

Toxicita protinádorovej liečby

Simona Pavúková^{1,2}, Roman Králik¹, Juraj Payer¹, Ľuboš Drgoňa²

¹V. interná klinika LF UK a UNB, Nemocnica Ružinov, Bratislava

²Klinika onkohematológie LF UK, Národný onkologický ústav, Bratislava

Moderná protinádorová terapia, vrátane konvenčnej chemoterapie, cielenej biologickej liečby a imunoterapie, priniesla zásadný pokrok v prežívaní pacientov s hematologickými a onkologickými ochoreniami. Popri vysokej terapeutickú účinnosti však tieto modalitty predstavujú pre organizmus výraznú záťaž a sú spojené so širokým spektrom nežiaducich účinkov. Medzi najčastejšie a klinicky najvýznamnejšie komplikácie patri hematotoxicita, orgánová toxicita – najmä kardiotoxicita, pneumotoxicita a nefrotoxicita – a špecifické imunitne podmienené reakcie. Pochopenie mechanizmov vzniku týchto komplikácií, ich včasná diagnostika, efektívny manažment a sledovanie dlhodobých následkov u vyliečených pacientov sú kľúčové pre minimalizáciu morbidity a zachovanie kvality ich života počas liečby i po nej. Prezentovaný prehľad kladie dôraz na potreby internistu s cieľom poskytnúť praktickú orientáciu v danej problematike.

Kľúčové slová: kardiotoxicita, hematotoxicita, hematoolológia, interná medicína.

Hematology treatment toxicity

Modern anticancer therapy, including conventional chemotherapy, targeted biological treatment, and immunotherapy, has significantly improved survival rates for patients with hematological and oncological malignancies. However, despite their high therapeutic efficacy, these modalities impose a substantial burden on the organism and are associated with a wide spectrum of adverse effects. Among the most frequent and clinically significant complications are hematotoxicity, organ toxicities – particularly cardiotoxicity, pneumotoxicity, and nephrotoxicity – and specific immune-related adverse events. Understanding the underlying mechanisms of these complications, ensuring their early diagnosis, implementing effective management, and monitoring long-term late effects in survivors are crucial to minimizing morbidity and preserving quality of life both during and after treatment. This review is tailored for general internists, facilitating clinical orientation in this patient population.

Key words: cardiotoxicity, hematotoxicity, hematocology, internal medicine.

Úvod

Liečba hematologických malignít zaznamenala v posledných desaťročiach významný pokrok, čo viedlo k výraznému zlepšeniu prežívania pacientov (1). Napriek týmto úspechom zostáva toxicita protinádorovej liečby významným klinickým problémom, ktorý ovplyvňuje kvalitu života pacientov a môže limitovať intenzitu terapie (2, 3). Moderná hematoologická liečba zahŕňa širokú škálu terapeutických modalít – od konvenčnej chemoterapie cez cieleu liečbu až po imunoterapiu a bunkovú terapiu (1, 2). Každá z tejto modalitty je spojená so špecifickým profilom toxicity, ktorý si vyžaduje dôkladné poznanie a adekvátny manažment (1–3).

Tento prehľadový článok poskytuje komplexný pohľad na aktuálne poznatky o toxicite hematoologickej liečby so zameraním na hema-

tologické, kardiovaskulárne, pľúcne, renálne a iné orgánové toxicity, ako aj na špecifické toxicity spojené s novými terapeutickými modalitami, so špecifickým zreteľom na klinickú prax internistu.

Hematologická toxicita a chemoterapiu indukovaná myelosupresia

Hematologická toxicita predstavuje najčastejší a často dávku limitujúci nežiaduci účinok chemoterapie. Myelosupresia postihuje proliferujúce prekursor neutrofilov, trombocytov a erytrocytov v približne rovnakej miere, pričom neutropénia je zvyčajne najzávažnejšia a dávku limitujúca (3, 4).

Výskyt hematotoxicity počas chemoterapie je limitujúcim faktorom v prognóze liečby. Dôsledky priameho alebo nepriameho poškodenia

krvných buniek a ich prekursorov sú predvídateľné a potenciálne život ohrozujúce (5). Zahŕňajú hypoxiu, krvácanie a infekciu. Tieto účinky môžu byť subklinické a pomaly progresívne alebo akútne a fulminantné s dramatickými klinickými prejavmi (5). Hematotoxicita sa sleduje vo všetkých troch bunkových radoch: v červenom rade krvných buniek ako anémia (56 %), pri bielych krvinkách ako leukopénia (90 %) a u doštičiek ju nazývame trombocytopénia (48 %).

V tabuľke 1 ponúkame prehľad stupňov hematotoxicity podľa Svetovej zdravotníckej organizácie (WHO) upravený na medzinárodné jednotky SI (6). Výskyt hematotoxicity stúpa s vekom, pričom najvyššie percentá zastúpenia sledujeme u pacientov nad 65 rokov (7). Rozdiely sledujeme nielen naprieč vekovými skupinami, ale aj podľa pohlavia – ženské pohlavie je nepriaznivým faktorom vo všetkých troch líniách pre starších pacientov a u mladších pacientov pre leukocytopéniu a trombocytopéniu (6).

V rámci diferenciálnej diagnostiky cytopénií u pacientov po hematologologickej liečbe je potrebné vziať do úvahy aj zriedkavé, ale klinicky závažné stavy, ako je liekmi indukovaná trombotická mikroangiopatia (TMA) po chemoterapeutikách či iných preparátoch.

Febrilná neutropénia

Pre klinickú prax internistu je oveľa zásadnejšia definícia a manažment neutropénie než len samotnej leukopénie. Febrilná neutropénia (FN) predstavuje onkologickú urgenciu s významnou morbiditou, mortalitou (často presahujúcou 10 %) a predstavuje 20 – 30 % všetkých hospitalizácií po predchádzajúcej podanej protinádorovej liečbe. FN je definovaná ako jednorazový vzostup telesnej teploty na $> 38,3\text{ }^{\circ}\text{C}$ (alebo pretrvávajúca teplota $> 38,0\text{ }^{\circ}\text{C}$ počas 1 hodiny) za súčasnej prítomnosti absolútneho počtu neutrofilov (ANC) $< 0,5 \times 10^9/\text{l}$ (alebo pri očakávanom poklese pod túto hranicu v priebehu 48 hodín) (8).

Praktický postup pre internistu pri podozrení na FN:

- **Okamžitý odber hemokultúr:** Odber najmenej dvoch sád hemokultúr (z periférnej žily a z centrálného venózneho katétra, ak je prítomný) a iných indikovaných materiálov pred podaním antibiotík.
- **Okamžitá empirická i.v. antibiotická liečba:** Terapia širokospektrálnym antibiotikom (antipseudomonádový beta-laktám – napr.

piperacilín/tazobaktam alebo cefepim, prípadne karbapeném) musí byť podaná bezodkladne, optimálne do 1 hodiny od prvého kontaktu s pacientom.

- **Kombinácia a eskalácia:** Pri klinickej nestabilite sa pridáva aminoglykozid alebo vankomycín (pri podozrení na katérovú sepsu). Pri pretrvávajúci horúčkach bez klinického zlepšenia po 72 hodinách je nutná eskalácia liečby a zváženie empirickej antimykotickej liečby.
- **Zriedkavosť mikrobiologického záchytu:** Reálny patogén je identifikovaný len u 20 – 30 % pacientov. Negatívne kultivácie preto nie sú dôvodom na predčasné vysadenie antibiotickej liečby, ktorá musí pokračovať až do zotavenia kostnej drene ($\text{ANC} > 0,5 \times 10^9/\text{l}$).

Riziko febrilnej neutropénie závisí od typu chemoterapeutického režimu, pričom pacienti s rizikom $\geq 20\text{ %}$ by mali byť zvážení na profylaktické podávanie rastových faktorov (G-CSF) (9).

Anémia a trombocytopénia

Trombocytopénia je častá pri mnohých chemoterapeutických režimoch. Pacienti s počtom trombocytov $< 20 \times 10^9/\text{l}$ majú výrazne zvýšené riziko spontánneho krvácania, najmä ak majú anamnézu krvácania spojeného s touto hodnotou (6). Manažment zahŕňa transfúzie trombocytov a v prípade potreby úpravu dávky chemoterapie.

Chemoterapiou indukovaná anémia je ovplyvnená typom použitých látok, schémou podávania a intenzitou režimu. Únava je najčastejším symptómom anémie, ktorú udáva 80 – 100 % pacientov podstupujúcich chemoterapiu (6). Liečba zahŕňa transfúzie erytrocytov a v špecifických prípadoch erytropoézu stimulujúce látky (ESA) (8). Intravenózna liečba železom (i.v. feroterapia) je indikovaná výhradne v prípade overeného absolútneho alebo funkčného deficitu Fe (9).

Medzi najrizikovejšie chemoterapeutiká spojené so zvýšeným rizikom rozvoja myelosupresie patria alkylačné látky (cyklofosamid, prokarbazín, chlorambucil, melphalan, busulfán, karmustín, cisplatina, karboplatina), ale aj inhibitory topoizomerázy II (etopozid, mitoxantrón, doxorubicín) (4, 9, 10).

Tyrozínkinázové inhibítory (TKI) používané pri chronickej myeloidnej leukémii (CML) môžu spôsobiť hematologickú toxicitu, ktorá môže pretrvávať aj po prechode na alternatívny TKI. Podpora rastovými faktormi môže byť zvážená pri pretrvávajúcich cytopéniách (11). Protilátky konju-

Tab. 1. Stupne hematotoxicity podľa WHO

Parameter	Stupeň 0	Stupeň 1	Stupeň 2	Stupeň 3	Stupeň 4
Leukocyty ($\times 10^9/\text{l}$)	$\geq 4,0$	3,0 – 3,9	2,0 – 2,9	1,0 – 1,9	$< 1,0$
Hemoglobín (g/l)	≥ 110	95 – 109	80 – 94	65 – 79	< 65
Trombocyty ($\times 10^9/\text{l}$)	≥ 100	75 – 99	50 – 74	25 – 49	< 25

Tab. 2. Hematotoxicita podľa terapie

Typ toxicity	Chemoterapia	Cielená liečba	Imunoterapia	CAR-T bunky	Referencie
Neutropénia	Veľmi častá (dávково limitujúca)	Častá (TKI, ADC)	Menej častá	Častá (ICAHT)	(1–4)
Trombocytopénia	Častá	Častá (ADC)	Menej častá	Veľmi častá (ICAHT)	(1, 3–5)
Anémia	Častá	Menej častá	Menej častá (hemolytická)	Častá (ICAHT)	(1, 4–6)
Febrilná neutropénia	5 – 40 % (podľa režimu)	Variabilná	Zriedkavá	Častá	(2, 7)
Aplastická anémia	Zriedkavá	Zriedkavá	Zriedkavá	Zriedkavá	(1, 6)

gované s liečivom (ADC) sú významne spojené so zvýšeným výskytom hematotoxicity. Rôzne ADC majú odlišné hematotoxické profily, pričom brentuximab vedotin a sacituzumab govitecan sú častejšie spojené so závažnými výsledkami. Medián času do nástupu hematotoxicity bol najkratší pre sacituzumab govitecan (12 dní) a najdlhší pre trastuzumab deruxtecan (22 dní) (12).

Syndróm uvoľňovania cytokínov (CRS)

Syndróm uvoľňovania cytokínov (CRS) je závažná imunitná komplikácia charakterizovaná systémovou zápalovou odpoveďou vyvolanou suprafyziologickými hladinami cytokínov (najmä IL-6, TNF-, IFN-). Najčastejšie sa s ním stretávame pri liečbe CAR-T bunkami a pri bispecifických protilátkach (13). Napriek závažnosti tejto komplikácie (ktorá môže prebiehať s vysokými horúčkami, hypotenziou až multiorgánovým zlyhaním) sa jej liečba (zahŕňajúca tocilizumab, kortikosteroidy) realizuje výhradne na vysoko špecializovaných transplantčných a hematookologických centrách (13, 14). Internista sa s akútnym CRS v bežnej praxi nestretáva, no je dôležité vedieť o jeho existencii v osobnej anamnéze pacienta.

Kardiovaskulárna toxicita

Výskyt zaznamenávanej kardiotoxicity vysoko súvisí s typom podávanej liečby. Na jej určenie využívame sérové markery (T troponín, náatriuretický peptid – NT-proBNP, myoglobín) a zobrazovacie metódy (EKG a echokardiografické vyšetrenie, GLS – globálny pozdĺžny strain, prípadne MRI srdca). Za rizikové faktory súvisiace s rozvojom kardiotoxicity sú považované arteriálna hypertenzia, diabetes mellitus, fajčenie, predchádzajúce koronárne ochorenie, vyšší vek, ženské pohlavie a postmenopauzálny stav (15).

Kardiotoxicitu hodnotíme podľa najnovších ESC odporúčaní pre kardiotoxicitu z roku 2022 (CTRDC) v dvoch základných rovinách – ako symptomatickú a asymptomatickú, pričom v každej hodnotíme stupeň závažnosti (Tab. 3).

S ohľadom na čas od podania liečby sa rozlišujú dve fázy toxicity – akútna a chronická. Akútna kardiotoxicita sa manifestuje v úvode liečby,

najčastejšie prejavmi poruchy rytmu, myokarditídou alebo zníženou kontraktilitou. Pri antracyklínoch (daunorubicín, doxorubicín, idarubicín, epirubicín) predstavuje kardiomyopatia dominantné riziko a postihuje približne 11 % pacientov (15–17). Hoci sú definované limitné kumulatívne dávky, k poškodeniu môže dôjsť aj pri nižšej celkovej expozícii. V prípade cyklofosfamidu predstavuje akútna kardiomyopatia taktiež riziko pri vysokodávkovaných režimoch (17).

Ibrutinib, fibrilácia predsiení a krvácanie

Pri terapii ibrutinibom (a inými BTK inhibítormi) dochádza k rozvoju fibrilácie predsiení (FiP) u 6 – 16 % liečených pacientov (18, 19, 20). Pre prax internistu sú kľúčové tieto fakty:

- **FiP nie je prekážkou nasadenia** ani dôvodom na trvalé vysadenie ibrutinibu. Liečba arytmie (kontrola frekvencie a antikoagulácia) sa riadi bežnými kardiologickými postupmi (20).
- **Zvýšené riziko krvácania:** Inhibítory BTK blokujú signálne dráhy v trombocytoch, čím predlžujú čas krvácania. Ak pacient s FiP spĺňa kritériá pre antikoagulačnú terapiu, vyžaduje to prísne individuálny prístup. Preferujú sa DOACs pred warfarínom a je nutné starostlivo monitorovať koagulačné parametre a klinické prejavy krvácania (20). Pri plánovaných chirurgických výkonoch sa vyžaduje dočasné prerušenie liečby.

Chronická kardiotoxicita vzniká najčastejšie po 12 mesiacoch a súvisí s predčasným rozvojom ischemickej choroby srdca či arteriálnej hypertenzie (napr. u pacientov liečených platinovými derivátmi alebo TKI) (21, 22).

Pľúcna toxicita

Poškodenie pľúc sa vyskytuje v 3 – 5 % prípadov podania protinádorovej liečby, pričom najčastejšími príčinnými činiteľmi sú bleomycín, busulfán, metotrexát a checkpoint inhibítory (23). Patofyziologicky sa uplatňuje priama cytotoxicita, oxidačné poškodenie a následný rozvoj zápalu s progresiou do fibrózy (24). Klinicky dochádza k postupnému

Tab. 3. Kritériá kardiotoxicity podľa ESC (2022)

Typ	Závažnosť	Kritériá
Symptomatická	Veľmi ťažká	Inotropná liečba, mechanická podpora obehu alebo zvažovanie transplantácie.
Symptomatická	Ťažká	Hospitalizácia pre srdcové zlyhanie.
Symptomatická	Stredná	Ambulantná intenzifikácia diuretickej alebo inej liečby.
Symptomatická	Mierna	Mierne symptómy bez potreby intenzifikácie liečby.
Asymptomatická	Ťažká	Nový pokles EF LK < 40 %.
Asymptomatická	Stredná	Pokles EF LK ≥ 10 % na 40 – 49 % ALEBO pokles < 10 % na 40 – 49 % + GLS > 15 % alebo biomarkery.
Asymptomatická	Mierna	EF LK ≥ 50 % + GLS > 15 % a/alebo biomarkery.

Vysvetlivky: EF LK = ejekčná frakcia ľavej komory, GLS = globálny pozdĺžny strain (global longitudinal strain), biomarkery = troponín, NT-proBNP

Tab. 4. Prehľad vybraných kardiotoxických účinkov liečby

Liečba	Typ kardiotoxicity	Incidencia	Rizikové faktory	Referencie
Antracyklíny	Kardiomyopatia, srdcové zlyhanie	5 – 32 % (dávково závislá)	Kumulatívna dávka, vek, preexistujúce KV ochorenie	(15–17)
Ibrutinib	Fibrilácia predsiení, arteriálna hypertenzia	6 – 16 %	Vek, preexistujúce KV ochorenie, hypertenzia	(18, 19, 20)
TKI (nilotinib, ponatinib)	Arteriálne a vaskulárne príhody	20 – 30 % (ponatinib)	Preexistujúce kardiovaskulárne riziká	(17, 18, 21)

rozvoju dyspnoe, pridáva sa kašeľ, subfebrilita a úbytok hmotnosti. Funkčným vyšetrením býva najčastejšie zisťovaná reštrikčná ventilačná porucha a najmä zníženie difúznej pľúcnej kapacity (DLCO) (25). Na RTG/HRCT hrudníka nachádzame bilaterálne intersticiálne infiltráty až obraz mliečneho skla. Pri bleomycíne je známa kumulatívna dávka > **400 jednotiek**. Pneumonitída vyvolaná checkpoint inhibítormi (anti-PD-1/anti-CTLA-4) môže byť rýchlo progresívna a patrí k závažným komplikáciám tejto liečby (26, 27). Chronické postihnutie sa manifestuje pľúcnou fibrózou s ireverzibilnými zmenami a je typické po bleomycíne, busulfáne, cyklofosfamide a metotrexáte (28, 29).

Renálna toxicita

Sledovanie obličkových funkcií u pacientov po liečbe spočíva v sledovaní urey, kreatinínu, eGFR, elektrolytov a diurézy. Akútne renálne poškodenie (AKI) je v 18 – 27 % priamo spôsobené nefrotoxickými liečivami (30). Najčastejšou formou je akútna intersticiálna nefritída (AIN), pozorovaná v 80 – 90 % prípadov (typická najmä po checkpoint inhibítormi).

Kľúčové nefrotoxíny a prevencia

Za cytostatiká s najväčším nefrotoxickým potenciálom sa považujú cisplatina a metotrexát.

- **Cisplatina:** Nefrotoxicita je prítomná až u 33 % pacientov a prejavuje sa poklesom GFR a tubulárnym poškodením so stratami magnézia a draslíka (31). Neexistuje žiadna plne účinná prevencia toxicity cisplatiny. Jedinou overenou ochrannou stratégiou je podávanie intenzívnej izotonicko-hydratácie pred a po podaní preparátu (32).
- **Metotrexát (HD-MTX):** Vyskytuje sa u 9 % pacientov. Mimoriadne dôležité sú liekové interakcie s ko-trimoxazolom, nesteroidnými antiflogistikami (NSAID) a inhibítormi protónovej pumpy (PPI). Tieto bežne používané preparáty kompetitívne blokujú renálne vylučovanie metotrexátu, dramaticky zvyšujú jeho plazmatické koncentrácie a vedú k fatálnemu zlyhaniu obličiek. Prevencia zahŕňa agresívnu hyperhydratáciu, alkalizáciu moču a podávanie leukovorínu (33).

Endokrinné a metabolické komplikácie

Endokrinná toxicita má zvyčajne oneskorený nástup a vyžaduje dlhodobé sledovanie (34). Patrí sem hypothyreóza (častá u 29 % pacientov po ožiarení krku pri Hodgkinovom lymfóme), ako aj rozvoj uzlin štítnej žľazy (u 51 % exponovaných, z ktorých 30 % býva malígnych) (34, 35). U takmer 65 % pacientov liečených protokolmi s vysokými dávkami glukokortikoidov dochádza k rozvoju steroidného diabetu mellitus (36). Alkylačné látky (najmä cyklofosamid) a celotelové ožiarenie (TBI) sú spojené s vysokým rizikom gonádálnej dysfunkcie a sterility. U všetkých pacientov vo fertilnom veku je nevyhnutné pred začatím liečby konzultovať a zabezpečiť metódy zachovania plodnosti (kryokonzervácia spermií, oocytov) (37, 38).

Hepatotoxicita

Hepatotoxicitu definujeme zvýšením alanínaminotransferázy (ALT), aspartátaminotransferázy (AST) alebo celkového bilirubínu (39).

Diferenciácia liečby hepatotoxicity

V klinickej praxi je kľúčové odlíšiť imunitne podmienenú hepatitídu od priameho toxického poškodenia:

Imunitne podmienené hepatitídy po checkpoint inhibítormi (CPI) alebo po TKI sa liečia imunosupresiou – kortikosteroidmi (prednizolón 1 – 2 mg/kg, pri refraktérnosti mofetil-mykofenolát) (14).

Bežná hepatotoxicita po klasickej chemoterapii sa imunosupresíami nelieči. Manažuje sa dočasným prerušením terapie, podpornými hepatoprotektívami a monitorovaním pečeneých testov do spontánnej úpravy hodnôt (39).

Povinný skrining vírusových hepatitíd

Pred začatím protinádorovej, no najmä imunoterapeutickej liečby (napr. rituximab) je absolútne indikované kompletné vyšetrenie na HBV (HBsAg, anti-HBc), HCV a HIV. Imunosupresívna terapia môže vyvolať reaktiváciu latentnej HBV infekcie s následným fulminantným zlyhaním pečene, čomu je potrebné predchádzať preemptívnym podávaním antivirov (2, 14).

K závažným vaskulárnym komplikáciám pečene patrí syndróm sínusoidálnej obštrukcie (SOS/VOD), ktorý vzniká najčastejšie po HSCT alebo po podaní inotuzumabu ozogamicínu. Prejavuje sa hepatomegáliou, ascitom a rýchlym nárastom hmotnosti, pričom v liečbe sa využíva defibrotid (15).

Prevencia a podporná starostlivosť

Prevencia a podporná liečba umožňujú predchádzať poškodeniu zdravých tkanív. Pri kardioprotekcii sa využíva dexrazoxán alebo liposomálne formy antracyklínov (15). Pri myeloprotekcii a riziku febrilnej neutropénie nad 20 % sa profylakticky podáva G-CSF (rastové faktory) (4, 9). Podporná liečba anémie zahŕňa transfúzie a i.v. feroterapiu (výhradne pri dokázanom deficite Fe) (8, 9). Chemoterapiou indukovaná periférna neuropatia (CIPN) vyžaduje pravidelné klinické sledovanie a včasné znížovanie dávok neurotoxických látok, nakoľko účinná farmakologická prevencia neexistuje (13).

Záver

Toxicita hematoonkologickej liečby je komplexným a multiorgánovým problémom, ktorý vyžaduje úzku spoluprácu hematoonkológa s lekármi v odbore interná medicína. Dôkladné poznanie nežiaducich účinkov, včasný skrining pred liečbou (vrátane vyšetrenia vírusových hepatitíd) a ostražitosť pri nejasných symptómoch sú kľúčové pre úspešné zvládnutie liečby a minimalizáciu dlhodobých následkov u pacientov prežívajúcich po hematoonkologickej terapii.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Ne. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATÚRA

1. O'Connell K, Bhimani J, et al. Evaluation of methods to identify chemotherapy-related hematologic toxicities in real-world settings. *Int J Cancer*. 2026; 158(6):1481–1488.
2. Bodensteiner DC, Doolittle GC. Adverse haematological complications of anticancer drugs: Clinical presentation, management and avoidance. *Drug Saf*. 1993; 8(3):213–224.
3. Wagle NS, Nogueira L, Devasia TP, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2025. *CA Cancer J Clin*. 2025; 75(4):308–340.
4. Crawford J, Dale DC, Lyman GH. Chemotherapy-induced neutropenia: risks, consequences, and new directions for its management. *Cancer*. 2004; 100(2):228–237.
5. Smith MT, McHale CM. Toxic Responses of the Blood. In: Klaassen CD, ed. Casarett & Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons. 9th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2019.
6. Ziepert M, Schmits R, Trümper L, et al. Prognostic factors for hematotoxicity of chemotherapy in aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol*. 2008; 19(4):752–762.
7. Borchmann P. Early intensification treatment approach in advanced-stage Hodgkin lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2014; 28(1):65–74.
8. Gilreath JA, Rodgers GM. How I treat cancer-associated anemia. *Blood*. 2020; 136(7):801–813.
9. Crawford J, Rodgers GM. Treatment strategies for myeloid growth factors and intravenous iron: when, what, and how? *J Natl Compr Canc Netw*. 2014; 12(5 Suppl):821–824.
10. Kuhn JG. Chemotherapy-associated hematopoietic toxicity. *Am J Health Syst Pharm*. 2002; 59(15 Suppl 4):S4–S7.
11. National Comprehensive Cancer Network. Chronic Myeloid Leukemia [Internet]. 2025.
12. Rao M, Wu L, Chen H, et al. Hematological toxicity of anti-tumor antibody-drug conjugates: A retrospective pharmacovigilance study using the FDA adverse event reporting system. *PLoS One*. 2025; 20(10):e0334513.
13. National Comprehensive Cancer Network. Management of CAR T-Cell and Lymphocyte Engager-Related Toxicities [Internet]. 2025.
14. Schneider BJ, Naidoo J, Santomaso BD, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: ASCO guideline update. *J Clin Oncol*. 2021; 39(36):4073–4126.
15. Albin A, Pennesi G, Donatelli F, et al. Cardiotoxicity of anticancer drugs: the need for cardio-oncology and cardio-oncological prevention. *J Natl Cancer Inst*. 2010; 102(1):14–25.
16. Bloom MW, Hartley D, Gogas T, et al. Cancer therapy-related cardiac dysfunction and heart failure: Part 1: Definitions, pathophysiology, risk factors, and imaging. *Circ Heart Fail*. 2016; 9(1):e002661.
17. Beavers CJ, Rodgers JE, Bagnola AJ, et al. Cardio-oncology drug interactions: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2022; 145(17):e811–e838.
18. Thavendiranathan P, Poulin F, Lim KD, et al. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: A systematic review. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63(25):2751–2768.
19. Armenian SH, et al. Cardiovascular risk factors in hematopoietic cell transplantation survivors: role in development of subsequent cardiovascular disease. *Blood*. 2012; 120(23):4505–4512.
20. Panovská A, Arpáš T, Šimkovič M, et al. Prevence a léčba kardiovaskulárních a krvácivých komplikací u nemocných s chronickou lymfocytární leukemií léčených inhibitory Brutonovy kinázy. *Transfuzie Hematol Dnes*. 2023; 29(3):177–184.
21. Hayek SS, Zaha VG, Bogle C, et al. Cardiovascular management of patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: From pretransplantation to survivorship: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2024; 149(12):e937–e969.
22. Lenneman CG, Sawyer DB. Cardio-oncology: An update on cardiotoxicity of cancer-related treatment. *Circ Res*. 2016; 118(6):1008–1020.
23. Conte P, Ascierto PA, Patelli G, et al. Drug-induced interstitial lung disease during cancer therapies: expert opinion on diagnosis and treatment. *ESMO Open*. 2022; 7(2):100404.
24. Bržinec P. Pneumotoxická molekulární cílených protinádorových léčiv. *Onkolog*. 2013; 8(1):33–38.
25. Skříčková J. Nežádoucí účinky protinádorové léčby. In: XXXVIII. brněnské onkologické dny a XXVIII. konference pro nelékařské zdravotnické pracovníky: sborník abstrakt. Brno: Masarykův onkologický ústav; 2014.
26. Chhabra N, Kennedy J. A Review of Cancer Immunotherapy Toxicity: Immune Checkpoint Inhibitors. *J Med Toxicol*. 2021; 17(4):411–424.
27. Seidel JA, Otsuka A, Kabashima K. Anti-PD-1 and Anti-CTLA-4 Therapies in Cancer: Mechanisms of Action, Efficacy, and Limitations. *Front Oncol*. 2018; 8:86.
28. Fyfe AJ, McKay P. Toxicities associated with bleomycin. *J R Coll Physicians Edinb*. 2010; 40(3):213–215.
29. Camus P, Costabel U. Drug-induced respiratory disease in patients with hematological diseases. *Semin Respir Crit Care Med*. 2005; 26(5):458–481.
30. Valentin, et al. Combination therapy with immune checkpoint inhibitors and acute kidney injury. *Acta Oncol*. 2023; 62(2):121–125.
31. Pabla N, Dong Z. Cisplatin nephrotoxicity: mechanisms and renoprotective strategies. *Kidney Int*. 2008; 73(9):994–1007.
32. Crona D, et al. A systematic review of strategies to prevent cisplatin-induced nephrotoxicity. *Oncologist*. 2017; 22(5):609–619.
33. Bielack S, et al. A Delphi study to determine the epidemiology and clinical management of patients treated with HDMTX who develop methotrexate delayed elimination in France, Germany, Italy, and the UK. *Health Sci Rep*. 2024; 7(1):e1749.
34. Lee SL, Nguyen QN, Ho C, et al. The Late Effects of Hematopoietic Stem Cell Transplants in Pediatric Patients: A 25-Year Review. *J Clin Endocrinol Metab*. 2025; 110.
35. Khodadoust MS, Olsson N, Wagar LE, et al. Antigen presentation profiling reveals recognition of lymphoma immunoglobulin neoantigens. *Nature*. 2017; 543(7647):723–727.
36. Ribrag V, Avigan DE, Green DJ, et al. Phase 1 b trial of pembrolizumab monotherapy for relapsed/refractory multiple myeloma: KEYNOTE-013. *Br J Haematol*. 2019; 186(3):e41–e44.
37. Shapiro CL. Cancer Survivorship. *N Engl J Med*. 2018; 379.
38. Copelan EA. Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. *N Engl J Med*. 2006; 354.
39. Floyd J, et al. Hepatotoxicity of chemotherapy. *Semin Oncol*. 2006; 33(1):50–67.