

PŮVODNÍ PRÁCE

Vysoká vs. nízká dávka leukovorinu v režimech s fluorouracilem v terapii kolorektálního karcinomu

High vs. low-dose leucovorin in regimens with fluorouracil in colorectal cancer therapy

Jan Juřica • Pavlína Šuverová • Roman Goněc • Stanislav Synek • Miroslav Turjap

Došlo 19. prosince 2022 / Přijato 14. dubna 2023

Souhrn

Problém nedostupnosti léčiv a výpadků je častým problémem současnosti. Omezení dodávek může ohrozit některé léčebné režimy onkologicky nemocných. Článek podává systematický přehled studií, které hodnotí účinnost a bezpečnost chemoterapeutických režimů kombinujících fluorouracil a leukovorin ve standardní a snížené dávce v terapii kolorektálního karcinomu. Celkem bylo do přehledu zahrnuto 13 prospektivních i retrospektivních prací. Nebyly zahrnuty metaanalýzy a přehledové práce. Z přehledu je zřejmé, že nižší dávka leukovorinu zásadně neovlivňuje účinnost režimů kombinujících 5-fluorouracil s leukovorinem v terapii pacientů s kolorektálním karcinomem. Podobně ani v případě porovnání bezpečnosti nemělo snížení dávky leukovorinu zásadní vliv na frekvenci a tíži sledovaných nežádoucích účinků. Naopak, ve třech studiích se překvapivě některé nežádoucí účinky objevovaly častěji u vyšší dávky leukovorinu. Dále článek předkládá výsledky dotazníkového průzkumu managementu výpadku leukovorinu na odděleních přípravy cytostatik (N = 46) v rámci České republiky. Zpětnou vazbu poskytlo 35 pracovišť. V 17 případech musela být na odděleních přípravy cytostatik v České republice přijata omezení stran podávání plné dávky leukovorinu. Tato omezení spočívala ve snížení dávky injekční formy leukovorinu, změně chemoterapeutického režimu, podávání perorální formy kalcium folinátu,

vynucené terapeutické přestávce nebo kombinaci těchto přístupů.

Klíčová slova: leukovorin • levo-leukovorin • kolorektální karcinom • fluorouracil

Summary

The problem of unavailability of drugs and shortages have been a common problem in recent years. Shortages may threaten some treatment regimens for oncological patients. This article presents a systematic review of studies evaluating the efficacy and safety of chemotherapy regimens combining fluorouracil and standard or low-dose leucovorin in treating colorectal cancer. A total of 13 prospective and retrospective studies were included in the review. Meta-analyses and review papers were excluded. It is apparent from the systematic review that a lower dose of leucovorin does not fundamentally affect the efficacy of regimens combining 5-fluorouracil with leucovorin in treating patients with colorectal cancer. Similarly, even in the case of safety, reducing the dose of leucovorin did not influence the frequency and severity of observed adverse effects. Surprisingly, in three studies, some of the adverse effects occurred more often with the higher dose of leucovorin. Furthermore, the article presents the results of a questionnaire survey of the management of leucovorin shortages at the departments of preparation of cytostatics (N = 46) within the Czech Republic. In total, 35 workplaces provided feedback. In 17 cases, the departments for the preparation of cytostatics in the Czech Republic had to accept restrictions on administering the full dose of leucovorin. These restrictions consisted of reducing the dose of the injectable form of leucovorin, changing the chemotherapy regimen, administering the oral form of calcium folinate, forcing a therapeutic break, or a combination of these approaches.

Key words: leucovorin • levo-leucovorin • colorectal cancer • fluorouracil

doc. PharmDr. Jan Juřica, Ph.D.^{1,2,3} (✉) • P. Šuverová² • R. Goněc¹ • S. Synek¹ • M. Turjap⁴

¹Ústavní lékárna, Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7, 656 53 Brno

²Farmakologický ústav LF MU

³Ústav farmakologie a toxikologie FaF MU

⁴Lékárna FN Ostrava

e-mail: jurica@med.muni.cz

Úvod

Nedostupnost léčiv je v posledních měsících čím dál častější a postihuje všechny lékové skupiny – od analgetik, antipyretik, antihypertenziv, antibiotik až po cytostatika. Koncem léta roku 2022 zasáhl výpadek leukovorinu i všechna pracoviště s přípravou cytostatik v České republice.

Leukovorin, syntetická kyselina folinová (dále jen LV), je používán v zásadě buď pro zvýšení účinku režimů s 5-fluorouracilem (5-FU) v terapii malignit GIT (režimy FOLFOX, FOLFIRINOX, FOLFOXIRI, FU/FA, FLOT, FLO, AIO, FLOX, FU/FA de Gramont, 5-FU/FA de Gramont/cisplatin, OFF¹⁾ nebo v kombinaci s vysokodávkovým methotrexátem (HDMTX) pro minimalizaci jeho nežádoucích účinků (lymfomy, sarkomy), popř. vysloveně jako antidotum při předávkování jinými antagonisty kyseliny listové (trimetoprim, pyrimethamin, methotrexát)²⁾. Off-label se také používá v terapii akutní lymfocytární leukemie a neoadjuvantní terapie karcinomu močového měchýře v kombinaci s vysokodávkovým methotrexátem a cytarabinem. Off-label může být také podáván v rámci komplexní podpůrné terapie otravy methanolem (i.v. 1 mg/kg)²⁾. Vedle toho je v některých zemích podáván perorálně v nízké dávce (5–15 mg) u autoimunitních onemocnění v návaznosti na podanou dávku methotrexátu (v České republice je takto používána spíše perorální forma s 10 mg kyseliny listové²⁾.

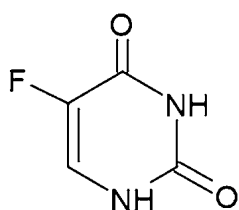
Leukovorin je redukováná forma kyseliny listové a existuje ve 2 enantiomerech – dextro- a levoleukovorin, přičemž biologicky aktivní je jen levotočivá forma. Z důvodu náročnější výroby levotočivé formy a v důsledku toho pak vyšší ceny se (ostatně jako u jiných léčiv) používá celosvětově dominantně racemický leukovorin. Leukovorin stabilizuje vazbu 5-deoxyuridin monofosfátu na thymidylátsyntetázu a tím zvyšuje aktivitu fluorouracilu. V režimech s vysokodávkovým methotrexátem leukovorin aktivně soutěží s methotrexátem o transportní místa, vytěsňuje methotrexát z intracelulárních vazebných míst a dodává potřebný kofaktor (aktivní redukováná forma kyseliny listové – kyselina folinová), jehož syntéza je blokována methotrexátem, a tak obnovuje aktivní zásoby folátu

potřebné pro syntézu DNA/RNA. Při podávání s pyrimethaminem k léčbě oportunních infekcí snižuje leukovorin riziko hematologické toxicity (obr. 1).

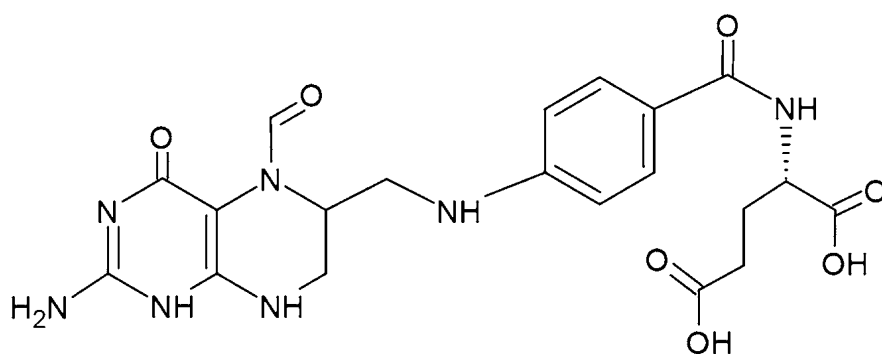
Přestože se mezi režimy dávka 5-FU výrazně liší, dávka leukovorinu je většinou 200 nebo 400 mg/m². V režimech AIO, FLOX je dávka dokonce 500 mg/m², v adjuvantní chemoterapii karcinomu žlučových cest po ukončení radioterapie nebo některých paliativních režimech je naopak dávka LV jen 20 mg/m²¹⁾. Výjimečně se LV podává spolu s methotrexátem v perorální formě (lymfomy) v relativně nízké dávce 4krát 15 mg³⁾. V tomto článku se budeme věnovat pouze leukovorinu používanému v režimech s 5-FU v terapii kolorektálního karcinomu (CRC).

V případě náhlého výpadku v dodavatelském řetězci (v České republice ve II. a III. Q 2022 všichni tři dodavatelé), v posledních měsících způsobeného patrně problémy s výrobou samotné suroviny a nedostatkem injekčních forem leukovorinu, **není aktuálně v České republice žádný konsenzus ohledně managementu režimů s leukovorinem**. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) má pro případ nedostupnosti leukovorinu zpracováno doporučení⁴⁾. V první řadě doporučuje použití levotočivé formy – levoleukovorinu. Nevýhodou je podstatně vyšší cena a administrativa spojená s dovozem neregistrovaného léčivého přípravku. Jako další možnost NCCN doporučuje snížit dávku leukovorinu ze standardních 400 mg/m², ovšem konkrétní doporučení ohledně dávkování nezmiňuje a pouze uvádí závěry několika studií. Jako poslední možnost uvádí doporučení NCCN terapii bez leukovorinu, eventuálně u pacientů dobře tolerujících léčbu i zvýšení dávky fluorouracilu⁴⁾. Naproti tomu European Society for Medical Oncology (ESMO) nebo *Modrá kniha* České onkologické společnosti žádné doporučení v případě nedostatku leukovorinu nenabízí^{1), 5)}.

Cílem článku je poskytnout přehled studií, které hodnotily účinnost a bezpečnost chemoterapeutických režimů kombinujících fluorouracil a leukovorin v terapii kolorektálního karcinomu. Dalším cílem je poskytnout přehled možných situací souvisejících s nedostatkem leukovorinu a jejich managementu na odděleních přípravy cytostatik v rámci České republiky.



5- fluorouracil



k. folinová - leukovorin

Tab. 1. Přehled klinických hodnocení: nízká vs. vysoká dávka leukovorinu v režimech s 5FU u kolorektálního karcinomu

Vstupní kritéria	Intervence (N)		Medián OS (měsíce)		Signifikance rozdílu (p)	Citace
	H	L	H	L		
inoperabilní metastatický CRC	5-FU 400 mg/m ² + LV 200 mg/m ² × 5 dní každé 4 týdny (41)	5-FU 400 mg/m ² + LV 20 mg/m ² × 5 dní každé 4 týdny (42)	10,6	11,3	n.s.	Ychou (1998) ⁷⁾
CRC bez zjevného reziduálního onemocnění	5-FU 370 mg/m ² + L-LV 175 mg × 5 dní každé 4 týdny nebo týdně po dobu 30 týdnů (2464)	5-FU 370 mg/m ² + L-LV 25 mg × 5 dní každé 4 týdny nebo týdně po dobu 30 týdnů (2463)	70,1	71	0,43	QUASAR (2000) ⁸⁾
inoperabilní metastatický CRC	5-FU 500 mg/m ² + LV 500 mg/m ² týdně (148)	5-FU 1500 mg/m ² + LV 20 mg/m ² týdně (143)	12,6	12,4	–	Jäger (1996) ⁹⁾
metastatický CRC	5-FU 370 mg/m ² + LV 100 mg/m ² × 5 dní každé 4 týdny (216)	5-FU 370 mg/m ² + I-LV 10 mg/m ² × 5 dní každé 4 týdny (206)	11	11	n.s.	Labianca (1997) ¹⁰⁾
nově diagnostikovaný mCRC + stadium II nebo III Ca tlustého střeva	FOLFOX/FOLFIRI ± bevacizumab + LV 200–500 mg/m ² každé 2 týdny (29)	FOLFOX/FOLFIRI ± bevacizumab + LV 50 mg/m ² každé 2 týdny (29)	36,2	28	0,923	Shank (2017) ¹¹⁾
metastatický CRC	5-FU 600 mg/m ² + LV 500 mg/m ² týdně po dobu 6 týdnů a 2 týdny pauza (179)	5-FU 425 mg/m ² + LV 20 mg/m ² × 5 dní ve 4. týdnu, 8. týdnu, poté každých 5 týdnů (183)	10,7	9,3	0,26	Buroker (1994) ¹²⁾
inoperabilní metastatický CRC	5-FU 370 mg/m ² + LV 200 mg/m ² × 5 dní ve 4. týdnu, 8. týdnu, poté každých 5 týdnů (69)	5-FU 370 mg/m ² + LV 20 mg/m ² × 5 dní ve 4. týdnu, 8. týdnu, poté každých 5 týdnů (73)	12,2	12,0	–	O'Connell (1989) ¹³⁾
metastatický CRC	5-FU 370 mg/m ² + LV 200 mg/m ² × 5 dní ve 4. týdnu, 8. týdnu, poté každých 5 týdnů (81)	5-FU 425 mg/m ² + LV 20 mg/m ² × 5 dní ve 4. týdnu, 8. týdnu, poté každých 5 týdnů (89)	12,7	12,7	n.s.	Poon (1991) ¹⁴⁾
inoperabilní metastatický CRC	5-FU 600 mg/m ² + LV 500 mg/m ² týdně po dobu 6 týdnů a 2 týdny pauza (115)	5-FU 600 mg/m ² + LV 25 mg/m ² týdně po dobu 6 týdnů a 2 týdny pauza (115)	12,6	10,3	–	Petrelli (1989) ¹⁵⁾
metastatický CRC	oxaliplatina + 5-FU + LV 400 mg/m ² (47)	oxaliplatina + 5-FU + LV 20 mg/m ² (46)	23,1	20,5	0,573	Reynolds (2017) ¹⁶⁾
metastatický CRC	5-FU 370 mg/m ² + LV 200 mg/m ² D1-5, každé 4 týdny (33)	5-FU 400 mg/m ² + LV 20 mg/m ² D1-5, každé 4 týdny (61)	12,7	13,3	n.s.	Maroun (1997) ¹⁷⁾
metastatický CRC	5-FU 400 mg/m ² IRI 180 mg/m ² LV 400 mg/m ² následované 46hodinovou infuzí 5-FU 400 mg/m ² (89)	5-FU 400 mg/m ² IRI 180 mg/m ² LV 200 mg/m ² následované 46hodinovou infuzí 5-FU 2400 mg/m ² (129).	22	21	0,38	Budai (2013) ¹⁸⁾
	BEV 5mg/kg + 5-FU 400 mg/m ² IRI 180 mg/m ² LV 400 mg/m ² následované 46hodinovou infuzí 5-FU (2400 mg/m ²) (128)	BEV 5mg/kg + 5-FU 400 mg/m ² IRI 180 mg/m ² LV 200 mg/m ² následované 46hodinovou infuzí 5-FU (2400 mg/m ²) (104)	26	21	0,006	
klinické stadium II nebo III adenokarcinomu tlustého střeva	oxaliplatina 85 mg/m ² + 5-FU 400 + 600 mg/m ² + LV 200 mg/m ² každé 2 týdny 6 měsíců (50)	oxaliplatina 85 mg/m ² + 5-FU 400 + 600 mg/m ² + LV 125 mg/m ² každé 2 týdny 6 měsíců (50)	65,07	62,04	0,544	Elkalla (2019) ¹⁹⁾

H – vysoká dávka leukovorinu, L – nízká dávka leukovorinu, 5-FU – 5-fluorouracil, IRI – irinotekan, LV – leukovorin, L-LV – levotočivá forma leukovorinu, N – počet pacientů ve studii, BEV – bevacizumab, OS – overall survival, n.s. – nespecifikováno

Pokusná část

Metody

V září 2022 jsme provedli systematickou rešerši sledující účinnost a bezpečnost chemoterapeutických režimů s nízkou a vysokou dávkou leukovorinu. Vyhledávání bylo provedeno v databázi PubMed s klíčovými slovy pro Title/Abstract: „colorectal cancer AND (leucovorin OR folinic acid) AND (shortage OR low dose)“.

V září 2022 bylo provedeno dotazníkové šetření s cílem zjistit postup jednotlivých pracovišť s oddělením přípravy cytostatik v České republice. Nejprve bylo kontaktováno e-mailem všech 46 pracovišť s oddělením přípravy cytostatik s žádostí o vyplnění krátkého anonymizovaného dotazníku prostřednictvím Google Forms. Následně byla telefonicky kontaktována ta pracoviště, která dotazník nevyplnila. Vedoucím oddělení přípravy cytostatik byly položeny čtyři otázky s možností volné odpovědi u některých z nich + položka identifikace oddělení přípravy cytostatik (data pro publikaci pseudonymizována).

Výsledky a diskuze

Účinnost a bezpečnost terapie chemoterapeutických režimů s nízkou a vysokou dávkou leukovorinu

Vyhledání pomocí výše uvedeného řetězce klíčových slov poskytlo 116 záznamů. V rámci těchto článků

byly vyloučeny duplicity a články využívající leukovorin v jiných indikacích než kolorektální karcinom. Do tabelárního zpracování rovněž nebyly zahrnuty práce publikované v jiném než anglickém jazyce, review a metaanalýzy. Zahrnuty tak byly jen původní práce s originálními výsledky publikované v anglickém jazyce. Celkem bylo do přehledu zahrnuto 13 prospektivních i retrospektivních prací. Jak je patrné z tabulky 1, v naprosté většině studií se neprokázal významný rozdíl v účinnosti terapie mezi skupinami léčenými nízkou a vysokou dávkou LV v režimech s fluorouracilem u pacientů s kolorektálním karcinomem.

K podobným závěrům dospěla nakonec i metaanalýza z roku 2020⁶⁾. V této metaanalýze nejsou zahrnuty některé studie prezentované v této práci.

V rámci dat prezentovaných ve výše uvedených studiích byly ve většině publikací prezentovány i nežádoucí účinky. Tabulka 2 uvádí přehled nejčastěji sledovaných nežádoucích účinků. Bohužel, ne ve všech studiích sledovali/prezentovali autoři stejný profil nežádoucích účinků, popř. vůbec neprezentovali bezpečnostní profil obou režimů. Jak je patrné z tabulky 2, podobně jako v případě účinnosti, tak ani bezpečnost patrně není dávkou LV zásadně ovlivněna. Vcelku očekávatelně se toxicita některého typu vyskytovala procentuálně častěji u nízké dávky LV (neutropenie)¹²⁾ a poněkud překvapivě se jiné typy toxicity (průjem, stomatitida/mukozitida) vyskytovaly více u pacientů léčených vysokou

Tab. 2. Srovnání výskytu nežádoucích účinků (% výskytu): nízká vs. vysoká dávka LV v režimech s 5-FU u kolorektálního karcinomu

	NÚ (%)	Leukopenie		Trombocytopenie		Nauzea/zvracení		Průjem		Stomatitida/mukozitida	
		G 1–2	G 3–4	G 1–2	G 3–4	G 1–2	G 3–4	G 1–2	G 3–4	G 1–2	G 3–4
Ychou ⁷⁾	H	–	–	–	–	18,9	0	8	0	2,7	0
	L	–	–	–	–	8,4	0	2,8	2,8	2,9	0
Jäger ⁹⁾	H	4,8	0,7	0,7	0	44,6	5,4	32,4	27	11,5	0
	L	2,1	1,4	1,4	0,7	33,6	5,6	16,1	16,1	9,8	0
Labianca ¹⁰⁾	H	9	3	2	0	44	3	49	10	38	7
	L	7	1	1	1	34	2	31	5	29	5
Buroker ¹²⁾	H	32	5	13	1	48	5	86	32	28,2	2
	L	78	29	21	3	43	8	64	18	71	24
O’Connel ¹³⁾	H	71	19	19	5	34	6	61	9	76	30
	L	83	21	28	0	46	9	64	14	80	26
Poon ¹⁴⁾	H	–	15	–	–	–	–	–	19	–	28
	L	–	22	–	–	–	–	–	16	–	28
Petrelli ¹⁵⁾	H	39	8	15	3	53	10	48	25	32	4
	L	32	4	11	1	51	6	51	13	25	0
Maroun ¹⁷⁾	H	25	39	6	0	25	6	25	22	50	6
	L	34	40	6	0	21	5	30	21	41	15
Budai ¹⁸⁾	H	6	13	–	–	58	11	32	11	12	4
	L	9	10	–	–	58	9	33	6	10	4
	Bev-H	11	9	–	–	64	17	33	4	17	3
	Bev-L	4	12	–	–	63	12	32	6	10	5

dávku LV^{9, 12, 15}. Data však nebyla nijak statisticky zpracována (jedná se o pouhé porovnání procentuálních výskytů některých typů toxicity autory tohoto sdělení).

Výsledky dotazníkového šetření v rámci oddělení přípravy cytostatik v České republice

Celkem bylo po opakovaných urgencích vyplněno 35 dotazníků (návratnost 76 %), přičemž byla zahrnuta všechna největší oddělení při komplexních onkologických centrech (KOC) v rámci České republiky.

Přes poměrně dlouhé období výpadku, které trvalo více než 1 měsíc, mělo 18 oddělení přípravy cytostatik dostatečné zásoby a nemuselo nijak omezovat provoz oddělení ani snižovat dávky (obr. 2). Na 17 odděleních byli nuceni po dohodě s lékaři onkologických oddělení omezovat režimy. Do managementu nedostatku LV patřilo převedení pacienta na jiný chemoterapeutický režim (2) snížení dávky injekčního LV (1), podání Ca folinátu v perorální tabletové formě (2), pokračování chemoterapeutického režimu bez LV (1), popř. kombinace uvedených postupů (11), kdy se injekční LV ponechal pro pacienty ve studiích, pro děti nebo pro pacienty, kteří nemohli přejít na jiný chemoterapeutický režim. Pokud byl podáván leukovorin ve snížené dávce, modifikace byla v jednom případě fixně na 150 mg, v jednom případě došlo k zaokrouhlování dávky na celé lahvičky směrem dolů a v jednom případě došlo u všech pacientů ke snížení na 5 % původní dávky. Dvě centra přípravy cytostatik deklarovala kombinaci postupů, v nichž pacienti, kteří nemohli přejít na jiný režim, měli nucenou přestávku v chemoterapeutickém režimu z důvodu výpadku LV. V případě podávání p.o. formy (Kalcium folinát 15 mg cps) byla podávána dávka 3 až 4 tablety denně.

Závěr

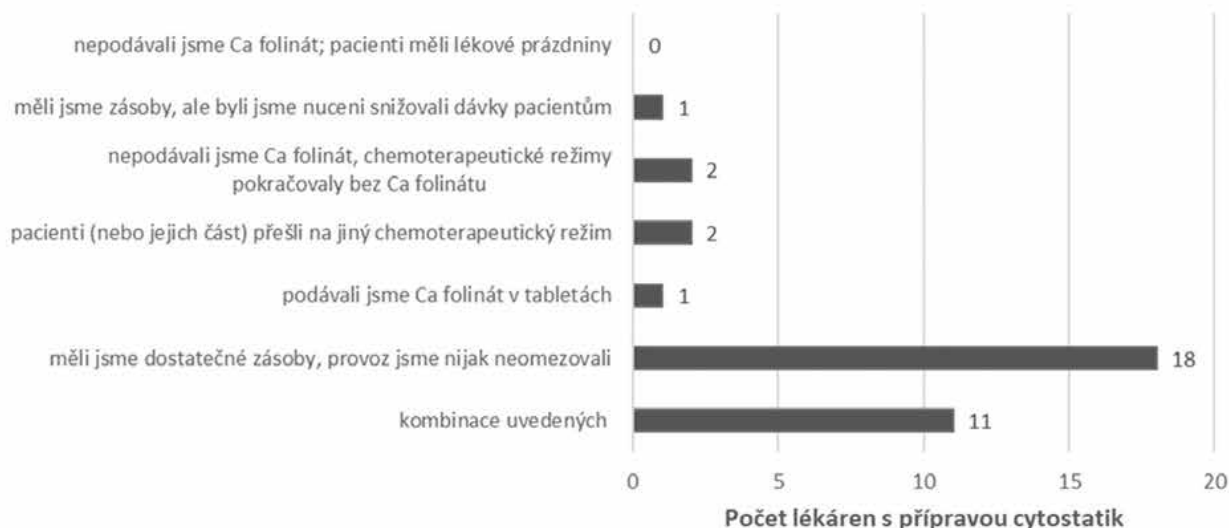
Jak naznačují výsledky systematické rešerše i výsledky dříve publikovaných review a metaanalýzy, snížení

dávky na 50 % a v některých studiích dokonce až na 5 % původních dávek zásadně neovlivní účinnost ani bezpečnost chemoterapeutických režimů minimálně v případě terapie kolorektálního karcinomu. Je tedy otázkou, nakolik je nutné i v době, kdy je leukovorin dostupný, trvat na dodržování dříve etablovaných a po léta nerevidovaných protokolů chemoterapeutických režimů. Leukovorin je u většiny chemoterapeutických režimů podáván v hmotnostním poměru 1 : 1 k 5-fluorouracilu; po snížení dávky klesá tento poměr až na 0,05. V případě účinnosti se ani v jednom případě neprokázal významný rozdíl v neprospěch snížení dávky; v případě bezpečnosti došlo v některých studiích^{12, 17)} k nárůstu G3-4 leukopenie a stomatitidy, naopak v některých případech došlo k procentuálnímu snížení G3-4 průjmu^{9, 12)}. Z doposud publikovaných studií se tedy jeví, že snížení dávky leukovorinu v poměru k 5-fluorouracilu na poměr 0,1 by mělo být bezpečné a s ohledem na množství aplikací snad i racionální. Konkrétní doporučení je však věcí širokého konsenzu odborníků na jednotlivých pracovištích po diskuzi a zvážení všech dostupných informací, možných rizik a technických záležitostí souvisejících s revizí chemoterapeutických režimů.

Druhým zjištěním vyplývajícím z dotazníkového šetření je, že většina oddělení přípravy cytostatik má racionální zásoby léčiv na několik týdnů a že krátkodobé výpadky v dodávkách dokáže vykrýt z vlastních zásob.

Nedostatek esenciálních léčiv a výpadky v dodavatelském řetězci omezují zásadním způsobem možnosti poskytování onkologické péče a vedou k oddalování chemoterapie a změnám léčby, popř. vynechání terapie. Samostatnou kapitolou je pak opožděné nabírání pacientů do klinických hodnocení a problémy těch již běžících, např. i z důvodu nedostupné podpůrné terapie dle protokolu. Nedostupnost léčiv také může přispívat k lékovým chybám a nežádoucím účinkům farmakoterapie. Je tedy na místě alespoň se pokusit se omezit ty výpadky v dodá-

V době výpadku Ca folinátu jsme v rámci naší nemocnice/oddělení:



Obr. 2. Přehled způsobů managementu nedostatku LV na odděleních přípravy cytostatik (N = 35)

ní, které omezit lze. Jsou to ty, které nastávají v důsledku jiných příčin, než je nedostatek vstupní suroviny, popř. závada v jakosti, alespoň do doby, než bude výroba léčiv vnímána i politiky jako strategicky důležité odvětví. Je však otázkou, zda již nastavené nebo chystané regulační mechanismy vedoucí k omezení redistribuce, popř. omezení dodávek stanovením limitů toto dokážou zabezpečit. Zejména v poslední době totiž dochází k těmto výpadkům v dodavatelském řetězci celosvětově, z důvodu nedostupnosti účinné látky vyráběné mimo Evropu, nejvíce v Asii, popř. z důvodu nedostatečných výrobních kapacit.

Publikace vznikla za podpory specifického vysokoškolského výzkumu MUNI/A/1342/2022), kterou poskytlo MŠMT v roce 2022.

Střet zájmů: žádný.

Literatura

1. **Kiss I.** Modrá kniha České onkologické společnosti. Brno: Masarykův onkologický ústav 2021; 303.
2. **UpToDate W, MA.** Leucovorin. Drug information. UpToDate, UpToDate, Waltham, MA., 2022 www.uptodate.com
3. **Kiss I.** Modrá kniha České onkologické společnosti. Brno: Masarykův onkologický ústav 2022; 33.
4. **NCCN.** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Colon Cancer 2022; 1–198.
5. **Argilés G., Tabernero J., Labianca R., Hochhauser D., Salazar R., Iveson T., Laurent-Puig P., Quirke P., Yoshino T., Taieb J.** Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2020; 31, 1291–1305.
6. **Hsu C., Chen C., Lin Y., Tam K.** Efficacy and safety of high-dose vs low-dose leucovorin in patients with colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis.* 2020; 22, 6–17.
7. **Ychou M., Fabbro-Peray, P. Perney, P., Marçais O., Gouze C., Ribard D., Bons-Rosset F., Heran B., Veyrac M., Blanc F.** A prospective randomized study comparing high- and low-dose leucovorin combined with same-dose 5-fluorouracil in advanced colorectal cancer. *Am. J. Clin. Oncol.* 1998; 21, 233–236.
8. **QUASAR Collaborative Group.** Comparison of fluorouracil with additional levamisole, higher-dose folinic acid, or both, as adjuvant chemotherapy for colorectal cancer: a randomised trial. *Lancet* 2000; 355, 1588–1596.
9. **Jäger E., Heike M., Bernhard H., Klein O., Bernhard G., Lautz D., Michaelis J., Meyer zum Büschenfelde K.H., Knuth, A.** Weekly high-dose leucovorin versus low-dose leucovorin combined with fluorouracil in advanced colorectal cancer: results of a randomized multicenter trial. Study Group for Palliative Treatment of Metastatic Colorectal Cancer Study Protocol 1. *J. Clin. Oncol.* 1996; 14, 2274–2279.
10. **Labianca R., Cascinu S., Frontini L., Barni S., Fiorenzini G., Comella G., Zaniboni A., Gottardi O., Arnoldi E., Oliani C.** High-versus low-dose leucovorin as a modulator of 5-fluorouracil in advanced colorectal cancer: A 'GISCAD' phase III study. *Ann. Oncol.* 1997; 8, 169–174.
11. **Shank B., Seung A., Kinsman K., Newman M., Donehower R., Burton B.** Effects of the leucovorin shortage: Pilot study investigating cost, efficacy, and toxicity comparison of low fixed-dose versus body surface area-adjusted leucovorin dosing in patients with resectable colon or metastatic colorectal cancer. *J. Oncol. Pharm. Pract.* 2017; 23, 163–172.
12. **Buroker T. R., O'Connell M. J., Wieand H. S., Krook J. E., Gerstner J. B., Mailliard J. A., Schaefer P. L., Levitt R., Kardinal C. G., Gesme D. H.** Randomized comparison of two schedules of fluorouracil and leucovorin in the treatment of advanced colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 1994; 12, 14–20.
13. **O'Connell M. J.** A phase III trial of 5-fluorouracil and leucovorin in the treatment of advanced colorectal cancer. A Mayo Clinic/North Central Cancer Treatment Group study. *Cancer* 1989; 63, 1026–1030.
14. **Poon M. A., O'Connell M. J., Moertel C. G., Wieand H. S., Cullinan S. A., Everson L. K., Krook J. E., Mailliard J. A., Laurie J. A., Tschetter L. K.** Biochemical modulation of fluorouracil with leucovorin: confirmatory evidence of improved therapeutic efficacy in advanced colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 1991; 9: 1967–1972.
15. **Petrelli N., Douglass H. O., Herrera L., Russell, D. Stabilein D. M., Bruckner H. W., Mayer R. J., Schinella R., Green M. D., Muggia F. M.** The modulation of fluorouracil with leucovorin in metastatic colorectal carcinoma: a prospective randomized phase III trial. *Gastrointestinal Tumor Study Group. J Clin. Oncol.* 1989; 7, 1419–1426.
16. **Reynolds J., Chamberland-Tremblay A., Herrington J.D., Munoz Maldonado Y., Wong L.** High- versus low-dose leucovorin in the modified FOLFOX6 regimen for first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J. Oncol. Pharm. Pract.* 2017; 23, 173–178.
17. **Maroun J. A., Cripps C., Goel R., Dahrouge S., Boisvert D.** Retrospective comparative analysis of 5FU + low-dose folinic acid vs. 5FU + high-dose folinic acid in the treatment of metastatic colorectal cancer. The Ottawa experience. *Am. J. Clin. Oncol.* 1997; 20, 387–392.
18. **Budai B., Nagy T., Láng I., Hitre E.** The use of high dose d,l-leucovorin in first-line bevacizumab+mFOLFIRI treatment of patients with metastatic colorectal cancer may enhance the antiangiogenic effect of bevacizumab. *Angiogenesis* 2013; 16, 113–121.
19. **Elkalla H. M. H. R., Zahi M. S., Eldamshety O.** Low-dose versus Standard-Dose Leucovorin in the Treatment of Colon Cancer: Mansoura University Clinical Experience in Facing the Problem of Leucovorin Shortage. *Res. Oncol.* 2019; 15, 15–19.