

# Neurologické komplikace nádorové imunoterapie

**prof. MUDr. Ivana Štětkařová, CSc., MHA**

Neurologická klinika 3. LF UK a FNKV, Praha

V léčbě nádorových onemocnění se objevují stále účinnější léčebné strategie, které však s sebou přinášejí i nové nežádoucí účinky. Průlomem je použití imuno-onkologické léčby, kam patří léčba inhibitory kontrolních bodů. Bohužel s touto léčbou se pojí řada imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků, které také mohou postihnout nervový systém. Nejčastěji se objevuje myasthenie, Guillainův-Barrého syndrom, neuropatie, aseptická meningitida, mononeuritis multiplex, encefalitida a transversální myelitida. Dalšími léčivy, která potenciálně mohou vést k poškození nervového systému, jsou inhibitory BRAF a MEK, jež se například používají v léčbě metastazujícího melanomu.

Znalost těchto imunitně podmíněných nežádoucích účinků je nutná pro rychlou diagnostiku a léčbu. Nutností je okamžité vysazení protinádorové léčby, podání vysokých dávek kortikosteroidů, intravenózních imunoglobulinů nebo výměnné plazmaferézy.

**Klíčová slova:** inhibitory kontrolních bodů, checkpoint inhibitors, maligní melanom, BRAF a MEK inhibitory, neurotoxicita, polyneuropatie.

## Neurological complications of cancer immunotherapy

More effective treatment strategies have been appearing in the treatment of cancer, but they also bring new unpleasant side effects with them. A breakthrough is the use of immuno-oncology therapy, which includes checkpoint inhibitors. Unfortunately, this treatment relates to number of immune-mediated adverse effects, which may affect also the nervous system. Myasthenia gravis, Guillain-Barré syndrome, neuropathy, aseptic meningitis, mononeuritis multiplex, encephalitis and transverse myelitis are the most common neurotoxic side effects. Other drugs that can lead to damage to the nervous system are BRAF and MEK inhibitors, for example used in the treatment of metastatic melanoma.

Knowledge of these immune-related side effects is necessary for prompt diagnosis and treatment. Immediate discontinuation of oncology therapy, administration of high doses of corticosteroids, intravenous immunoglobulins or exchange plasmapheresis is recommended.

**Key words:** checkpoint inhibitors, malignant melanoma, BRAF a MEK inhibitors, neurotoxicity, polyneuropathy.

V České republice jsou nádorová onemocnění druhou nejčastější příčinou úmrtnosti. Více než půl milionu osob s nádorovým onemocněním žije. Klasická nádorová léčba spočívá v chirurgickém odstranění nádoru, radioterapii a farmakologické protinádorové terapii. Vývoj nových léků v onkologii pokračuje rychlým tempem, což je dáno například stále se rozšiřujícími znalostmi molekulárně-genetického pozadí nádorů (Polívka et al., 2021). Nové efektivní terapie jsou předmětem dalšího výzkumu a jsou

podávány v rámci klinických studií, ale velmi rychle se dostávají do běžné klinické praxe. Tyto léčebné strategie se zaměřují na inhibici telomeráz, imunoterapii, cílenou léčbu, genovou terapii a nové technologie doručení léků přímo do nádoru.

Imunoterapeutické strategie cílí na vývoj protinádorových vakcín, léčbu onkolytickými viry, adoptivní T buněčnou terapii. Používají se také léčiva, která ovlivňují kontrolní body imunitní reakce (immune checkpoint inhibitors – ICI) (Li et al., 2019; Büchler, 2019; Suchý,

2019), nebo léky, které působí na mutovanou BRAF kinázu a MEK kinázu (Důra, 2021). BRAF je lidský gen, který kóduje protein s názvem B-Raf (serin/threonin proteinkináza B-Raf). MEK je mitogenně aktivovaná proteinová kináza.

## Inhibitory kontrolních bodů (ICI)

Průlomem v léčbě zejména maligního melanomu se stalo použití nových terapeutických strategií s využitím imuno-onkologické léčby, mezi něž patří léčba



prof. MUDr. Ivana Štětkařová, CSc., MHA  
Neurologická klinika 3. LF UK a FNKV, Praha  
[ivana.stetkarova@fnkv.cz](mailto:ivana.stetkarova@fnkv.cz)

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2023;24(5):354-358

Článek přijat redakcí: 8. 3. 2023

Článek přijat k publikaci: 20. 4. 2023

inhibitory kontrolních bodů (Li et al., 2019). Kontrolní body jsou molekuly, které se za fyziologických okolností uplatňují v normální imunologické odpovědi v prevenci vzniku autoimunitních onemocnění. V roce 2011 byla registrována protilátka proti CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte associated protein 4) ipilimumab pro terapii maligního melanomu. V dalších letech se do centra zájmu dostaly i protilátky proti receptoru programované buněčné smrti PD-1 (programmed death 1) a proti jeho ligandu PD-L1 (Haanen et Robert, 2015). Monoklonální protilátky pembrolizumab a nivolumab jsou ICI, které blokují PD-1. Léčiva ze skupiny ICI jsou v současné době používána a schválena pro léčbu pokročilých forem melanomu, nemalobuněčných a malobuněčných karcinomů plic, karcinomu ledviny, Hodgkinova lymfomu, uroteliálního karcinomu a dalších onemocnění.

## Nežádoucí účinky ICI

Při užívání ICI dochází k aktivaci imunitního systému, a tím ke stimulaci protinádorové aktivity. Mohou se však oslabit mechanismy, které brání rozvoji imunitní reakce namířené proti vlastním antigenům (tzv. toxicita ICI). Proto tato léčiva vyvolávají celou řadu imunitně zprostředkovaných nežádoucích účinků (Li et al., 2019). Uvažuje se o několika možných mechanismech jejich vzniku (Dalakas, 2018). Může jít například o zvýšenou buněčnou aktivitu T lymfocytů, které jsou zaměřené proti antigenům na nádorových i zdravých buňkách. Další možností je zvýšení hladin autoprotilátek a zvýšená exprese prozánětlivých cytokinů. Uplatnit se může také vliv komplementu se vznikem zánětu při vazbě CTLA-4 inhibitoru na receptory CTLA-4 exprimované na zdravé tkáni (Postow et al., 2018).

Toxicita se liší při podávání CTLA-4 inhibitorů a PD-1/PD-L1 inhibitorů. Nejvyšší je v případě kombinované léčby (Darnell et al., 2020). Autoimunitní nežádoucí účinky při léčbě anti-CTLA-4 vznikají dříve, jsou častější a závažnější ve srovnání s léčbou anti-PD-1 a anti-PD-L1. Nežádoucí účinky se objevují relativně brzy, nejčastěji během prvních třech měsíců po nasazení léčby. Mohou se objevit i po šesti měsících po skončení terapie

(Johnson et al., 2018). V současnosti je snahou nalézt také vhodné prediktivní biomarkery (Gibney et al., 2016).

Nejčastěji se projeví nežádoucí účinky ICI kožními obtížemi (exantém, pruritus), postižením trávicího traktu (průjem, kolitida) a endokrinního systému (hypofyzitida, hypotyreóza, hypopituitarismus, insuficience nadledvin), hepatotoxicitou (elepace transamináz, hepatitida) a postižením dýchacího traktu (pneumonitida).

## Neurotoxická ICI

Neurotoxické projevy léčby ICI jsou naštěstí velmi vzácné (< 1 %). Pojí se s nimi často endokrinní a revmatologické nežádoucí účinky (Haugh et al., 2020). Neurotoxické projevy ICI jsou důvodem k okamžitému ukončení imunoterapie. Lehké nespecifické neurologické klinické příznaky (vertigo, cefalea, parestezie) se vyskytují až v 10 %, závažnější manifestace s poruchou nervového systému ve 2,5–3 %.

K neurologickým nežádoucím účinkům ICI patří myastenien, Guillainův-Barrého syndrom (GBS), neuropatie (anti-GM u GBS/CIDP, anti-HU, anti-CV2/CRMP5, anti-MAG), aseptická meningitida, mononeuritis multiplex, encefalitida (anti-NMDA, anti-HU) a transverzální myelitida (LETM, longitudinally extensive transverse myelitis), vzácné LEMS (Lambertův-Eatonův myastenický syndrom) a myopatie (dermatomyozitida, nekrotizující autoimunitní myozitida (Dalakas, 2018). Pacienti, kteří jsou léčeni ICI, jsou také ohroženi výskytem oportunních infekcí (tuberkulóza, infekční hepatitidy, herpetické infekce viry HSV1,2, VZV, EBV, CMV, HHV6 aj.).

V současném systematickém přehledu jsou zahrnuty všechny případy, které popisují neurologické imunitní nežádoucí účinky spojené s použitím ICI (celkem 255 případů) (Khan et al., 2022). V tomto souboru byla většina pacientů starších 50 let. Vyskytovaly se u nich poruchy periferního nervového systému (83 %), nejčastěji myastenien a neuropatie. Nejvíce případů vzniklo po podání prvních pěti dávek ICI. Většina pacientů se následně klinicky zlepšila, ale 24 % případů bylo fatálních. Mortalita byla nejvyšší u pacientů s myastenii a myozitidou.

V jedné studii (Mikami et al., 2021) bylo ze souboru 50 406 nemocných léčených ICI nalezeno 3 619 (7,2 %) neurologických komplikací, z toho 1 985 s anti-PD-1, 372 s anti-PD-L1,

366 s anti-CTLA-4 a 896 s kombinací ICI. Vyskytovala se zejména myastenien, encefalitidy/myelitidy, meningitidy, Guillainův-Barrého syndrom, vaskulitidy a neuropatie. Riziko neurologických nežádoucích účinků spojených s kombinovanou terapií ICI bylo vyšší než u monoterapie ICI, často s projevy hypofyzitidy/hypopituitarismu. Pacienti ve vyšším věku, s melanomem nebo nemalobuněčným karcinomem plic a na duální terapii ICI mají vyšší riziko fatálních neurologických nežádoucích účinků.

Z Vigibase, farmakovigilanční databáze Světové zdravotnické organizace, bylo analyzováno hlášení neurologických nežádoucích účinků u pacientů užívajících ICI (Johnson et al., 2019). V celé databázi bylo hlášeno 18 518 994 nežádoucích příhod, včetně 48 653 s ICI. Léčba ICI byla spojena s vyšším výskytem myastenien (0,47 % hlášení ICI vs. 0,04 % v celé databázi), encefalitidy (0,51 vs. 0,01 %), periferní neuropatie (1,16 vs. 0,67 %) a meningitidy (0,15 vs. 0,06 %). Myastenien a encefalitidy byly spojeny s anti-PD-1, další neurologické nežádoucí příhody byly spojeny s léčbou anti-CTLA-4. Myastenien byla charakterizována vysokou úmrtností (~ 20 %), časným nástupem (medián 29 dnů) a častou souběžnou myokarditidou a myozitidou. U dalších neurologických nežádoucích účinků byla zjištěna nižší úmrtnost (6–12 %), pozdější nástup (medián 61–80 dnů) a tyto nežádoucí účinky se nepřekrývaly.

## Doporučení a léčba

Vzhledem k závažnosti toxických nežádoucích účinků ICI byla vytvořena podrobná doporučení pro diagnostiku a léčbu nežádoucích účinků checkpoint inhibitorů PD-1 a PD-L1 (Brahmer et al., 2018). Dělí se podle závažnosti do čtyř stupňů. Každému danému nežádoucímu účinku je přiřazen určitý léčebný postup. U závažných nežádoucích účinků je doporučeno okamžité přerušení léčby ICI, podat vysoké dávky kortikosteroidů, případně intravenózní imunoglobuliny v dávce 2 g/kg nebo zvolit výměnnou plazmaferézu.

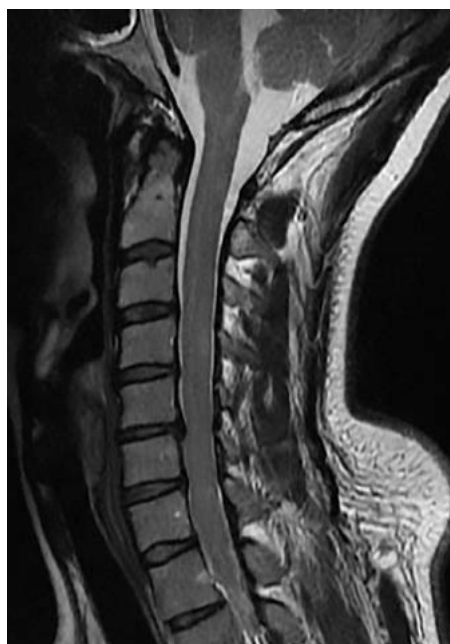
## Kazuistika 1

Uvádíme zde případ 42leté pacientky, u které byl prokázán diseminovaný maligní melanom, pro což jí byl podán nivolumab

**Obr. 1.** Vstupní magnetická rezonance krční páteře s rozsáhlou hyperintenzní signálovou změnou na T2 vážených snímcích v celé krční intumescenci, svědčící pro myelitidu (LETM)



**Obr. 2.** Kontrolní magnetická rezonance krční páteře po 2 týdnech, kde je patrný ústup zánětlivých změn v krční intumescenci (T2 vážené snímky)



**Obr. 3.** Kontrolní magnetická rezonance krční páteře po 2,5 měsících s normalizací míšních struktur v oblasti krční intumescence (T2 vážené snímky)



(Opdivo, v dávce 1 mg/kg). Po roce léčby jí byl přidán do kombinace ipilimumab (Yervoy, v dávce 3 mg/kg). Po čtyřech kombinovaných dávkách se objevilo rozmazané vidění, únava, pocit „bolestivé obruče“ na hrudi a mírná bolest v šíji s projekcí do malíků. V objektivním neurologickém nálezu jsme vstupně našli pouze blok krční páteře a zvýšené šlachové okosticové reflexy na horních i dolních končetinách. Provedli jsme vyšetření mozku a krční páteře magnetickou rezonancí. Na mozku jsme našli velmi diskrétní postižení bílé hmoty periventrikulárně při frontálním rohu vlevo. Na míše byl překvapivý nálezu dlouhé myelitidy po Th10, s maximem v oblasti krční intumescence, charakteru LETM (Obr. 1). Kombinovanou léčbu ICI jsme okamžitě vysadili. Klinické obtíže pacientky byly naštěstí velmi malé a byly v diskrepanci s rozsáhlým radiologickým nálezem. Doplnili jsme vyšetření mozkomíšního moku s nálezem cytoproteinové asociace (celková bílkovina – CB 1,45 g/l, elementy – lymfocyty a monocyty 168/μl). Oligoklonální protilátky, protilátky proti AQP4 a anti-MOG byly negativní. Nalezli jsme PCR HHV6 s pozitivitou v signifikantní kvantitě. U pacientky byla negativní integrace DNA HHV6 v genomu (provedeno ze vzorku nehtu). HSV a VZV bylo negativní.

Na základě těchto nálezů jsme stav uzavřeli jako oportunní infekci HHV 6 a imunitně zprostředkovanou meningoencefalomyelitidu u nemocné léčené kombinovanými ICI. Za hospitalizace jsme podali vysoké dávky gancikloviru intravenózně (5 mg/kg po 12 hodinách), s dobrou klinickou i morfoloickou odezvou obtíží (Obr. 2). V kontrolním likvorologickém odběru byl příznivý nálezu s poklesem CB a buněk, PCR HHV 6 bylo negativní.

Po skončení antivirové terapie jsme dále podali perorální prednisolon v dávce 1 mg/kg váhy (70 mg) s postupným snižováním na dávku 20 mg denně. Klinický obraz se ještě dále výrazně zlepšil, zcela odezněly parestezie na hrudi a v končetinách. Po 2,5 měsících jsme prokázali výrazný ústup ložiskových změn na magnetické rezonanci (Obr. 3).

### BRAF a MEK inhibitory

Další slibnou cílenou léčebnou možností, která v současné době patří k moderní léčbě metastazujícího melanomu, je využití inhibitorů mutované BRAF kinázy (BRAF inhibitory) a inhibitorů MEK kinázy (MEK inhibitory). K BRAF inhibitorům patří vemurafenib, dabrafenib, encorafenib. Skupinu MEK inhibitorů tvoří kobimetinib, trametinib, binimetinib. Zhruba polovina kožních

melanomů má somatickou aktivační mutaci genu pro kinázu BRAF, jejíž blokáda BRAF inhibitory vede k rychlé regresi nádorové masy. Bohužel během několika měsíců se objevuje rezistence a dochází k další progresi nádoru. Proto se k léčbě přidávají MEK inhibitory, a tím je signální kaskáda Ras-Raf-MEK-ERK blokována na dvou místech. Tato léčiva jsou vysoce účinná, mají však řadu nežádoucích účinků. Nejčastěji je popisováno kožní postižení, kdy se během terapie vyskytuje zvýšená fotosenzibilizace, exantémy, suchá kůže, svědění, alopecie, keratodermie apod.

### Postižení nervového systému

Z neurologického hlediska bylo zatím hlášeno minimum nežádoucích účinků. V literatuře je pouze jedna práce o neurotoxicitě s postižením periferního nervového systému v rámci léčby BRAF a MEK inhibitory pro BRAF aktivované nádory (Picca et al., 2022). Jde o data z francouzské farmakovigilanční databáze, ve které bylo identifikováno 15 pacientů s neuropatiemi. Šest z nich mělo axonální polyneuropatii v závislosti na délce nervových vláken (length-dependent axonal polyneuropathy), a to s postižením zejména senzitivních vláken dolních končetin. U dvou nemocných byl proveden odběr mozkomíšního moku; u jednoho pacienta

byla nalezena zvýšená CB, u druhého bylo zvýšení počtu lymfocytů (uzavíráno jako aseptická meningitida). Pouze jeden pacient byl léčen kortikosteroidy, ostatní dostávali symptomatickou terapii. U devíti pacientů se rozvinula převážně demyelinizační polyradikuloneuropatie s hypestezií, slabostí a ataxií, u čtyř nemocných bylo také postižení hlavových nervů. Obtíže se objevily s mediánem 5 měsíců od začátku léčby BRAF a MEK inhibitory (rozmezí 1–10 měsíců). Všichni nemocní měli senzitivní obtíže, 7 osob mělo slabost, u 5 osob byla přítomná ataxie. Postižení hlavových nervů měli 4 pacienti (léze lícního nervu, dysfagie, diplopie, hypestezie v oblasti n. trigeminus). U 5 nemocných byl abnormální nálezní v likvoru (zvýšená CB, zvýšení počtu lymfocytů). Pacienti byli léčeni intravenózními imunoglobuliny, vysokodávkovanými kortikosteroidy, výměnnou plazmaferézou a symptomaticky. Následně bylo sledováno 9 nemocných, kdy u dvou nemocných došlo do 4 měsíců k normalizaci klinického stavu, u 3 osob bylo zlepšení částečné a 4 nemocní se nezlepšili.

## Diagnostika a léčba

Tyto polyneuropatie, které vznikají v důsledku kauzální léčby BRAF a MEK inhibitory u maligních nádorů, jsou naštěstí vzácné. Důležité je okamžité vysazení protinádorové léčby, stanovení diagnózy s vyloučením jiné etiologie (magnetická rezonance, odběr mozkomíšního moku). Zánětlivý nálezní v likvoru by měl vést k nasazení imunomodulační léčby (kortikosteroidy, intravenózní imunoglobuliny, výměnná plazmaferéza), i když zatím není dostatek důkazů o efektivitě této terapie (Picca et al., 2022).

## Kazuistika 2

Zde zmiňujeme případ 34letého pacienta s maligním melanomem, který mu byl resekován na levém spánku. O rok později se objevila lymfadenopatie v krční oblasti, kde byl nálezní 3 pozitivních uzlin (BRAF+) ze 49 uzlin. Dermatoonkologem byla hned poté nasazena perorální terapie BRAF inhibitorem – dabrafenib (Tafinlar) a MEK inhibitorem – trametinib (Mekinist). Léčba velmi dobře účinkovala. Po 9 měsících užívání se u pacienta objevilo leh-

**Tab. 1.** Vybrané hodnoty likvorologického vyšetření v čase

| Likvorologické vyšetření          | vyšetření | vyšetření (za 12 dní) | vyšetření (za 26 dní) |
|-----------------------------------|-----------|-----------------------|-----------------------|
| Celková bílkovina (v g/l)         | 1,76      | 2,0                   | 0,80                  |
| Elementy/μl (lymfocyty, monocyty) | 268       | 1432                  | 120                   |
| CXCL 13 (v pg/ml)                 | 452       | 146                   | neprovedeno           |

čí periferní postižení levého lícního nervu. Za 3 týdny se přidala akrální parestezie a hypestezie na nohách, akrální slabost dolních končetin, hůře se mu chodilo. Anamnesticky nepředcházela žádná viróza. Objektivně neurologicky jsme našli známky senzitivně-motorické neuropatie na dolních končetinách s motorickým deficitem akrálně, areflexií na dolních končetinách, oboustrannou punčochovitou hypestezií. Léčba inhibitory BRAF a MEK byla okamžitě vysazena. Vyšetření EMG prokázalo těžkou senzitivně-motorickou převážně axonální neuropatii, s prodlouženou distální latencí n. peroneus, n. tibialis a n. suralis, zpomalením rychlosti vedení v kmeni, s výrazně nízkými amplitudami motorických a senzitivních odpovědí, bez výrazných bloků vedení, s obtížně diferencovatelnými F vlnami. V jehlové EMG byl v distálních svalech dolních končetin nálezní akutních denervačních změn (pozitivní ostré vlny a fibrilační potenciály). Provedli jsme likvorologické vyšetření (Tab. 1), kde v prvním odběru byl obraz serózního zánětu s CB 1,76 g/l, 268 elementů/μl (lymfocyty), s elevací CXCL13 (452 pg/ml, norma do 20) a pozitivitou PCR EBV a HHV7, což jsme zatím nehodnotili jako herpetickou ani borreliovou infekci. Klinický obraz pacienta se zhoršoval, přidávala se výrazná slabost dolních končetin. Po 12 dnech jsme provedli další odběr mozkomíšního moku, kde došlo ke zvýšení CB na 2 g/l, zvýšil se počet elementů > 400/μl, objevil se ale pokles CXCL13 (146 pg/ml) a výrazný pokles virové nálože HHV7, bylo negativní PCR EBV a nízké hodnoty interleukinů (IL-6 a IL-8). Na základě klinického, laboratorního a EMG nálezu jsme stanovili diagnózu polyneuropatie s aseptickou (lymfocytární) meningitidou v rámci neurotoxického působení léčby melanomu inhibitory BRAF a MEK, nejspíše s imunitně podmíněným podílem. Pacientovi jsme hned podali celkem 5 g methylprednisolonu (1 g po dobu 5 dní). Stav pacienta se stabilizoval, ale nedošlo k výraznému zlepšení. Proto jsme pokračovali v léčbě výměnnými

plazmaferézami (podali jsme je 4x, neboť pak se u pacienta vyvinul hyperkoagulační stav a další podávání nebylo možné). Po terapii plazmaferézami došlo k výraznému zlepšení svalové síly, odezněly parestezie a dysestezie, zmírnilo se postižení lícního nervu (pacient udával až 70% zlepšení po terapii). V dalším kontrolním odběru (za 26 dní od prvního odběru) již došlo k poklesu CB na 0,8 g/l, poklesl i počet elementů na 120 el/μl, nadále byla nízká hodnota IL-6 a IL-8, objevila se lehká elevace IL-10. Pacienta jsme propustili s dávkou 20 mg prednisonu. Do dvou měsíců od začátku potíží došlo zcela k ústupu neurologických obtíží, na kontrolním EMG bylo patrné zlepšení vodivosti motorickými i senzitivními vlákny, ale přetrvávalo lehčí zpomalení distálních latencí vyšetřených motorických a senzitivních nervů na dolních končetinách společně s nízkou amplitudou, v jehlové EMG již nebyla patrná spontánní abnormální aktivita, objevily se regenerační neurogenní motorické jednotky.

## Závěr

V současné době se v léčbě nádorových onemocnění objevují stále účinnější léčebné strategie, které však s sebou přinášejí i nové nežádoucí účinky. K nim patří imunitně zprostředkované nežádoucí účinky ICI, které se z velké míry týkají nervového systému. Dalšími léčivými, která potenciálně mohou vést k postižení nervového systému, zřejmě také na imunitním podkladě, jsou inhibitory BRAF a MEK, jež se například používají v léčbě metastazujícího melanomu. Znalost imunitně podmíněných nežádoucí účinků je nutná pro rychlou diagnostiku a léčbu těchto pacientů. Nutností je okamžité vysazení protinádorové léčby. Důležitá je také multioborová spolupráce, zejména s onkologií, dermatologií, internistami, revmatologií a dalšími lékaři.

Podpořeno Výzkumným záměrem UK  
Cooperatio 38, Neuroscience.

## LITERATURA

1. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al.; National Comprehensive Cancer Network. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2018;36(17):1714-68.
2. Büchler T. Imuno-onkologická léčba inhibitory kontrolních bodů. *Acta medicae*. 2019;1:80-2.
3. Dalakas MC. Advances in the diagnosis, immunopathogenesis and therapies of IgM-anti-MAG antibody-mediated neuropathies. *Ther Adv Neurol Disord*. 2018;11:1756285617746640.
4. Darnell EP, Mooradian MJ, Baruch EN, et al. Immune-related adverse events (irAEs): Diagnosis, management, and clinical pearls. *Curr Oncol Rep*. 2020;22(4):39.
5. Důra M. Kožní toxicita BRAF a MEK inhibitorů. *Onkologie*. 2021;15(4):169-73.
6. Gibney GT, Weiner LM, Atkins MB. Predictive biomarkers for checkpoint inhibitor-based immunotherapy. *Lancet Oncol*. 2016;17(12):e542-e551.
7. Haanen JB, Robert C. Immune checkpoint inhibitors. *Prog Tumor Res*. 2015;42:55-66.
8. Haugh AM, Probasco JC, Johnson DB. Neurologic complications of immune checkpoint inhibitors. *Expert Opin Drug Saf*. 2020;19(4):479-88.
9. Johnson DB, Chandra S, Sosman JA. Immune checkpoint inhibitor Toxicity in 2018. *JAMA*. 2018;320(16):1702-3.
10. Johnson DB, Manouchehri A, Haugh AM, et al. Neurologic toxicity associated with immune checkpoint inhibitors: a pharmacovigilance study. *J Immunother Cancer*. 2019;7(1):134.
11. Khan E, Shrestha AK, Elkhooly M, et al. CNS and PNS manifestation in immune checkpoint inhibitors: A systematic review. *J Neurol Sci*. 2022;432:120089.
12. Li B, Chan HL, Chen P. Immune checkpoint inhibitors: Basics and challenges. *Curr Med Chem*. 2019;26(17):3009-25.
13. Mikami T, Liaw B, Asada M, et al. Neuroimmunological adverse events associated with immune checkpoint inhibitor: a retrospective, pharmacovigilance study using FAERS database. *J Neurooncol*. 2021;152(1):13544.
14. Polívka J, Polívka J, Potužník P. Jak léčit nádory mozku v současnosti. *Neurol. praxi*. 2021;22(3):206-211.
15. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *N Engl J Med*. 2018;378(2):158-68.
16. Picca A, Birzu C, Berzero G, et al. Peripheral neuropathies after BRAF and/or MEK inhibitor treatment: a pharmacovigilance study. *Br J Clin Pharmacol*. 2022;88(11):4941-9.
17. Suchý D. Imunitně podmíněné nežádoucí účinky inhibitorů kontrolních bodů. *Klin Farmakol Farm*. 2019;33(3):20-4.