

Febrility pri malígnom ochorení

Štefan Sotak

I. interná klinika UN LP a UPJŠ LF v Košiciach

Febrility majú mnoho príčin. Najčastejšou je infekcia. Môžu sa vyskytovať aj pri onkologických ochoreniach. Febrility spôsobené priamo malignitou sa nazývajú paraneoplastické. Ich diagnostika môže byť niekedy veľmi zložitá a zdĺhavá a predstavuje terapeutickú výzvu aj pre skúseného lekára, pretože predstavujú nezanedbateľné percento horúčok neznámeho pôvodu. Nápomocný môže byť tzv. naproxénový test. Hladiny zápalových parametrov môžu byť niekedy zavádzajúce – pri aktívnej malignite môžu byť výrazne zvýšené. Okrem toho sa febrility u onkologického pacienta môžu vyskytovať aj z príčin infekcie, ktorá vznikne v dôsledku malígnej kachexie alebo pri febrilnej neutropénii, ktorá vzniká ako nežiaduci účinok chemoterapie, ďalej iatrogénne (po ožiari alebo po podaní chemoterapeutík), pri postihnutí centrálného nervového systému primárnou malignitou alebo metastázami, v rámci adrenálnej krízy pri liečbe glukokortikoidmi alebo po podaní transfúzie.

Kľúčové slová: febrility, paraneoplastické febrility, naproxén.

Febrility in malignant disease

Fevers have many causes. The most common is infection. They can also occur in oncological diseases. Fevers caused directly by malignancy are called paraneoplastic. Their diagnosis can sometimes be very complex and lengthy and represents a therapeutic challenge even for an experienced physician; therefore they represent a non-negligible percentage of fevers of unknown origin. The so-called can be helpful naproxen test. Levels of inflammatory parameters can sometimes be misleading – they can be significantly elevated in active malignancy. In addition, febrility in an oncology patient can also occur due to infection, which arises as a result of malignant cachexia or febrile neutropenia, which arises as an adverse effect of chemotherapy, further iatrogenically (after radiation or after the administration of chemotherapeutic drugs), when the central nervous system is affected by primary malignancy or metastases, as part of an adrenal crisis during glucocorticoid treatment or after transfusion.

Key words: febrility, neoplastic febrility, naproxen.

Úvod

Udržanie stálej telesnej teploty je dôležité pre správne fungovanie organizmu človeka. Horúčka je spojená s vyššími energetickými nárokmi organizmu. Normálna telesná teplota sa pohybuje okolo 36,5 – 37 °C, pričom vo večerných hodinách okolo 18. hodiny je najvyššia a najnižšia o 3. hodine nad ránom. Teplota medzi 37,0 – 37,5 °C sa označuje ako subfebrilita, nad 37,5 °C ako febrilita (horúčka), nad 41 °C hyperpyrexia. Horúčka vzniká prestavením hypotalamického centra na vyššiu teplotu prostredníctvom pyrogénov, ktoré produkujú napríklad baktérie alebo vznikajú v nádorovom tkanive. Teplota tela sa meria hlavne v axile, orálna je vyššia o 0,3 °C, análna vyššia o 0,5 °C (1).

Horúčka vzniká najčastejšie pri infekčných ochoreniach. Je ale sprievodným prejavom aj pri autoimunitných, niektorých endokrinných, malígnych (2) a predovšetkým autoinflamačných ochoreniach. Väčšina autoinflamačných chorôb sa prejaví v detstve (ich diagnostika a iniciálna liečba teda nie je v rukách internistu, ale pediatra), ale i u dospelých pacientov je možné stretnúť sa s niektorými ochoreniami, ktoré patria do tejto kategórie (napr. Stillova choroba dospelých, SAPHO syndróm, Schnitzlerovej syndróm, hidraadenitis suppurativa...) (3). Ďalej treba mať na zreteli zápalové ochorenia bez bližšieho zaradenia – generalizovanú formu Castlemanovej choroby a s imunoglobulínom G4 asociované ochorenie, ktoré taktiež môžu spôsobovať febrility (4, 5). Horúčkou organizmus reaguje aj na poškodené vlastné tkanivo, naprí-

klad pri infarkte myokardu alebo crash syndróme. Nie veľmi zriedkavé sú horúčky spôsobené liekmi (dokonca aj antibiotikami). Môžu sa vyskytnúť aj pri poškodení termoregulačného centra, napríklad po úraze hlavy alebo cievnej mozgovej príhode, či pri metabolických ochoreniach, napr. dne alebo porfýrii. Nesmieme zabúdať ani na výstup teploty pri potransfúznej reakcii, alergických reakciách alebo po rádioterapii (2).

Opis paraneoplastických febrilit

Ide o typ paraneoplastického syndrómu (1). Paraneoplastické febrility sa teoreticky môžu vyskytovať pri všetkých aktívnych malignitách, no najčastejšie ide o lymfómy (najmä Hodgkinov – tzv. Pelova-Ebsteinova horúčka), leukémie, mnohopočetný myelóm, sarkómy (najmä osteosarkóm), pečénové MTS a malignity dutiny brušnej (najmä pankreasu a obličiek) (6). Algoritmus diagnostiky paraneoplastickej horúčky je znázornený na schéme 1. Predstavujú 7 – 31 % z horúčok neznámeho pôvodu (FUO – fever of unknown origin) (2, 7). FUO sa najnovšie definuje ako aspoň 3 týždne trvajúce febrility s výstupmi nad 38,3 °C aspoň raz počas dňa, u ktorých buď ani po 3 dňoch hospitalizácie alebo ani po 3 ambulantných návštevách lekára nie je stále jasná etiológia (8). Algoritmus diagnostiky takejto horúčky je znázornený na schéme 2.

Paraneoplastické febrility majú niekoľko špecifik:

- aspoň raz do dňa vystúpia nad 37,8 °C, stúpajú až k hodnote 40 °C (9)
- chorý pri nich nemá triašku, zimnicu, tachykardiu ani hypotenziu (10)
- nereagujú na paracetamol (9)
- výrazne klesajú až vymiznú do 24 hodín od podania naproxénu, ibuprofénu, rofekoxibu, diklofenaku alebo indometacínu (9)
- klesajú aj po podaní hydrokortizónu (100 mg à 12 h i. v.), no jeho efekt nie je taký silný a rýchly ako pri naproxéne (9)

Diagnostické kritériá pre paraneoplastické febrility sú zhrnuté v tabuľke 1.

Patogenéza paraneoplastických febrilit

Paraneoplastické febrility sprevádzajú nádorové ochorenie väčšinou v jeho pokročilom štádiu (1). Mechanizmy, ktorými zhubné nádory vyvolávajú febrilitu, nie sú úplne známe (10). Za ich výskyt sú s najväčšou pravdepodobnosťou zodpovedné interleukíny (IL) 1, 2, 6 a 12, tumor nekrotizujúci faktor (TNF) α a interferóny (IFN) (1, 9), ktoré sú produkované buď samotnými nádorovými bunkami alebo makrofágmi, ktoré reagujú na tumor (10). IL, TNF a IFN zvyšujú tvorbu prostaglandínu E2 a cyklického adenosínmonofosfátu, ktoré bezprostredne prestavia termoregulačné centrum v hypotalame na vyššiu teplotu. Následne sa aktivujú periférne časti tela, ktoré úpravu teploty zabezpečia (pečeň, svaly, tukové tkanivo, koža, cievy, potné žľazy...) (11).

IL 6 je spojený s nekrózou v nádorovom tkanive (12). Je zodpovedný za tzv. B symptómy, t. j. nočné potenie, febrility a nevysvetliteľná strata hmotnosti o viac ako 10 % za pol roka (13), pri lymfómoch a jeho pokles väčšinou koreluje s dosiahnutím remisie pri difúznom veľkobunkovom lymfóme (12).

Diagnostika paraneoplastickej febrility

Diagnóza sa stanovuje per exclusionem s prihliadnutím na špecifiká paraneoplastickej febrility, ktoré boli uvedené vyššie. Diagnostika je obvykle časovo veľmi náročná a zaťažuje pacienta stresom, úzkosťou a neistotou (1).

Dôležitý je odber anamnézy, fyzikálne vyšetrenie a paraklinické vyšetrenia, predovšetkým odber telesných tekutín na kultiváciu, a zobrazovacie vyšetrenia (1, 9).

Schéma 1. Algoritmus diagnostiky paraneoplastickej horúčky (9)

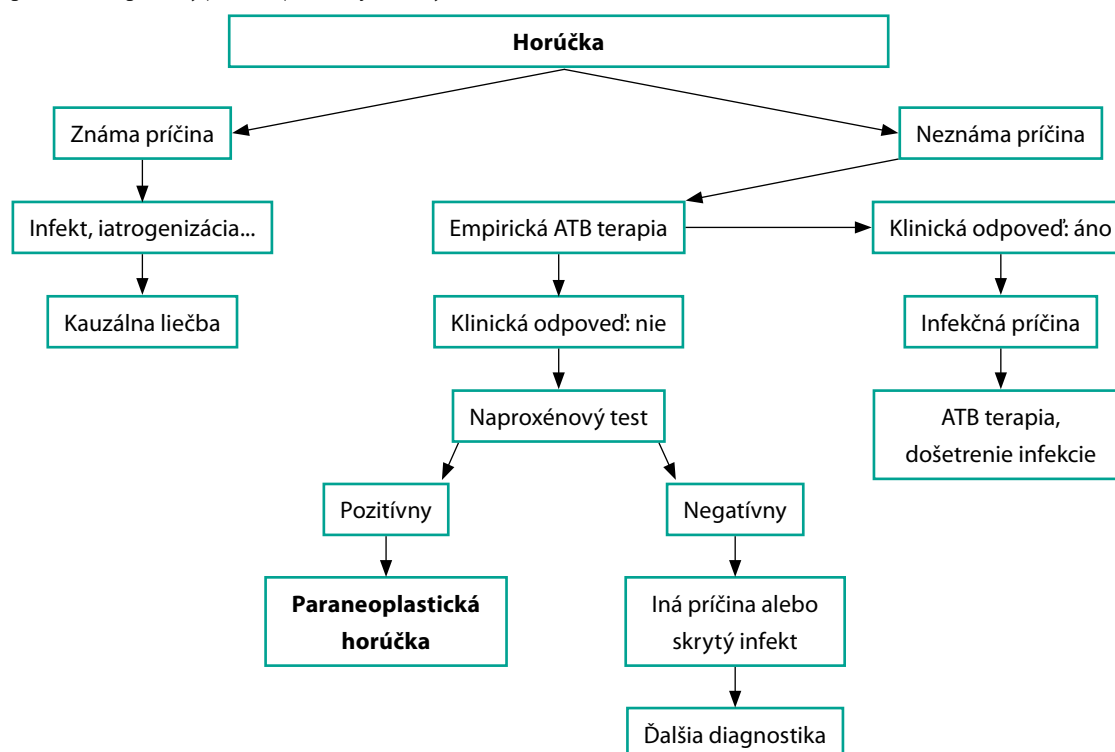
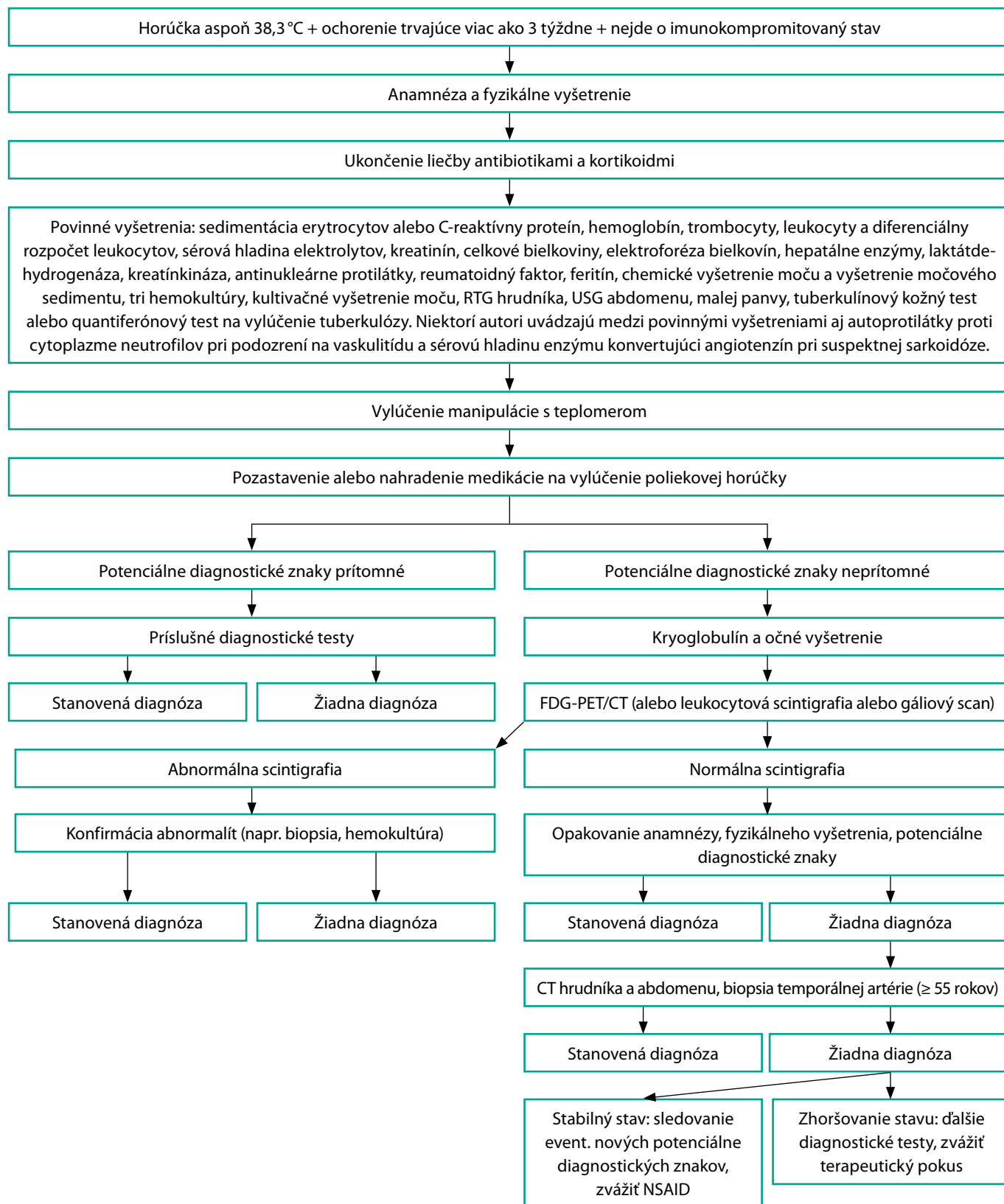


Schéma 2. Algoritmus diagnostiky FUO (30, 31)



Ak tieto testy nevedú ku konečnej diagnóze, malo by sa pristúpiť k celotelovému zobrazovaniu.

Fluorodeoxyglukóza-pozitronová emisná tomografia (FDG-PET) je založená na zvýšenom vychytávaní FDG aktivovanými zápalovými bunkami, k čomu dochádza pri infekcii, neinfekčných zápalových ochoreniach (t. j. autoimunitné a reumatologické ochorenia, vaskulitidy a granulomatózy) a malignitách. FDG-PET/CT je neinvazívna zobrazovacia technika s vysokou diagnostickou výťažnosťou, a preto by sa mala vykonávať na začiatku vyšetrovania príčiny FUO. FDG-PET bola nápomocná v 40 % a FDG-PET/CT v 54 % prípadov. FDG-PET/CT je špecifickejšia metóda, pretože umožňuje presné anatomické umiestnenie FDG-pozitívnej lézie. Leukocytovej scintigrafia alebo gáliová scintigrafia sa môžu použiť ako alternatívy, keď FDG-PET/CT nie je k dispozícii, ale majú nižšiu diagnostickú výťažnosť. Diagnostická výťažnosť samotného CT je nižšia ako výťažnosť FDG-PET/CT. Je to čiastočne preto, že pri zápale môžu chýbať špecifické anatomické zmeny, najmä na začiatku ochorenia, a čiastočne aj preto, že CT nedokáže rozlíšiť aktívnu infekciu od reziduálnych anatomických zmien (31).

Tab. 1. Příčiny febrilit u onkologických pacientů (9)

Příčiny	Příklady
Paraneoplastická horůčka	lymfómy, leukémie, sarkómy, malignity dutiny brušné (nejmä pankreasu a obličiek)
Infekcie	bakteriálne, vírusové, mykotické, parazitické
Nežiaduci účinok chemoterapie	bleomycín, daunorubicín, cisplatina, asparagináza, interferóny
Nežiaduci účinok rádioterapie	pneumonitída, mediastinitída, perikarditída
Tumorózne postihnutie CNS	metastázy, glioblastoma multiforme, meningeálna leukémia, meningeálna karcinomatóza
Adrenálna kríza	steroidmi indukovaná adrenálna insuficiencia
Potransfúzna reakcia	

V rámci diferenciálnej diagnostiky treba predovšetkým vylúčiť infekciu. Ak teploty pretrvávajú kontinuálne viac ako 1 – 2 týždne pri negatívnych kultivačných vyšetreniach a užívaní širokospektrálnych antibiotík, treba ešte myslieť na vírusovú, parazitickú a mykotickú infekciu (9). V rámci diferenciálnej diagnostiky nám môže pomôcť tzv. naproxénový test, t. j. podanie naproxénu 250 mg i. v. alebo 375 mg p. o. dvakrát denne, prípadne kortikoidov (ekvivalent 100 mg hydrokortizónu i. v.), ktoré vedú k zníženiu paraneoplastických teplôt 24 hodín od začiatku podávania (9). Tento test má vysokú senzitivitu aj špecifitu (10). Kontraindikáciou podania naproxénu je okrem alergie anamnéza gastrointestinálneho krvácania alebo perforácia vo vzťahu k predchádzajúcej liečbe nesteroidnými antiflogistikami, ďalej aktívny alebo rekurentný peptický vred, ťažká porucha funkcie pečene alebo obličiek, závažné srdcové zlyhávanie, tretí trimester gravidity a dojčenie (14). Naproxén je účinnejší ako kortikoidy. Neovplyvní infekčné a reumatické teploty (15).

Pri malignitách môžu byť, bez ohľadu na prítomnosť alebo neprítomnosť febrilit, elevované markery zápalu (16). Snažiť sa diagnostikovať príčinu febrilit podľa zápalových parametrov ale nie je veľmi spoľahlivé (16).

Zápalové parametre pri malignitách

C-reaktívny proteín

Vo vzťahu C-reaktívneho proteínu (CRP) a aktívnej malignity je treba pamätať na tieto fakty:

- Neexistuje jednoznačná korelácia medzi aktívnou malignitou a CRP (17).
- CRP môže byť zvýšené pri primárnych malignitách ezofágu, ezofagogastrickej junkcie, kolorekta, pečene, pankreasu, prostaty, močového mechúra, vaječníkov, krčka maternice, pri melanóme a tymóme v akýchkoľvek štádiách, ďalej pri neresekabilnom malobunkovom karcinóme pľúc, neresekabilnom karcinóme pankreasu, neresekabilnom karcinóme žľazových ciest a metastatickom poškodení mozgu. Pri iných malignitách alebo iných štádiách malignít CRP zvýšené nebýva (17).
- CRP môže byť pri aktívnej malignite vysoko pozitívne, ale obvykle nepresahuje hladinu 100 mg/l (17).
- Elevácia CRP v dôsledku malignity je obvykle zlým prognostickým faktorom (17).

Tab. 2. Diagnostické kritériá paraneoplastických febrilit (9)

teploty aspoň raz do dňa vystúpia nad 37,8 °C
febrility trvajú dlhšie ako 2 týždne
prítomnosť infekcie sa nepotvrdí napriek intenzívnym fyzikálnym, laboratórnym a zobrazovacím vyšetreniam
absencia alergickej alebo potransfúznej reakcie
teploty nereagujú na minimálne sedemdňovú empirickú antibiotickú kúru
naproxénový test je pozitívny (teploty výrazne klesajú až vymiznú do 24 hodín od podania naproxénu (odporúča sa 250 mg à 12 h i. v. alebo 375 mg a 12 h p. o. počas troch dní))

- Ak je CRP zvýšené v dôsledku malignity, pri vhodnej onkologickej liečbe, ktorá vedie k regresii ochorenia, CRP obvykle klesá (17).

Prokalcitonín

Prokalcitonín môže byť (ale aj nemusí!) pri aktívnej malignite vysoko pozitívny v týchto prípadoch:

- Ak ide o generalizáciu akejkoľvek malignity (čo sa obvykle prejavuje mnohopočetnými metastázami) (18).
- Pri malobunkovom karcinóme pľúc (19).
- Pri medulárnom karcinóme štítnej žľazy (20).
- Pri akomkoľvek aktívnom neuroendokrinnom tumore (18).
- Je pravdepodobné, že aj pri nemalobunkových karcinómoch pľúc (21, 22).

Z ostatných zápalových parametrov, ktoré sú ale značne nešpecifické, môžu byť elevované aj α -2-makroglobulín (pri hematologických malignitách a hepatocelulárnom karcinóme (HCC – hepatocellular carcinoma)), α -1-kyslý glykoproteín (pri HCC a metastatickom postihnutí pečene), α -1-antitrypsín, ceruloplazmín, feritín (pri hematologických malignitách, najmä histiocytóze X), sedimentácia (pri leukémiách, lymfómoch, mnohopočetnom myelóme) a IL 6 (pri niektorých lymfómoch) (16).

Podobne ako aj pri onkomarkeroch, ani zápalové markery nie sú určené na spoľahlivú diagnostiku malignity, a na rozdiel od onkomarkeroch ani na sledovanie aktivity ochorenia (16).

Infekčná horůčka pri maligných ochoreniach

Infekčná horůčka pri maligných ochoreniach môže vzniknúť v situácii, keď je imunitný systém oslabený chemoterapiou alebo užívaním kortikoidov a je nevyhnutná okamžitá liečba. Horůčka môže byť aj klinickým prejavom onkologického ochorenia ako symptóm. Ide o dve úplne odlišné situácie, ktoré sa môžu vyskytnúť u jedného pacienta, vyžadujúce si odlišný terapeutický postup (1).

Syndróm podobný chrípke (Flu-like syndrome)

Ide o výstup teploty nad 38 °C, ktorý sprevádza bolesť hlavy, únava, artralgie, myalgie. Má mnoho príčin. Jednou z nich je aj nežiaduci efekt protinádorovej liečby. Väčšinou odznievajú v priebehu 48 hodín a dobre reagujú na podanie nesteroidného antiflogistika a bežné antipyretiká. Vyskytuje sa po IFN, faktore stimulujúcom granulocytárne kolónie, monoklonálnych protilátkach, bisfosfonátoch, po bleomycíne, cytarabíne, dakarbazíne a gemcitabíne (23).

Febrilná neutropénia

Je definovaná ako výstup orálnej teploty nad 38,3 °C alebo dva výstupy axilárne nad 38 °C v priebehu dvoch hodín, pričom absolútny počet neutrofilov je pod hranicou $0,5 \times 10^9/l$ alebo sa takýto pokles očakáva. Pokles neutrofilov je vyvolaný chemoterapiou a priemerne trvá 6 – 8 dní. Stupeň neutropénie závisí od použitého chemoterapeutického režimu (24).

Febrility pri tumoróznom poškodení centrálného nervového systému (CNS)

Pri tumoróznom poškodení hypotalamu, termoregulačného centra, môžu nastať febrility pôsobením TNF- α a IL-1 β (25).

Postradiačné febrility

Po ožarovaní hrudníka môžu vzniknúť akútna perikarditída (26), pneumonitída (27) alebo mediastinitída (28), ktoré sa môžu prejavovať aj febrilitami.

Adrenálna kríza

Kortikoidy sa v onkológii používajú v rámci rôznych indikácií, napr. ako liečba hematologických malignít, urgentných stavov (napr. antiedematózna liečba pri edéme mozgu), paliatívnych stavov (napr. bolesti pri kostných metastázach) či ako primárna liečba autoimunitne sprostredkovanej imuno-terapeutickej toxicity (9, 29). Pri ich užívaní môže dôjsť k indukcii adrenálnej insuficiencie, ktorá môže prerásť až do adrenálnej krízy, ktorá sa môže prejavovať i febrilitami (29).

Potransfúzna reakcia

Onkologické ochorenia vedú často k anémii, obvykle k anémii chronic- kých chorôb. Pri podávaní transfúzie sa môže objaviť febrilita ako včasný nežiaduci účinok (9).

Záver

Horúčka je symptóm, ktorý sprevádza v tele mnoho chorobných procesov. U onkologických pacientov môže byť metabolickým prejavom rozbehnutého nádorového ochorenia. V takom prípade sa označuje ako paraneoplastická horúčka. Jej diagnostika je pomerne zdĺhavá, finančne náročná a vyžaduje si skúseného lekára, keďže treba vylúčiť iné príčiny, najmä infekčné, ktoré spôsobujú febrility štatisticky najčastejšie. Okrem paraneoplastickej horúčky sa pri aktívnej malignite môžu vyskytovať aj febrility inej etiológie: infekčná horúčka, ktorá vznikne z dôvodu oslabenia imunity organizmu pri protinádorovej liečbe, syndróm podobný chrípke, čo je stav vznikajúci ako jeden z nežiaducich účinkov protinádorovej liečby a ktorý obyčajne odznie do 48 h aj bez podania antipyretík, febrilná neutropénia, keď prudko klesá počet neutrofilov k takmer nulovým hodnotám, rovnako v dôsledku podania protinádorovej liečby, následkom čoho objavujú sa febrility infekčnej etiológie, febrility pri tumoróznom poškodení CNS (termoregulačného centra hypotalamu), postradiačné febrility (pri postradiačnej perikarditíde, pneumonitíde, mediastinitíde), febrility po podaní rôznych chemoterapeutík, febrility pri adrenálnej kríze pri užívaní glukokortikoidov a potransfúznej reakcii.

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. **Poděkování:** Ne. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednáni etikou komisí:** N/A.

LITERATÚRA

- Malejčíková M. Telesná teplota a onkologické ochorenia. *inVivo*. 2021; 9(3):92-97.
- Horowitz HW. Fever of unknown origin or fever of too many origins? *N Engl J Med*. 2013; 368(3):197-199.
- Hrubišková K, Jeseňák M, Payer J. Čo sa skrýva za autoinflamáciou? *Vnitř Lék*. 2020; 66(3):e13-e21.
- Culver EL, Bateman AC. General principles of IgG4-related disease. *Diag Histopathol*. 2013;19(4):111-118.
- Feketeová J. Castlemanova choroba. *inVivo*. 2019; 7(1):116-123.
- Bodel P. Generalized perturbations in host physiology caused by localized tumors. *Tumors and fever*. *Ann NY Acad Sci*. 1974;230:6-13.
- Bleeker-Rovers CP, Vos FJ, de Kleijn EMHA, et al. A prospective multicenter study on fever of unknown origin: the yield of a structured diagnostic protocol. *Medicine (Baltimore)*. 2007; 86:26-38.
- Fernandes e Santana L, de Sousa Rodrigues M, de Araújo Silva MP, et al. Fever of unknown origin – a literature review. *Rev Assoc Bras*. 2019; 65(8):1109-1115.
- Zell JA, Chang JC. Neoplastic fever: a neglected paraneoplastic syndrome. *Support Care Cancer*. 2005;13(11):870-877.
- Foggo V, Cavenagh J. Malignant causes of fever of unknown origin. *Clin Med (Lond)*. 2015;15(3):292-294.
- Kurzrock R. The role of cytokines in cancer-related fatigue. *Cancer*. 2001;92(6 Suppl):1684-1688.
- Preti HA, Cabanillas F, Talpaz M, et al. Prognostic value of serum interleukin-6 in diffuse large-cell lymphoma. *Ann Intern Med*. 1997;127(3):186-194.
- Nehaj F, Mokán M, Sokol J. Maligné lymfómy. *inVivo*. 2019; 7(1):98-103.
- Wongrakpanich S, Wongrakpanich A, Melhado K, et al. A Comprehensive Review of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Use in The Elderly. *Aging Dis*. 2018;9(1):143-150.
- Chang JC. Antipyretic effect of naproxen and corticosteroids on neoplastic fever. *J Pain Symptom Manage*. 1988;3(3):141-144.
- Koporcová J. Súčasná laboratórna diagnostika zápalových stavov. *inVivo*. 2015; 3(1):36-38.
- Wang C-S, Sun C-F. C-reactive protein and malignancy: clinico-pathological association and therapeutic implication. *Chang Gung Med J*. 2009;32(5):471-482.
- Durnaš B, Wątek M, Wollny T, et al. Utility of blood procalcitonin concentration in the management of cancer patients with infections. *OncoTargets Therapy*. 2016;9:469-475.
- Ichikawa K, Watanabe S, Miura S, et al. Prognostic significance of procalcitonin in small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res*. 2022;11(1):43-52.
- Trimboli P, Giovannella L. Procalcitonin as Marker of Recurrent Medullary Thyroid Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2018; 33(2):204-210.
- Kajikawa S, Ohashi W, Kato Y, et al. Prognostic impact of serum procalcitonin in non-small cell lung cancer. *Tumori*. 2021;107(5):385-391.
- Ermayanti S, Afriani A, Firdaus DB. Tricky sepsis biomarker: Extremely high procalcitonin in squamous cell lung cancer with doubtful infection. *Respirology Case Reports*. 2023;11(10):e01210.
- Mechl Z, Brančíková D. Nežádoucí účinky protinádorové léčby a jejich léčba. *Med Pro Praxi*. 2009;6(6):325-329.
- Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, et al. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2016;27(suppl 5):v111-v118.
- Kennedy RH, Silver R. Neuroimmune Signaling: Cytokines and the CNS. In: Pfaff D, Volkow N. (eds) *Neuroscience in the 21st Century*. Springer: New York; 2015: 1-41. ISBN 978-1-4614-6434-1.
- Tingle LE, Molina D, Calvert CW. Acute pericarditis. *Am Fam Physician*. 2007; 76(10):1509-1514.
- Marks LB, Yu X, Vujaskovic Z, et al. Radiation-induced lung injury. *Semin Radiat Oncol*. 2003; 13(3):333-345.
- Jain N, Chauhan U, Kumar Puri S, et al. Fibrosing mediastinitis: when to suspect and how to evaluate? *BJR|Case Reports*. 2016; 2(1):20150274.
- Goodman RS, Johnson DB, Balko JM. Corticosteroids and Cancer Immunotherapy. *Clin Cancer Res*. 2023;29(14):2580-2587.
- Kašperová S, Tarabčíková L, Kašperová B, et al. Horúčka neznámeho pôvodu. *Interná Med*. 2020;20(3):123-127.
- Mulders-Manders C, Simon A, Bleeker-Rovers C. Fever of unknown origin. *Clin Med (Lond)*. 2015;15(3):280-284.