seguidos de tumores do sistema nervoso central, linfomas, tumores sólidos abdominais (Tumor de Wilms e neuroblastoma), osteossarcoma e retinoblastoma (Ruhle et al., 2018).

A leucemia é um tipo de câncer derivado das células formadoras de sangue da medula óssea, relacionadas às células brancas do sangue (Nice, 2016). A classificação das leucemias é feita através das características histológicas e genéticas da linhagem celular da qual é derivada, como dos linfócitos em LLA, e dos decorrentes de células mieloides precursoras das células vermelhas, plaquetas e outros glóbulos brancos definida como LMA (American Cancer Society, 2019). A leucemia é o câncer mais diagnosticado em crianças e há uma interação entre os fatores genéticos, ambientais e imunológicos (Public Health England, 2018).

Os linfomas podem ser classificados como linfoma de Hodgkin (LH) e linfoma não-Hodgkin (LNH) (Iyer, 2013). A incidência dos LNH aumenta com a idade (Sandlund et al., 1996). Os LNH são incomuns em crianças abaixo de cinco anos de idade e a incidência aumenta com a idade, com alguns estudos relatando um pico de incidência dos quatro aos 11 anos de idade (Weidmann et al., 1999).

A QT é o principal tratamento para o câncer infantil e tem como mecanismo fundamental a inibição não-seletiva da proliferação celular. Os fármacos utilizados na QT para o paciente oncopediátrico exibem estreitas janelas terapêuticas, portanto, as diferenças entre as doses que produzem o efeito antitumoral e as que causam toxicidade são bastante pequenas. Por este motivo, a QT tem sido associada a uma série de efeitos adversos (vômito, diarreia, toxicidade hepática e renal, alopecia, dermatites, MB e mielossupressão) que podem levar à modificação ou interrupção do tratamento quimioterápico resultando na redução da qualidade de vida e/ou da sobrevida do paciente. O aprimoramento da QT está relacionado ao aumento da distância entre as curvas 'dose x resposta' e 'dose x toxicidade', cujos os quimioterápicos disponíveis (MTX, CTX e DOXO) são de relevância no presente estudo para o tratamento de doenças malignas da infância e desencadeiam efeitos adversos como MB (Liu et al., 2017).

O MTX é um agente antimetabólito, análogo do folato, sendo uma estratégia de QT intravenosa em altas doses (HD-MTX) para o tratamento de LLA (Asselin et al.,

2011; Chang et al., 2017). No entanto, é altamente divulgado que tanto a eficácia quanto a toxicidade estão diretamente relacionadas à exposição ao fármaco. Por isso, é fundamental que sejam mantidas as concentrações plasmáticas de MTX dentro da faixa citotóxica para células leucêmicas, mas abaixo daquelas associadas à toxicidade. Alterações na eliminação desse fármaco em altas concentrações plasmáticas em tempos prolongados agrava os efeitos adversos no trato gastrointestinal (Medellin et al., 2020).

A CTX, agente alquilante, é uma das drogas anticâncer mais antigas. Além dos efeitos antimitóticos e anti-replicativos, a CTX tem propriedades imunossupressoras e imunomoduladoras, cuja ação ocorre independentemente do ciclo celular. Os efeitos colaterais são leucopenia e trombocitopenia, anemia, toxicidade da bexiga e do coração. (Ahlmann et al., 2016).

A DOXO é uma antraciclina derivada de bactérias pertencentes ao gênero *Streptomyces*, que trata diversos tipos de cânceres, porém exerce efeitos citotóxicos em células normais em vários órgãos, incluindo o coração, o cérebro e os rins, sendo a cardiotoxicidade o principal efeito adverso. (Chen et al., 2016). O mecanismo de ação deste fármaco nas células tumorais se dá a partir da inibição da topoisomerase II, intercalação de DNA e geração de radicais livres (Denard et al., 2012).

A MB é um efeito adverso e se caracteriza como uma reação inflamatória aguda em resposta a numerosos agentes quimioterápicos e radioterapia em cabeça e o pescoço e que causa um impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes. Clinicamente, a MB se apresenta como eritema e ulcerações em vários graus de intensidade podendo afetar o estado nutricional do paciente, ser extremamente dolorosa, requerendo o uso de analgésico e aumentando o risco de infecções. Além disso, as evidências científicas mostram que a MB pode atrasar e reduzir a intensidade da dose de QT, aumentando o uso de recursos adicionais como consultas e hospitalizações prolongadas (Kauark-Fontes et al., 2021).

A MB pode ser classificada considerando o estado físico e nutricional do paciente, assim como o aspecto clínico da boca (Parulekar et al., 1998). De acordo com esta classificação, a MB varia do grau 0 ao grau 4. O 0 (zero) significa ausência de anormalidade detectada. Já quando há presença de eritema sem tratamento necessário caracteriza a pontuação 1. A pontuação 2 há quadro sintomático doloroso

sem necessidade de analgésicos, já comprometendo a alimentação. No caso de pontuação 3, há presença de ulceração dolorosa exigindo o uso de analgésicos e impossibilitando a alimentação, finalmente no grau 4 ocorre a presença de necrose com necessidade de nutrição parenteral (WHO, 1979). Outra forma de classificação é pelo National Cancer Institute (NCI), que considera grau 0 ausência de MB, grau 1 quando há presença de úlceras sem sintomatologia dolorosa ou dor leve associada à eritema, grau 2 na presença de eritema doloroso, edema ou úlceras mas mantendo a alimentação por via oral, grau 3 na presença de eritema doloroso, edema ou úlceras e indicação de nutrição parenteral, grau 4 o indivíduo apresenta ulceração grave com necessidade de nutrição parenteral ou entubação profilática e, por fim, grau 5 em caso de morte associada à toxicidade (Sonis et al., 1999).

Em relação aos mecanismos a qual a MB se desenvolve após a exposição a quimioterápicos ainda não está muito clara na literatura. O que temos bem elucidado na literatura, desde os estudos de Sonis e colaboradores (1998 e 2004) são as fases na qual a MB evolui: 1ª fase - iniciação; 2ª fase -resposta inicial ao dano primário; 3ª fase - amplificação da sinalização; 4ª fase -ulceração; 5ª fase- cicatrização/cura.

A mucosa labial, jugal, língua, assoalho de boca e palato mole são mais afetados pela MB do que os tecidos queratinizados, como o palato duro. Os agentes quimioterápicos parecem ser os principais fatores para o desenvolvimento de MB em pacientes pediátricos, sendo as altas doses de MTX fortemente relacionadas ao desfecho (Curra et al., 2021;). Outros fatores de risco para o desenvolvimento da MB relatados são parâmetros hematológicos, hepáticos e renais, doença de base, microbiota oral, perfil genético e biomarcadores (Farias Gabriel et al., 2021).

De acordo com a revisão sistemática realizada por Gabriel (2021), a MB apresenta uma incidência variável de 20 à 80% em pacientes submetidos à QT. Curra e colaboradores (2021) avaliaram a incidência e os fatores de risco para MB em pacientes com câncer infantil em QT e demonstraram que alguns protocolos de QT foram associados a uma maior incidência de graus severos de MB. Além disso, demonstraram que outras toxicidades como hematológicas, hepáticas e renais ocorreram em associação com a gravidade da MB. Essas variações na incidência de MB podem ocorrer devido às diferenças em cada estudo em relação à metodologia, tipos de tumor, combinações de QT, tipo de profilaxia usada e histórico genético. Os

sintomas associados à MB em crianças e adolescentes submetidos a QT incluem disfagia, dislalia, maior uso de analgésicos além do aumento dos níveis de estresse psicológico nesses pacientes (Cheng et al., 2012). Além disso, a MB pode aumentar a mortalidade em até 40% em casos graves (Miller et al., 2012).

A manifestação dos diferentes efeitos adversos, dentre eles a MB, assim como, a resposta frente ao tratamento varia entre os indivíduos submetidos ao mesmo protocolo quimioterápico. Tanto os efeitos adversos como a resposta à terapia podem ser moduladas pelo estado de saúde do indivíduo, influências ambientais e características genéticas. Tem sido demonstrado que variações genéticas alteram a suscetibilidade de grupos de pessoas a vários medicamentos (Liu et al., 2017).

A farmacogenética estuda como a variabilidade da expressão gênica individual pode estar relacionada à maior suscetibilidade a doenças, bem como influencia na resposta ao tratamento farmacológico em nível celular. Já a farmacogenômica é a análise genômica desses determinantes genéticos, embora usualmente os dois termos sejam utilizados como sinônimos (Elzagallaai; Carleton; Rieder, 2021). As variações em um gene podem afetar a farmacocinética ou a farmacodinâmica de um medicamento, o que, por sua vez, afeta os resultados clínicos. A farmacocinética é o processo pelo qual uma droga é absorvida, distribuída, metabolizada e excretada pelo corpo; farmacodinâmica é o efeito de uma droga no corpo. Esses fatores podem determinar potencialmente a eficácia ou toxicidade de um medicamento; por exemplo, uma variante genética pode levar ao aumento das concentrações plasmáticas do medicamento, o que, por sua vez, se traduz em aumento da eficácia do medicamento ou efeitos adversos (Feng; Xie, 2016; Wang, 2010).

Diversas variantes em genes que regulam os processos de metabolismo transporte de fármacos está sendo relatados como marcadores para predizer a eficácia de tratamento. Os genes da família CYP (citocromo P450) e ABC (ATP binding-cassete) apresentam variantes que influenciam na resposta terapêutica e toxicidade do tratamento quimioterápico. O gene CYP2C9 codifica enzimas hepáticas consideradas metabolizadoras de primeira fase de quimioterápicos como o MTX, CTX e DOXO. Variantes desse gene alteram a expressão e atividade dessas enzimas e consequentemente a toxicidade das drogas. O gene ABCC2 codifica enzimas relacionadas ao transporte e eliminação de quimioterápicos. Variantes deste gene têm

sido associadas a menor sobrevida em pacientes submetidos a QT e aumento da toxicidade (Liu, et al., 2014).

Em relação à MB, estudos preliminares sugerem associação da variante C3435T (rs1045642) no gene MDR-1 com o desenvolvimento de MB (Bektas-Kayhan et al., 2012). A alteração G80A no gene SLC19A1 (rs1051266), que codifica o transportador RFC1, está associada às concentrações plasmáticas de MTX, presença de MB e recidiva em pacientes pediátricos com LLA (Suthandiram et al., 2014). Existem evidências de que a variante C677T (rs1801133) no gene que codifica a enzima MTHFR está associado à presença de concentrações plasmáticas tóxicas de MTX, aumentando a probabilidade de o paciente desenvolver efeitos adversos durante o tratamento oncológico (Mei et al., 2015). Da mesma forma, um estudo identificou três alterações em genes que codificam microRNAs (miR-4268, miR4751 e miR-3117) e as associou uma maior prevalência de MB, diarreia e vômito em crianças na fase de indução da terapia para LLA (Gutierrez-Camino et al., 2018). No entanto, a publicação de Li e colaboradores (2017) demonstrou que existe um maior risco de efeitos colaterais durante a terapia com HD-MTX em crianças em tratamento para LLA portadoras da alteração C677T no gene MTHFR. A literatura também traz que um alelo polimórfico do MTHFR foi associado à MB em 81,3% dos casos de pacientes pediátricos com LLA (Tantawy et al., 2010). O gene ABCB1 está relacionado ao transporte de drogas citotóxicas. No entanto, as evidências encontradas demonstram que o mesmo gene desempenha apenas um pequeno papel no transporte da CTX (Zhang et al., 2005). A presença da alteração Arg399Gln na sequência do gene XRCC1 parece estar associada a um aumento do risco de desenvolvimento de MB grave, enquanto variante Arg194Trp neste mesmo gene mostrou um efeito protetor para o aparecimento desta condição (Ozdemir et al., 2012). Por fim, também foi encontrada evidência que sugere a associação de variantes na sequência do gene ABCC4 e uma maior incidência de MB (Den Hoed et al., 2015).

#### 4.CONCLUSÃO

A quimioterapia (QT) veio a aumentar a sobrevida de pacientes pediátricos em tratamento de leucemia e linfoma. No entanto, diversos efeitos adversos são associados, dentre eles a MB, uma condição bastante debilitante, diretamente relacionada ao fármaco utilizado no tratamento antineoplásico. Além da

sintomatologia dolorosa, a MB compromete a qualidade de vida, afetando negativamente o prognóstico do paciente. Dessa forma, medidas que venham a tentar reduzir os eventos adversos merecem e precisam ser mais profundamente estudados.

Assim, a farmacogenética é um ramo bastante promissor neste sentido, pois tem capacidade de fornecer informações sobre a resposta personalizada aos fármacos, tanto em relação à segurança quanto à eficácia. Mais estudos devem ser realizados a fim de identificar as principais variantes gênicas associadas à MB, e os testes genéticos devem ser o quanto antes implementados no planejamento terapêutico oncológico pediátrico.

## REFERÊNCIAS

- AHLMANN, M.; HEMPEL, G. The effect of cyclophosphamide on the immune system: implications for clinical cancer therapy. **Cancer Chemother Pharmacol**, v.78, n.4, p.661-71, 2016.
- ALLEN, G.; LOGAN, R.; REVESZ, T.; KEEFE, D. The prevalence and investigation of risk factors of oral mucositis in a pediatric oncology inpatient population; a prospective study. **J Pediatr Hematol Oncol**, v.40, n.1, p.15–21, 2018.
- AMERICAN CANCER SOCIETY. Childhood leukaemia subtypes. 2019a. <https://tinyurl.com/y3d6669e> (accessed 13 february 2021).
- ASSELIN, B.L. et al. Effectiveness of high-dose metotrexate in T-cell lymphoblastic leukemia and advanced stage lymphoblastic: a randomized study by the grupo de oncologia infantil (POG 9404). **Blood**, v.118, n.4, p.874–883, 2011.
- BASILE, D. et al. Mucosal Injury during Anti-Cancer Treatment: From Pathobiology to Bedside. **Cancers**, v.11, p.857, 2019.
- CHANG, Y.H. et al. Effectiveness of parenteral glutamine on methotrexate-induced oral mucositis in children with acute lymphoblastic leukemia. **Nutr Cancer**, v.69, p.746–751, 2017.
- CHEN, Z.I.; AI, D.I. Cardiotoxicity associated with targeted cancer therapies. **Mol Clin Oncol**, v.4, p. 675-681, 2016.
- CURRA, M. et al. Incidence and risk factors for oral mucositis in pediatric patients receiving chemotherapy. **Support Care Cancer**. [S. l.: s. n.], 2021
- DENARD, B.; LEE, C.; YE, J. Doxorubicin blocks proliferation of cancer cells through proteolytic activation of CREB3L1 **Elife**, v.1, p. e00090, 2012.
- ELZAGALLAAI, A. A.; CARLETON, B. C.; RIEDER, M. J. Pharmacogenomics in

Pediatric Oncology: Mitigating Adverse Drug Reactions While Preserving Efficacy.

**Annual Review of Pharmacology and Toxicology**, v. 61, n. 1, p. 1–21, 2021.

FARIAS GABRIEL, A. et al. Risk factors associated with the development of oral mucositis in pediatric oncology patients: Systematic review and meta-analysis 2021. **Oral Dis.** [S. l.: s. n.], 2021.

GONG, Y., et al. Association of MTHFR and ABCB1 polymorphisms with MTX induced mucositis in Chinese paediatric patients with ALL and lymphoma -A retrospective study. **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**, v.46, n.6, p.1555, 2021.

GUTIERREZ-CAMINO, Á. et al. Involvement of miRNA polymorphism in mucositis development in childhood acute lymphoblastic leukemia treatment. **Pharmacogenomics**, v.19, n.18, p.1403-1412, 2018.

HUNGER, S.P.; MULLIGHAN, C.G. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. **N Engl J Med.** v.373, n.16, p.1541-52, 2015.

INCA. National Cancer Institute. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/>. Acesso em: 30 de Agosto de 2021.

KAUARK-FONTES, E. et al. Cost-effectiveness of photobiomodulation therapy for the prevention and management of cancer treatment toxicities: a systematic review. **Support Care Cancer**, v.7, 2021.

LIU, Y. et al. Association of ABCC2 -24C>T polymorphism with high-dose methotrexate plasma concentrations and toxicities in childhood acute lymphoblastic leukemia. **PLoS ONE**, v. 9, n. 1, p. 1–7, 2014.

MEDELLIN-GARIBAY, S.E. et al. Population pharmacokinetics of methotrexate in Mexican pediatric patients with LLA. **Cancer Chemother Pharmacol**, v.85, 2020.

PUBLIC HEALTH ENGLAND. Childhood cancer statistics, England annual report.

RUHLE, A.; HUBER, P.E.; SAFFRICH, R.; LOPEZ PEREZ. The current understanding of mesenchymal stem cells as potential attenuators of chemotherapy induced toxicity. **Int J Cancer**, v.143, n.11, p.2628- 2639, 2018.

SONIS, S.T. Pathobiology of mucositis. **Semin Oncol Nurs**, v. 20, p. 11-15, 2004.

WEIDMANN, C.; BLACK, R.J.; MASUYER, E. Incidence of non-Hodgkin's lymphoma in children in nine European countries. **Eur J Cancer**, v.35, p.1235-7, 1999.

ZHANG, J. et al. Metabolism and transport of oxazaphosphorines and the clinical implications. **Drug Metab Rev.** v.37, p.611–703, 2005.

TRABALHO COMPLETO  
FULL PAPER



24 A 26 DE OUTUBRO 2023  
OCTOBER 24<sup>th</sup> to 26<sup>th</sup>, 2023

ISSN: 2316-9745

**CIÊNCIA E DESENVOLVIMENTO  
SUSTENTÁVEL**

SCIENCE AND SUSTAINABLE DEVELOPMENT

