

**Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích
Přírodovědecká fakulta**

Spontánní regrese rakoviny

Bakalářská práce

Lenka Radová

Školitel: RNDr. Jan Ženka, CSc.

České Budějovice 2022

Radová, L., 2022: Spontánní regrese rakoviny. [Spontaneous cancer regression. Bc. Thesis, in Czech] - 62 p., Faculty of Science, University of South Bohemia, České Budějovice, Czech Republic.

Anotace:

The main goal of this thesis is to find and gather documented cases of spontaneous cancer regression without targeted therapy. Based on the case studies, this thesis aims to categorize individual cases and explain spontaneous regression at the immunological level. According to the findings, we will attempt to evaluate whether the observed cases of cancer regression would find experimental or clinical use.

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem autorem této kvalifikační práce a že jsem ji vypracovala pouze s použitím pramenů a literatury uvedených v seznamu použitých zdrojů.

V Českých Budějovicích, 10.4.2022

.....
Lenka Radová

Poděkování:

V první řadě bych chtěla poděkovat svému školiteli panu RNDr. Janu Ženkovi, CSc. za odborné vedení, cenné rady, ochotu a oporu, které mi poskytoval během celého vzniku práce. Dále bych chtěla poděkovat své rodině za trpělivost, kterou se mnou měla nejen při psaní této práce, ale i během celého studia.

Obsah

1 Úvod	1
2 Cíle práce.....	3
3 Spontánní regrese rakoviny	4
3.1 Spontánní regrese	4
3.2 Historie	5
4 Imunita.....	7
4.1 Složky imunity.....	7
4.2 Dualita imunitního systému.....	9
5 Možné mechanismy ve spojení s kazuistikami	12
5.1 Horečka.....	13
5.2 Infekce	16
5.2.1 Bakteriální infekce.....	16
5.2.2 Virové infekce	20
5.2.3 Další patogeny	24
5.3 Ablace	25
5.3.1 Ablativní metody	25
5.3.2 Regrese nádorů po ablaci.....	26
5.4 Transfuze	30
5.5 Bylinné produkty	31
5.6 Endokrinní faktory.....	33
5.7 Eliminace karcinogenu	36
5.8 Telomery.....	39
5.9 Apoptóza.....	41
5.10 Antiangiogenní faktory	43
5.11 Narušení mikroprostředí	45
6 Diskuze	48
7 Závěr.....	51
Seznam použitých zkratk	53
Seznam použité literatury	56

1 Úvod

Rakovina se řadí mezi nejběžnější onemocnění zapříčiňující lidské úmrtí, 12 % všech úmrtí na celém světě připadá následkům rakoviny (Warenius a kol., 2009) a ročně je na celém světě diagnostikováno okolo 19 milionů lidí s rakovinou, přičemž v příštích 20 letech se odhaduje až 55% nárůst počtu případů (Eteraf-Oskouei a Najafi, 2021). I přesto, že se v těle vytvoří rakovinné buňky, neznamená to vyvinutí rakoviny. Riziko vzniku rakoviny se liší od člověka k člověku a závisí na mnoha faktorech (Jessy, 2011). Pozorování, že rakovinné buňky ztrácejí programovanou buněčnou smrt, vykazují zhoršenou diferenciaci a jsou geneticky nestabilní, naznačují, že přeměna normální buňky na rakovinnou je důsledkem dezorganizace buněčných funkcí. Při karcinogenezi jde pravděpodobně o vícestupňový proces směřující k progresivní maligní transformaci lidské buňky s genetickými změnami. Mutace napomáhají získat či ztratit funkce, které následně vedou k získání nesmrtelnosti a ke ztrátě schopnosti apoptózy, diferenciaci a senescence. Lze pak rakovinu chápat jako somatické onemocnění s procesy vybírající si buňky s genovými mutacemi poskytující tyto růstové výhody (Warenius a kol., 2009).

Rakovina je onemocnění endogenního původu, které pochází z našich zděděných genů, případně získaná chybovost systému při údržbě genomu může výrazně přispět ke vzniku rakoviny (Jessy, 2011). Nositel Nobelovy ceny Albert Szent-Gyorgyi vysvětloval rakovinu jako problém mechanismu opravy, či nezastavení maligního procesu, ne jako problém dělení buněk. „Rakovinná buňka je srovnatelná s autem na svahu. Pokud se rozjede, otázkou není, proč se rozjede, ale co je špatného na brzdě?“ (Vaidya, 2018). Plně transformované buňky vzniklé v procesu karcinogeneze mohou být vnitřně nestabilní a potřebují neustálou stabilizaci k přežití, jinak spontánně hynou. Jako potenciální agens post-karcinogenní stabilizace byly navrženy tzv. CNGP-kritické normální genové produkty s adaptovanými funkcemi při vysoce narušeném molekulárním prostředí rakoviny. V normálních tkáních je stabilizace dosaženo homeostázou, kdežto v patologickém procesu, který má za následek vznik a růst nádoru, nazývaným neoplázie, by stabilizace nově vytvořených buněk mohla být nazývána neostázou (Warenius a kol., 2009). Za tímto účelem byl navržen stochastický model růstu nádoru, který popisuje skutečnost, že nádory jsou kvůli jejich náhodné povaze vývoje přirozeně náchylné ke spontánní regresi (SR). Model charakterizuje populaci aktivně proliferujících buněk, které mohou vést ke vzniku diferencovaných buněk. Proces buněčné diferenciaci je ireversibilní a zpravidla končí buněčnou smrtí (Yakovlev a kol., 1999). Pacienti s rakovinou často nesou nádorově reaktivní T-buňky rozpoznávající nádorové antigeny, nádorově specifické T-buňky lze nalézt ve vyšších počtech mezi tumor-infiltrujícími lymfocyty (TIL). T-buňky jsou

přirozeně tolerantní k rakovinným buňkám, jelikož rakovinové buňky pocházejí z vlastního já a jeví se tak imunitnímu systému více jako self než non-self a navíc reaktivita nádorového antigenu je velmi slabá (Hobohm, 2005). Varianty odolné této fázi vstupují do fáze úniku, kde buňky nekontrolovatelně rostou a šíří se. Nádorové buňky rostou ve vícestupňovém procesu, který vede k úplnému úniku před imunitním systémem hostitele. Kombinace ochranných a podporujících účinků imunitního systému během vývoje nádoru se nazývá imunoeditace rakoviny. Imunoeditace zahrnuje schopnost kontrolovat a utvářet rakovinu a je výsledkem tří fází – eliminace, rovnováhy a úniku – fungujících buď samostatně, nebo v sekvenci. Eliminace je proces o čtyřech stupních začínající protinádorovou imunitní reakcí. Prvotní úlohu zde mají buňky vrozeného imunitního systému, které rozpoznají přítomnost nádoru jako lokální poškození tkáně neboli stromální remodelaci, která indukuje nezbytné zánětlivé signály přitahující buňky do místa růstu nádoru. Zde jsou infiltrující lymfocyty, přirozené zabíječské buňky a přirozené zabíječské T-buňky, stimulovány k produkci IFN- γ indukující smrt nádorových buněk, nebo také chemokiny bránící angiogenezi, čímž podporují smrt nádorových buněk. Třetím krokem eliminace je transaktivace NK buněk a makrofágů prostřednictvím reciproční produkce IFN- γ a IL-2. K samotné smrti buněk dochází via apoptózu a produkci reaktivních kyslíkových a dusíkových meziproductů. Stádium eliminace končí osídlením místa nádoru nádorově specifických CD4⁺ a CD8⁺ T-buněk a cytolytických T-lymfocytů ničící nádorové buňky nesoucí antigen, které v místě zůstanou. Buňky, které přežily eliminační fázi, postupují do rovnovážné fáze, kde je na geneticky nestabilní buňky a na buňky s mutacemi vyvíjen selekční tlak. Varianty odolné i této fázi vstupují do fáze úniku, kde buňky nekontrolovatelně rostou, šíří se a dochází ke vzniku malignity (Sengupta a kol., 2010).

Intuitivně, slovo spontánní zde neneso svůj plný význam a otázkou zůstává, jak zasadit pozorování spontánní regrese nádoru do kontextu popsaných konceptů interakcí imunitního systému hostitele s nádory a prozkoumat potenciální mechanismy, kterými lze teoreticky imunitní systém manipulovat za účelem vyvolání regrese.

2 Cíle práce

- Nalézt zdokumentované případy spontánní regrese rakoviny bez cílené léčby a pokusit se o jejich kategorizaci.
- Pokusit se vysvětlit spontánní regresi na imunologické úrovni.
- Zhodnotit, zda by pozorované případy regrese rakoviny našly experimentální či klinickou odezvu.
- Vytipovat dosud neobjasněné kazuistiky a možné směry výzkumu, které by mohly vést k jejich objasnění s potenciálním klinickým dopadem.

3 Spontánní regrese rakoviny

3.1 Spontánní regrese

Spontánní regrese rakoviny je definována jako úplné nebo částečné vymizení nádorového onemocnění bez jakékoliv léčby či terapie, která by mohla ovlivnit maligní onemocnění. Tato definice objasňuje spontánní regresi vztaženou jen na případy, kdy rakovina není cíleně léčena, a připouští i případy, kdy regrese nebyla zcela úplná nebo trvalá. Je to téma špatně srozumitelné a málo zdokumentované, ale také téma velkého zájmu v oblasti lékařské a chirurgické onkologie. Předpokládaná patogeneze a související faktory jsou přinejmenším hypotetické. SR rakoviny má extrémně vzácný výskyt, odhadovaná míra je 1 z 60 000 - 100 000 obětí rakoviny, ale u některých druhů rakoviny byla popsána vyšší míra regrese, např. u dětských neuroblastomů, kde poměr regrese byl odhadován na 1:6. Naopak nádory nitrobřišních orgánů vykazují mnohem menší míru výskytu regrese, SR karcinomu slinivky břišní patří mezi nejvzácnější (Chin a kol., 2018). Většina literatury je založena na jednotlivé kazuistice, nebo jejich přehledu, které nabízejí pohled na její relativní frekvenci u různých neoplastických onemocnění a její možné mechanismy, které se mohou na ní podílet. Velké množství autorů, kteří se SR zabývají, neuvádějí možné důvody nebo zapojené mechanismy. Je pochopitelné, že vědecká literatura poskytuje obecně málo dat k vysvětlení tohoto procesu. Zveřejnění takové studie vyžaduje, aby se autor držel věrohodných nevědeckých odhadů. Na druhou stranu existuje mnoho případů, které naznačují přímé zapojení mechanismů, nebo kde autoři cítili dost důvěry a snažili se o spekulace možných mechanismů (Challis a Stam, 2009).

3.2 Historie

Historický pohled na fenomén, jako je SR, nabízí vodítka k jeho příčinám. Většina historiků začíná s příběhem pana Peregrine Laziosi (1260-1345), u kterého byl zaznamenán velký růst masy na jeho noze vycházející z holenní kosti, na které noze přesně se data neshodla. Lékaři diagnostikovali hmotu jako zhoubnou a rozhodli, že jedinou možností je podstoupení amputace. V době čekání na operaci, opět bez přesných dat týkajících se časového rámce, masa prorostla ke kůži a okolní tkáň se přeměnily na vředy s vytékajícím množstvím páchnoucího hnisu. I když není zpráva, že by pacient byl febrilní, příznaky naznačují závažnou bakteriální infekci. Následně v den operace při vyšetření bylo zjištěno, že nádor je v regresi. Nakonec se noha zcela zahojila a Laziosi se dožil 85 let. V roce 1726 byl kanonizován na svatý Peregrine a dnes je uznáván Římskou Katolickou církví jako patron pacientů s rakovinou. Jméno mladého kněze Peregrine převzaly nádory, které prostoupily regresí, a jsou nyní známé jako Saint Peregrine tumory (Vernon, 2018). Ačkoli skeptici by mohli namítnout, že to byla jen výjimečná událost, či mylná diagnóza zhoubného onemocnění, je zde stále skutečnost, že k regresi růstu došlo v přítomnosti zjevného infekčního procesu. Značný počet publikovaných případů regrese napovídá, že se nádory a hematologické rakoviny vyskytly současně s infekcí, včetně záškrtu, hepatitidy, chřipky, malárie, spalniček, neštovic, syfilis nebo tuberkulózy. Ačkoliv se případy vyskytovaly v době před znalostí mikroorganismů samotných, pozorování příčiny a následku byl zaznamenán již ve velmi raných pracích. První důkaz léčby rakoviny byl zaznamenán pomocí mikroorganismů v iberském papyru (1550 př. n. l.), kdy egyptský lékař Imhotep (2600 př. n. l.) použil obklad s drenáží a usnadnil tak rozvoj infekce v místě léze s cílem dosáhnout regresi nádoru. Během 17. a 18. století se rozšířily různé podoby imunoterapie k léčbě rakoviny a na počátku 20. století Paul Ehrlich usoudil, že jde o tělu vlastní imunitní systém, který zabrání rakovině. Zatímco byl Ehrlich za svou teorii cílené terapie svými kolegy odsuzován, lze říci, že Ehrlichova teorie zůstala zpochybňována více než půl století, dokud věda nezačala mít lepší porozumění pro imunitní systém a byly objeveny nádorové antigeny. I když podrobné vysvětlení toho, jak imunita funguje a proč má schopnost bojovat s rakovinou, nebylo známé, našli se tací, kteří uznali, že imunitní systém může stimulovat protinádorovou aktivitu (Vernon, 2018).

V 1966 vydal Everson s Cole a kol. knihu o spontánní regresí rakoviny hlášené od roku 1900 do 1965. Podařilo se jim najít 176 dobře zdokumentovaných případů tohoto jevu, doplněnými případy, které jim předali jejich přátelé. Cole uvedl, že nebyla nalezena žádná konkrétní příčina vzniku regrese, ale popsal možné vztahy měly následující mechanismy:

eliminace karcinogenů, imunologické působení, trauma neboli změna vztahu antigen-protilátka, hormonální působení, ozáření, infekce bez, nebo s horečkou, léky a chemikálie (Cole, 1976). Stanovili přísná kritéria pro diagnózu, včetně zdokumentované histologické regrese biopsií prokázaných metastáz a regrese metastatického tumoru po léčbě uznanou za neúčinnou (Abdelrazeq, 2007). Případy, které nebyly potvrzeny, byly eliminovány, stejně tak případy, ve kterých jakákoliv forma léčby mohla být schopna vyvolat regresi. Záznamy u leukémie, onemocnění lymfatického systému a retinoblastom byly vynechány, jelikož histologické důkazy potvrzující přítomnost byly k dispozici jen zřídka (Vernon, 2018).

Tentýž rok publikoval samostatně Boyd knihu, kde podrobně popsal 61 obdobných případů. Následně Challis a Stam vydali přehled všech případů od roku 1900 do 1987, přezkoumali literaturu od roku 1966 do 1987, včetně případů v předchozích dvou publikacích, ale bez podrobností o jednotlivých případech. Další stojí za zmínku publikace z roku 1993, kdy O'Regan a kol. publikoval bibliografii o spontánní regresi, která zahrnovala benigní a maligní novotvary. Kombinace těchto čtyř souborů dat dokládá, že nejčastějšími typy nádorů podstupující spontánní regresi na základě četnosti hlášení, jsou renální buněčný karcinom (RCC), non-Hodgkinův lymfom, leukémie, neuroblastom a maligní melanom (Abdelrazeq, 2007).

4 Imunita

4.1 Složky imunity

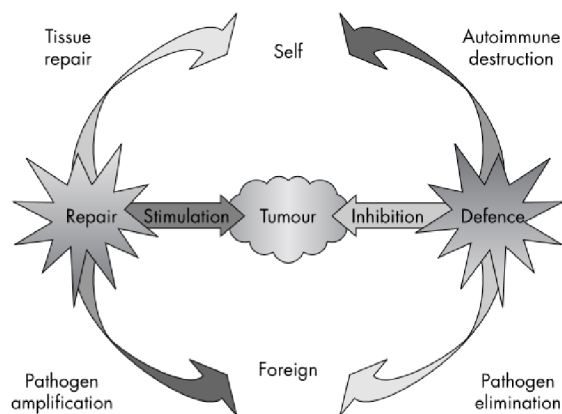
Schopnost rozpoznat patogeny je zásadní pro všechny vrozené buňky imunity. K rozpoznání patogenů buňkami vrozené imunity dochází pomocí molekulárních vzorů spojených s patogeny (PAMPs) a receptorů rozpoznávající vzory (PRRs), které se nacházejí ve všech buňkách vrozeného obranného systému. PAMPs obsahují molekulární vzorce, které jsou jedinečné, a každý PAMP má odpovídající unikátní PRR v jedné nebo více buňkách vrozené imunity, které slouží k identifikaci a zachycení patogenu. Mezi PAMPs patří lipopolysacharidy (endotoxiny), peptidoglykan v buněčné stěně, lipoproteiny v kapsuli bakterií, flagelin v bakteriálních bičících, hypometylovaná DNA a virová dvouvláknová DNA (Thomas a Badini, 2011). Důležitým zprostředkovatelem vrozené imunitní odpovědi je rodina receptorů Toll, které jsou primárně exprimovány na makrofázích a dendritických buňkách (DC). Tyto receptory řídí průběh přirozené obranné reakce a formují reparativní reakce. Stejně jako rány, tak i expandující nádory uvolňují chemokiny a další cytokiny, které přitahují leukocyty, které generují reparativní reakce, kdy imunitní systém v podstatě podporuje růst nádoru. Nádor, který je částečně tělu vlastní a částečně cizí, tak může vyvolat reakci reparace, kdy intratumorální leukocyty podporují jeho růst (Hoption Cann a kol., 2003).

Jedními z nejdůležitějších buněk protinádorového systému jsou tzv. NK buňky (přirození zabíječi). Jedná se o lymfogranulární buňky, které mají schopnost zabít vnikající patogeny. NK buňky se nacházejí na rozhraní vrozeného a adaptivního imunitního systému. Pocházejí z lymfoidního progenitoru a migrují do sekundárních lymfoidních tkání. Při stimulaci se uvolní z mandlí, lymfatických uzlin a sleziny a ničí infikované a rakovinné buňky. Jsou v první linii obrany a nevyžadují paměť z přechozího setkání. Nedávný výzkum zdůrazňuje, že NK buňky jsou regulačními buňkami zapojenými do recipročních interakcí s dendritickými buňkami, makrofágy, endoteliálními buňkami a T-buňkami. Lymfokiny, které vylučují, signalizují a moduluji vznikající B- a T-buňky. T-lymfocyty jsou zodpovědné za imunitu zprostředkovanou buňkami a B-lymfocyty za adaptivní humorální imunitu. B - buňky a jimi produkované protilátky hrají významnou roli při lýze nádorových buněk zprostředkovanou komplementem, ale i v procesech buněčné cytotoxicity zprostředkované protilátkami (ADCC) a na protilátkách závislé fagocytóze (ADP), stejně tak jako cytotoxické T-buňky (Tc) a NKT buňky (podskupina T lymfocytů vykazujících známky přirozených zabíječů). Tc zabíjí buňky podle komplexu MHC-antigen na buněčné stěně, kdežto NKT buňky aktivně vyhledávají a zabíjejí nádorové buňky např. při metastázování rakoviny. Pozměněné buňky nevykazující MHC-antigen komplex jsou cíleny NK buňkami.

Spojením vrozeného a adaptivního imunitního systému při potlačování rakoviny hrají klíčovou roli dendritické buňky, které se nacházejí ve sliznicích v ústech, nosu, uchu a tlustém střevě. Tyto buňky po požití patogenů a jejich fragmentů rozkládají jejich antigeny na peptidy, které přenášejí do lymfatických uzlin a předkládají je na svém povrchu naivním T-buňkám. Aby byly dendritické buňky aktivní, potřebují být stimulovány signály, jako jsou PAMPs na bakteriích a virech, které ale chybí rakovinným buňkám. Pozorování naznačují, že k účinné aktivaci lytického potenciálu našeho imunitního systému je vhodné, aby byl nádor infikován. V opačném případě nádor uvolňuje chemokiny, které generují reparativní reakci imunitního systému podobnou jako ve sterilní ráně, což podporuje hojení a progresi nádoru produkcí růstového faktoru, angiogenezí atd. (Thomas a Badini, 2011).

4.2 Dualita imunitního systému

Imunitní systém má dvě hlavní funkce: obranu a opravu. Například obranná role může být aktivní u akutní infekce, kdy cytotoxické buňky vyhledávají a ničí patogeny. I když na dobře známý reparační proces po poranění je kladen menší důraz, ve skutečnosti výzkum potvrdil, že TIL nedokáže vždy inhibovat růst, ale také aktivně pomáhá progresi nádoru prostřednictvím svých reparačních funkcí (Hoption Cann a kol., 2002). Následující model na **Obr. 1** ilustruje dvoustranou povahu imunitního systému. Při rozvoji nádorového onemocnění, relativní rovnováha obou stran určuje jeho konečný výsledek. Nádor indukuje reparační stranu a tím odvrací aktivity ve svůj vlastní prospěch. Exogenní antigenní stimul, např. bakteriální, virové nebo plísňové produkty, mohou posunout rovnováhu zpět k obranné imunitní reakci, což vede k regresi nádoru. Příklad zdůrazňující tuto dualitu byl diskutován Williamsem v roce 1898. Všiml si antagonismu mezi rakovinou a aktivní tuberkulózou s tím, že je nanejvýš výjimečné najít u téhož jedince obě onemocnění v aktivním vývoji. Toto tvrzení potvrdili i Carlson a Bell, když zjistili, že aktivní tuberkulóza se méně vyskytuje u pacientů s rakovinou než bez rakoviny. Stejná infekce tak může stimulovat buď imunitní obranné nebo reparační reakce, které mohou potlačit nebo zvýšit růst nádoru (Hoption Cann a kol., 2003).



Obr. 1: Dualita imunitního systému (Hoption Cann a kol., 2003).

Diagram znázorňuje dvě cesty imunitní odpovědi, na cizí a svoje antigeny. Tmavě šedé šipky značí škodlivé procesy a světle šedé prospěšné imunitní odpovědi (Hoption Cann a kol., 2003). Obranná reakce na infekci může současně potlačit růst nádoru, zatímco sterilní trauma v místě nádoru, např. operace, může růst stimulovat (Hoption Cann a kol., 2002).

Nelson a Ganss přezkoumali některé aspekty úlohy zánětu při podpoře nebo potlačení růstu rakoviny. Ačkoli je mnoho leukocytů potenciálně schopno zabíjet nádorové buňky, experimentální a klinické důkazy naznačují, že ve většině případů přispívají k progresi nádoru.

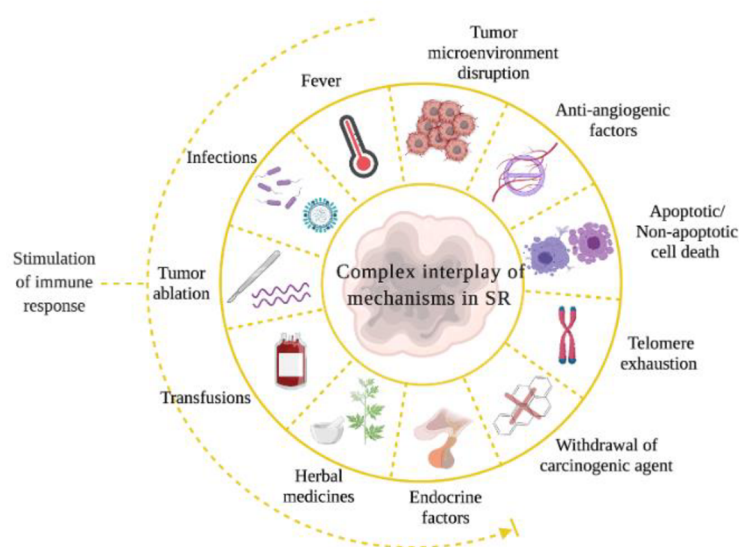
Rodina TNF patří mezi nejvíce charakterizované cytokiny produkované aktivovanými leukocyty. Někteří členové rodiny proliferaci indukující TNF ligand, APRIL atd. podporují progresi nádoru, naopak další, např. inhibitor vaskulárního endoteliálního růstu, může potlačit angiogenezi a růst tumoru, nebo dokonce vyvolat nekrózu tumoru (Rüegg, 2006).

Imunoterapie rakoviny je založena na domněnce, že imunitní systém může být posílen nebo stimulován k napadení zhoubných nádorů. První systematická studie imunoterapie maligních nádorů byla započata právě Williamem B. Coleyem, známým chirurgem nemocnice Memorial v New Yorku, v roce 1891. Coley se během revize záznamů nemocnice v New Yorku dozvěděl o pacientovi, který měl před sedmi lety neoperovatelný maligní nádor na krku, který údajně zmizel poté, co se u něj objevil erysipel, a nadále neměl žádné známky reziduálního tumoru. To inspirovalo Coleyho k prohledání literatury a hledání dalších pacientů, kteří prodělali remisi rakoviny souběžně s bakteriální infekcí. Našel konkrétní příklad, kdy německý lékař Busch v roce 1867 oznámil, že zhoubný nádor pacienta zmizel po onemocnění erysipelem. Později, v roce 1888, Bruns záměrně injikoval streptokoky pacientovi s rakovinou, aby vyvolal erysipel, po kterém si všiml zmenšení nádoru. Coley mu se podařilo najít kolem 47 případů dokumentující příznivý vliv infekcí na nádory. Byl přesvědčen, že těžká infekce může způsobit regresi rakoviny. S velkou dávkou odvahy injikoval v roce 1891 svému prvnímu pacientovi streptokoky *Streptococcus pyogenes*, s čímž uspěl a všiml si zmenšení zhoubného nádoru. Úspěch ho povzbudil k léčbě dalších dvou pacientů se sarkomy dlouhých kostí. I přesto, že injekce se zdály být nebezpečné a tito dva jeho pacienti zemřeli na infekci, došlo k určitému pozorovatelnému zmenšení jejich nádorů (Chin a kol., 2018). Výzkumnice Martha Tracy vyrobila mnoho očkovacích dávek pro Coleyho, ale také sama experimentovala se širokou škálou usmrcených bakteriálních vakcín na zvířecích nádorech. Zjistila, že nejúčinnější byly ty, které vyvolávaly lokální i systémové reakce (Hoption Cann a kol., 2002). Na to v roce 1891 Coley publikoval svou první práci popisující tyto tři pacienty. Z důvodu nebezpečí živých streptokoků Coley pokračoval v léčbě pomocí tepelně usmrcených streptokoků společně v kombinaci s bakterií *Serratia marcescens*. Následně se tato směs stala velmi známou, zejména jako „Coleyho toxin“ (McCarthy, 2006). Coley použil tuto vakcínu u muže s neoperovatelným sarkomem zahrnující břišní stěnu, pánev a močový měchýř. Sarkom úspěšně zcela ustoupil a pacient zemřel na infarkt myokardu o 26 let později. Ve své studii Wiemann a Starnes aplikovali tento přípravek injekčně pacientům do nádorů s pokročilými sarkomy se zaznamenaným 44 % zvýšením 5letého přežití. Bohužel tyto studie byly do značné míry přehlíženy z důvodu nástupu chemoterapie a radioterapie (Chin a kol., 2018). Nicméně Coley tvrdil, že aby byl postup účinný, musí být splněno několik podmínek, včetně vyvolání akutní infekce, která vyvolá u pacienta horečku.

Jedno z posledních úspěšných použití toxinu podle Coleyho bylo hlášeno v roce 1980 v Číně, kdy pacientovi s terminálním karcinomem jater bylo podáno celkem 68 injekcí během 34 týdnů. Kromě T-buněk, významnou roli v remisi hrají granulocyty, makrofágy a dendritické buňky, jejichž počet se během léčby značně zvyšuje. Coleyho toxin byl účinný proti lymfomům, sarkomům, myelomům, avšak nepochopení přesného mechanismu účinku toxinu a rizika spojená s infikováním pacientů s potenciálně patogenními bakteriemi a nepředvídatelnými reakcemi na léčbu vedly k opuštění této léčebné strategie v původní podobě. Přesto remise nádorů vyvolaná infekcí vrhla světlo na důležitou roli imunitního systému (Radha a Lopus, 2021).

5 Možné mechanismy ve spojení s kazuistikami

Většina zmínek podporující jev spontánní regrese popisuje výskyt, ale nediskutuje možné příčinné mechanismy. V přehledu Eversona a Colea se Cole odkazoval na imunologické mechanismy jako na nejdůležitější faktor spontánní regrese. Ačkoli nyní existuje rozšířený seznam potencionálních mechanismů, tento názor obecně převládá. Mezi další příčinné faktory citované Eversonem a Colem patří hormony, operační trauma a eliminace karcinogenu. Později, Challis a Stam ve své studii případů uvedli zranění a diferenciaci nádoru, nekrózu a psychologické faktory jako další možné mechanismy. Stoll v diskusi o nových pohledech navrhl přírodní faktory a chemické látky, kde citované specifické přírodní faktory byly onkogeny, růstové faktory a cytokiny a zmíněná chemická činidla zahrnující metotrexát a sloučeniny schopné indukovat diferenciaci, jako jsou retinoidy, interferon a některé složky potravy. Současná znalost neoplázie navrhuje mezi další mechanismy epigenetické změny a indukci apoptózy. Zatímco většina údajů o příčinných faktorech je jen spekulativní, novější literatura zahrnuje i laboratorní studie regresních lézí a srovnání buněčných infiltrátů z regresivních a proliferativních lézí (Papac, 1996).



Obr. 2: Potenciální mechanismy regrese rakoviny (Radha a Lopus, 2021).

Obr 2. znázorňuje možné mechanismy zapojené do spontánní regrese rakoviny. Vyobrazené faktory stimulující imunitní odpověď, včetně horečky a infekce, mohou podporovat regresí, podobně jako narušení mikroprostředí nádoru, biopsie, ablace a indukce buněčné smrti různými prostředky.

5.1 Horečka

V těchto dnech je horečka obvykle považována za nežádoucí, nadbytečný, slábnoucí stav, kterému by mělo být ve výchozím stavu zabráněno. Takové postavení k významu horečky však nebylo vždy aktuální, Parmenides (asi 540 ± 480 př. n. l.) řekl: „Dej mi sílu vyvolat horečku a vyléčím všechny nemoci.“ Po mnoho staletí, s výjimkou toho nejnovějšího, byla považována horečka jako mocný a výkonný mechanismus v boji proti všem druhům onemocnění, včetně rakoviny (Hobohm, 2001).

Horečka je ve skutečnosti vysoce konzervovaná fyziologická reakce. Je to více než jen zvýšení teploty a nejedná se o analogii hypertermie, tj. mechanicky dosažené zvýšení teploty. Na rozdíl od hypertermie, horečku doprovází mnoho imunologických změn, zejména zvýšení rychlosti biochemických reakcí a proliferace a četnější zránění a aktivace leukocytů. Febrilní termogeneze (zimnice, třesavka atd.) je spojena se zvýšením rychlosti metabolismu o 200 - 300%, kdežto udržování hypertermie je spojené s 30 - 50% zvýšením rychlosti metabolismu. Dokonce i zvířata, která nemohou sama generovat horečku (ryby, obojživelníci, plazi atd.) při infekci vyhledávají okolní teplo. Navíc toto chování u infikovaných zvířat odpovídá výraznému zlepšení přežití oproti zvířatům, kterým takové chování bylo zabráněno. Podobně jako u zvířat, která mohou generovat horečku, podávání antipyretik omezuje schopnost ničit patogeny a snižuje přežití ve srovnání s neléčenými zvířaty (Hoption Cann a kol., 2003). Vzhledem k tomu, že je horečka metabolicky náročná, musí hostiteli kompenzovat podstatnou výhodu. Překvapivě málo je známo o imunologických účincích horečky, o to méně je známo, pokud jde o výhody, které může horečka poskytnout. Ve stínu toho se zdá být nešťastné, že horečka je v nemocniční rutině obvykle potlačována. Do určité míry byly zkoumány účinky hypertermie, tepla aplikovaného zvenčí, ve srovnání se skutečnou horečkou, při nichž byla pozorována menší a odlišná produkce cytokinů. Naopak teplem podobným horečce (41 °C, 6 hodin) ošetřené DC byly významně účinnější při stimulaci T-buněk ve srovnání s tepelně neošetřenými DC, jelikož tepelné zpracování DC aktivuje transkripční faktor, který reguluje řadu imunologických genů. Podobné výsledky byly získány i *in vivo* u myši po tepelném ošetření hypertermie (41 °C, 1 hodina) (Hobohm, 2005).

Již dávno byla zaznamenána korelace mezi horečkou a regresí, ale postupem času byla opomíjena. V roce 1918 Rohdenburg uvedl: „Největší počet spontánních regresí nastal po neúplném chirurgickém odstranění nádoru a jako další v pořadí po některých akutních horečnatých procesech...“, takže rozlišoval pooperační a infekční horečku. Shromáždil celkem 302 případů regrese, kde ve 27 případech byla přiřazenou příčinou absorpce akutní infekce a v 69 případech neúplná operace doprovázena několikadenními vysokými teplotami.

Nejčastější infekcí byl erysipel, infekce způsobující zvláště vysokou horečku a produkující exotoxiny, které se mohou jevit jako superantigeny, což vede k polyklonální expanzi T-buněk. Pokud tedy horečka často předchází regresi, mohla by existovat příčinná souvislost. Hypotézu terapeutické hodnoty horečky lze uvést do souladu jak s úspěšnými historickými pokusy pomocí bakteriálních extraktů, tak s imunologickými důkazy a studiemi, že horečka v osobní anamnéze snižuje pravděpodobnost pozdějšího rozvoje rakoviny. Navíc dnes bychom měli být schopni vyvolat a kontrolovat horečku mnohem lépe než před 200 lety (Hobohm, 2005).

Snad jako první experiment s lidským pacientem popsal ve vydání *Berliner Klinische Wochenschrift* ze dne 13. března 1868 prof. Busch, při kterém byl učiněn pokus léčit rakovinu indukci infekce. Již dříve Busch pozoroval resorpci nádorové hmoty u některých pacientů po tom, co dostali erysipel, způsobující těžkou kožní infekci doprovázenou akutní zánětlivou reakcí. Na 19letém pacientu se sarkomem na krku vyzkoušel účinek řízené akutní infekce erysipelu, a protože v té době nebylo možné kultivovat bakterie, využil druhého pacienta s akutní infekcí erysipelu a aplikoval ho na malé popáleniny na krku pacienta se sarkomem, čímž vyvolal typickou erysipelovou růži, teplota pacienta se během několika dní zvýšila na 40 °C a nádor se do 2 týdnů zmenšil. Bohužel se pacientovi vyvinuly vážné oběhové problémy a veškeré úsilí museli věnovat utlumení infekce. Po vyléčení infekce nádor znovu narostl a pacienta propustili bez další léčby (Hobohm, 2001).

Horečka je velmi dobře zdokumentovaným korelujícím faktorem s regresí rakoviny. Podle Nautseho a McLareneho studie byl Coleyho toxin při léčbě neoperovatelných rakovin účinnější u pacientů, kteří trpěli vysokými horečkami (>38 °C) (Chin a kol., 2018). Při reakci na PAMP generují imunitní buňky infikovaného organismu řadu endogenních pyrogenů. Mezi ně patří IL-1, IL-6 a TNF- α . Předpokládá se, že tyto cytokiny narušují toleranci imunitního systému tím, že indukují zrání primárně dendritických buněk, které jsou klíčové pro zahájení cytotoxické protinádorové odpovědi T-buněk (Wrotek a kol., 2018). Uwe Hobohm pozoroval Coleyho toxiny a jejich účinnost vysvětlil následující kaskádou: „Horečka generuje zánětlivé faktory s kostimulační aktivitou, která stimuluje klidově dendritické buňky DC, což vede k aktivaci T buněk a fyzikální poškození rakovinných buněk vede k náhlému přísunu rakovinných antigenů k DC.“ Jinými slovy, horečka je stav, při kterém tělu vlastní antigeny rozpoznávající mechanismus se zapne na tak vysokou úroveň aktivity, při které je schopný rozpoznat rakovinu i mikrobiální antigeny. Dendritické buňky pak sdělují identitu patogenu lymfocytům k vytvoření aktivní imunity (Jessy, 2011). Předpokládá se, že nádorové buňky jsou obecně náchylnější k vysokým teplotám a ve větší míře podléhají nekróze ve srovnání s normálními buňkami (Chin a kol., 2018). Horečka produkcí tepla může způsobit uvolňování

neobvykle velkého množství buněčných zbytků z rakovinných buněk, které dendritické buňky shromažďují a mohou tak účinněji aktivovat imunitní systém (Thomas a Badini, 2011). U některých rakovin se imunogenní komplexy HSP-peptidů po tepelném ošetření projevují ve větší míře na rakovinných buňkách, což je důležitá vlastnost ve spojení se schopností komplexů aktivovat NK buňky. Dále fakt, že protein tepelného šoku HSP90, který se uvolňuje z buněk v důsledku nekrotické smrti, způsobuje zrání DC, představuje další cestu obranné linie nezávislé na MHC poskytované CD4+/CD8+ T-buňkami. Nabízí se možná schopnost horečky generovat chybějící kostimulační signál přes DC potřebný pro plnou aktivaci klidových nádorově specifických T-lymfocytů, následovanou úplnou nebo částečnou regresí nádoru, eradikací dormantních rakovinných buněk z pohledu prevence, nebo eradikací reziduálních nádorových buněk po pooperační infekci (Hobohm, 2005).

Uvedené údaje dokládají, že infekční horečka může být pro pacienty velice prospěšná.

Unikátní případ se stal pacientce, u které od roku 2004, více než 13 let, docházelo k progresi maligního melanomu, včetně vzdálených metastáz. Pacientce byl melanom klasifikován jako melanom stadia IV, ale od počáteční diagnózy pacientka odmítala navrhované léčebné postupy a v důsledku toho byly provedeny pouze některé chirurgické zákroky. 10 měsíců po excizi primární léze, byly identifikovány a chirurgicky odstraněny nové nádory. Onemocnění bohužel progredovalo a podle očekávání, dva roky po diagnóze byly identifikovány metastázy v levé mozkové hemisféře, přičemž mozkové metastázy jsou klinickou výzvou při léčbě pacientů s melanomem. Během několika let měla pacientka několik epizod horeček, které nebyly záměrně léčeny léky, ale po každé epizodě horečky pacient pozoroval vymizení nádorů, což potvrdilo také lékařské vyšetření. V současné době, i přes zpočátku špatnou prognózu, trpí pacient pouze symptomy, které jsou důsledkem chirurgické resekce mozkových metastáz. Většina jejích zhoubných nádorů buď zmizela, nebo se stabilizovala bez dalšího růstu. Identita faktoru odpovědného za zlepšení stavu pacienta není jasná, analýza případu upozorňuje na několik epizod infekční horečky. Autoři předpokládají, že horečka aktivovala u pacientky některé protirakovinné mechanismy a tento případ znovu potvrdil kdysi známé, ale v současnosti zapomenuté protinádorové vlastnosti horečky (Wrotek a kol., 2018).

5.2 Infekce

Příroda nám poskytla infekce, akutní i chronické, které mohou mít škodlivé i příznivé účinky na lidský systém. Regresi rakoviny často předcházejí akutní infekce, při kterých horečka zvyšuje obranu hostitele, produkuje teplo a může produkovat neobvykle velké množství buněčných zbytků z rakovinných buněk, což pravděpodobně vede k tomu, že dendritické buňky shromažďují více antigenů rakovinných buněk. Vysoké množství antigenu tak může účinněji stimulovat a aktivovat imunitní systém (Thomas a Badini, 2011).

Bakteriální a virové infekce jsou obzvláště zdokumentované ve spojení se spontánní regresí. Poznatky z těchto zjištění celou problematiku výrazně podporují, jako již zmíněná nepřímá indukce spontánní regrese v Ebersové papyru, kdy egyptský lékař Imhotep aplikoval obklady na nádory s incizí k vyvolání infekce, nebo snad nejznámější případ katolického kněze Peregrine Laziosi z 12. století, který se zotavil z onemocnění na jeho jedné holenní kosti (Radha a Lopus, 2021).

5.2.1 Bakteriální infekce

Je namítáno, že pokles počtu hlášených případů spontánní regrese rakoviny lze přičíst k modernímu přístupu k léčbě; nástupu aseptických technik, používání profylaktických antibiotik, časných antibiotických intervencí při infekci či přítomnosti imunosupresivní chemoterapie. Antibiotika a aseptické techniky významně snižují pooperační infekce, naopak chemoterapie a ozařování tlumí aktivaci imunity, i když k infekci dojde. Přestože bylo v posledních několika sto letech publikováno mnoho záznamů spontánní regrese tumoru, staly se tyto zprávy vzácnou lékařskou literaturou. Prakticky většina zpráv zaznamenávají regresi doprovázenou infekcemi hepatitidy, záškrtu, kapavky, chřipky, malárie, spalniček, neštovic, syfilis a další pyogenních i nepyogenních infekcí (Hoption Cann a kol., 2002). Jeden z časných případů uvedl Deidier v roce 1725, kde poukázal na to, že nádory syfilitických pacientů byly vyléčeny častěji než ostatní, a že prostitutky nakažené syfilis měly nižší frekvenci rakoviny, než průměrná populace (Hobohm, 2001). Le Dran v roce 1742, popsal 15letou pacientku, která trpěla rozsáhlou inoperativní rakovinou levého prsu. Nádor ulceroval a vyvinula se gangréna, načež se během 2 dnů celý nádor odloučil s profúzním krvácením a hnisáním. Po 5 týdnech se rána zahojila, nemoc se však opakovala a pacientka o 8 měsíců později nemoci podlehla. V roce 1752 Amoureaux léčil pacientku s ulcerovaným maligním prsem příkládáním septického obvazu. Pacientka dostala horečku a hnisavý těžký zánět, po kterém za 4 týdny následovala kompletní regrese. Jiní lékaři záměrně zkoumali mnohočetné hnisavé vředy po operaci rakoviny, obecně se nacházely v nádoru, nebo jeho periferii.

Podobnou analogovou metodu použil Verneuil, po operaci nechal řez otevřený nebo volně s přiloženou drenáží, kde pak docházelo k hnisání. Verneuillovo student učinil postřeh a ptal se sám sebe, zda nespočívá tajemství úspěchu v hnisání a zda to nehraje zásadní roli při oddalování recidivy. Kromě těchto postupů, někteří badatelé navodili regresi nádoru injekčním podáním infekčním agens. Tyto základy imunoterapie získaly určité všeobecné přijetí v 19. století (Hoption Cann a kol., 2002). V roce 1899 britský vědecký pracovník D'arcy Power poznamenal: „Tam, kde je malárie běžná, rakovina je vzácná.“ (Thomas a Badini, 2011). Tanchou ve svém pojednání poznamenal: „Je pozoruhodné, že největší počet vyléčení byla způsobena právě gangrénou. Gangréna může být považována za terapeutickou látku, ať už spontánní nebo lékařsky vyvolanou.“ Tato opatření propagoval i Cruveilhier. Uvedl, že prospěšný zánět může být spontánní nebo vyvolán uměle. Výsledkem se stává gangréna postižených tkání, po které nastupuje úplné odloučení a radikální vyléčení. V důsledku však rostoucí popularity Listerových metod pro aseptickou chirurgii na konci 19. století a na počátku 20. století, se septická terapie brzy dostala do pozadí mezi onkologickými chirurgy, kteří neoceňovali její terapeutickou hodnotu (Hoption Cann a kol., 2002).

I když Coleyho vakcína a její léčebný režim měl plno nežádoucích příznaků, je důležité pochopit, že příznaky z toho vyplývající, např. zimnice, únava, horečka, patří mezi normální adaptivní reakce na imunostimulaci a usnadňují regresi onemocnění (Hoption Cann a kol., 2003). Coleyho myšlenky přijali i jeho vlastní děti. Syn Bradley, rovněž ortopedický chirurg, jej vystřídal ve funkci vedoucího oddělení kostních nádorů v nemocnici Memorial Hospital a zatímco obhajoval chirurgii jako hlavní léčbu kostních sarkomů, podporoval užívání Coleyho toxinů jako doplňkové terapie. Jeho dcera Helen se dala cestou výzkumu rakoviny a zasvětila svůj život studiu toxinu svého otce. Po Coleyho smrti se obor imunologie vyvíjel v sofistikovanou specializaci. Byl studován vliv mnoha faktorů na nádory, jako je streptokináza, tumor nekrotizující faktor, interferony, a mnoho dalších cytokinů, které všechny souvisejí s imunitním systémem. Intuice Williama Coleyho se ukázala jako správná: Stimulace imunitního systému může být účinná v léčbě rakoviny. Stal se vzorem klinického vědce, který využíval svou praxi k zahájení výzkumu a budování teorií. Ale ve své době se setkal s tvrdou kritikou, navzdory které však Coley vytrval na svých nápadech a dnes je uznávána jejich potenciální hodnota (McCarthy, 2006). Coleyho poznatky o regresi rakoviny spojené se smíšenou bakteriální vakcínou podnítily ostatní, aby zkoumali základní mechanismy tohoto jevu, konkrétně identifikovat „aktivní“ složku vakcíny a určit hostitelské faktory vzniklé v reakci na vakcínu, které by mohly vyvolat regresi nádoru. Cytokiny jako např. TNF, interleukiny a interferony byly považovány za možnosti, avšak odpověď zní daleko složitěji. Jakákoli imunitní odpověď na patogeny je spojena s množstvím cytokinových

kaskád, které spouští další kaskády s rozmanitou buněčnou odpovědí. Po intravezikálním podání BCG (*Mycobacterium bovis*) vakcíny, používané dosud při terapii karcinomu močového měchýře, bylo detekováno v moči široké spektrum cytokinů, včetně IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-18, faktoru stimulující kolonie makrofágů a TNF. Mnohem více cytokinů bylo v různé míře sníženo v průběhu léčby, přesto to ilustruje myšlenku, že jednotlivé imunomodulační cytokiny jsou ve skutečnosti pouze malý aspekt komplexní imunologické odpovědi na infekci. Zatímco regrese nádoru byla zaznamenána často během několika hodin po injekci Coleyho vakcínou, primární adaptivní imunitní reakce jsou zpožděny o několik dní až týdnů. U případů, kdy akutní nebo febrilní fáze infekce ustoupila nebo regrese byla jen částečná, reziduální nádor obecně zpravidla opět narostl. Podobně, pokud se infekce opakuje, regrese může probíhat opětovně. Coley uvedl, že injekce by měly být podávány denně, pokud to pacient snese. Přerušeni podávání vakcín i a na několik dní by mohlo vést k opětovnému růstu reziduálního tumoru, což naznačuje, že specifická protinádorová imunita nebyla primárním mechanismem této vakcíny (Hoption Cann a kol., 2003). Ale klíčový aspekt pro vyvolání regrese nádoru podle Coleyho bylo vyvolání mírné až středně těžké horečky (Hoption Cann a kol., 2002).

Ortopedičtí onkologové v současné době Coleyho toxin nepoužívají k léčbě sarkomů kostí a měkkých tkání, ale i přes to mohou být možnosti léčby jednoho dne doplněny imunoterapií (McCarthy, 2006). V posledních desetiletích došlo k oživení oboru a byla prokázána schopnost řady živých oslabených bakterií ničit rakovinné buňky *in vitro*, selektivně se hromadit a replikovat, aby vyvolaly imunitně zprostředkovanou antioxidační aktivitu a zacílily na malé metastatické uzliny šířící se v organismu a inhibovaly jejich růst. Mechanismus účinku bakteriální terapie a toxicity *in vivo* nebyl dosud jasně objasněn, ale potenciální získání antibiotické rezistence nebo mutací, které by vrátily bakterii neatenovaný fenotyp, by pro pacienty mohlo být velkým rizikem. Vybudování širokého integrovaného obrazu proto vyžaduje kritickou lékařskou a vědeckou vizi. Bakterie vykazují řadu charakteristik, které by mohly být relativně spojovány s léčbou rakoviny. Přímé imunitně zprostředkované protirakovinné vlastnosti jsou odvozeny z interakcí mezi hostitelským nádorovým mikroprostředím a bakterií. Významné rysy bakterií, např. motilita, nádorová chemotaxe, cytotoxický potenciál, invazivní kapacita atd. jsou odlišné mezi kmeny a mohou různě ovlivňovat protinádorovou odpověď. Ačkoli mechanismus bakteriálního nádorového tropismu není zcela pochopen, existují důkazy, že nepravidelná organizace krevních cév nádorové tkáně vede často k rozvoji nekrotického a/nebo hypoxického a/nebo imunosupresivního mikroprostředí uvnitř nádorové hmoty a může usnadnit přežití a růst atenuovaných auxotrofních bakterií tím, že jim poskytují živiny a ochranu

před imunitním systémem (Vernon, 2018). Hlavním problémem současné doby jsou problémy spojené s toxicitou imunoterapie, od akutního šoku po autoimunitní onemocnění. Otázce riziku vedlejších účinků bakteriální terapie rakoviny bychom mohli lépe porozumět z preklinických modelů, které zahrnují všechny funkční větve imunitního systému. Nežádoucí bakteriální infekce může být teoreticky léčena antibiotiky, ale k podrobnému hodnocení toxicity by však byly nutné dlouhodobé klinické studie na lidech, jelikož riziko septického šoku a syndromu rozpadu nádoru může být velmi vysoké (Kramer a kol., 2018).

Moderní věda imunologie však ukázala, že některé druhy rakoviny jsou citlivé na zesílenou funkci imunitního systému a Coleyho principy považuje za správné. Odborníci se shodují, že to, co se děje, je nyní známé jako cytokinové reakce. Jelikož Coley použil vysoce patogenní bakterie a vstříkl je přímo do neoperovatelných nádorů, nelze vyloučit možnost, že samotné mikroorganismy se mohly podílet na boji proti rakovině. Když v roce 1998 Bruce Buetler a jeho kolegové ukázali, že bakteriální lipopolysacharid může působit na Toll-like receptory imunitních buněk a v roce 2012 na to navázali výzkumníci pracující v sekci molekulární onkologie a imunoterapie v německém Rostocku, kde systematicky analyzovali tumoricidní a imunostimulační účinky historického přípravku Coleyho toxinu, vakcíny tepelně inaktivovaných *Streptococcus pyogenes* a *Serratia marcescens*, se Coleyho teze ukázaly zase účinné při zabíjení rakovinových buněk a nádorů (Vernon, 2018). Pro tuto velmi aktivní oblast výzkumu si William B. Coley, chirurg kostních sarkomů, vysloužil titul „otec imunoterapie“ (McCarthy, 2006).

Regresí nádorového onemocnění po současném prodělání infekčního onemocnění byla zaznamenána celá řada. Jeden z novějších případů byl popsán v roce 2016 u pacienta s mnohočetnými tranzitními metastázami melanomu na pravé dolní končetině dva roky po dokončení léčby Ipilimumabem, který se zdál neúčinný. Mezi prosincem 2012 a prosincem 2013 metastázy pomalu rostly, do ledna 2014 byla zaznamenána zrychlená progresse onemocnění s podstatným nárůstem velikosti již existujících kožních uzlíků pravé dolní končetiny a také vývojem nových uzlin. Pacient měl komplikovaný pooperační průběh s dehiscencí rány a recidivujícími infekcemi vyžadujícími intenzivní péči po dobu 3 měsíců. Během pooperačního období docházelo k dalšímu růstu mnohočetných kožních metastáz se vznikem nových lézí. Do srpna 2016 se všechny tranzitní metastázy klinicky i rentgenově upravily. Duální imunohistochemické barvení CD3 a CD8 prokázalo infiltraci CD3+ a CD8+ T-buňkami u chirurgicky resekovaných metastázách, což naznačuje imunitní odpověď zprostředkovanou T-buňkami proti nádoru. Jelikož reakce nádoru byly pozorovány krátce po paliativní resekci, která zřejmě přispěla k infekčním komplikacím hojení ran, naznačuje to

fakt, že těmito intervencemi byla spuštěna nádorově specifická imunitní odpověď. Autoři předpokládají, že operační trauma následované pooperačními infekcemi spustilo vrozenou imunitní odpověď podobnou mikrobiálnímu imunitnímu adjuvans, jako je TLR, ale zároveň spekulují, zda expozice Ipilimumabu téměř 2 roky před nástupem regrese nádoru také nepřispěla k odpovědi nádoru (Moreira a kol., 2017).

Případ spontánní remise malobuněčného karcinomu plic (SCLC) pravděpodobně způsobený aktivací buněčně zprostředkované imunity útokem na acidorezistentní bacily byl zachycen u 63leté ženy s kuřáckou historií, u které byl po kompletním PET/CT vyšetření objeven 16 mm novotvar. Následná biopsie řízená CT ukázala špatně diferencovaný karcinom malých buněk s neuroendokrinními rysy a s diagnózou SCLC. O sedm týdnů později byla provedena pravá horní lobektomie, ale po přezkoumání oddílů byla chirurgická patologie negativní pro malignitu. Byl zjištěn však nekrotizující granulomatózní zánět obsahující četné acidofilní mikroorganismy předpokládané jako *Mycobacterium tuberculosis*. Vznikla tak diskuze, zda v tomto případě robustní imunitní odpověď proti bacilům, zvláště v kombinaci s mikrotraumatem jehlové biopsie, nemohla vyvolat spontánní remisi. Mykobakterie prokázaly určitý vztah s plicní malignitou: oba faktory způsobují horečky, dušnost, hemoptýzu, noční pocení, ztrátu hmotnosti, oba se objevují jako masy a často jsou mylně zaměnitelné. Obvykle se má za to, že chronický zánět tuberkulózy je rizikovým faktorem pro rozvoj plicního karcinomu, nicméně tento případ naznačuje, že akutní infekce může být protektivní. Nabízí se dvě vysvětlení tohoto návrhu: za prvé, mykobakterie zesilují lokalizovanou buněčně zprostředkovanou odpověď – stejný typ odpovědi, který ničí i SCLC a za druhé, *Mycobacterium* indukuje uvolňování interferonu, který podporuje expresi HLA-I SCLC buňky. Buňky pak prezentují nádorově specifický antigen, který je činí viditelnými a zranitelnými vůči imunitě zprostředkované buňkami. Biopsie pravděpodobně usnadnila tuto navrhovanou imunologickou odpověď vedoucí ke spontánní remisi a mykobakteriální infekce může být spojena se spontánní regresí SCLC (Hatch a kol., 2018)

5.2.2 Virové infekce

Jeden z prvních případů virem vyvolané spontánní regrese byl popsán v roce 1896, kdy pacienta z leukémie vyléčila chřipka. Později byla pozorována remise i u Burkittova a Hodgkinova lymfomu vyvolaná spalničkami. Spontánní regrese po virových infekcích tak otevřela další cestu vývoje nového způsobu léčby, viroterapie. Zpočátku byly k navození remise používány viry divokého typu, které v některých případech byly úspěšné, ale ukázalo se, že jsou kvůli nekontrolovatelné infekci pro mnoho pacientů nebezpečné a nakonec se od této léčebné modality opustilo. S příchodem geneticky modifikovaných virů se však

obor na konci 20. století znovu prosadil. Inherentní schopnost virů vstupovat do hostitelských buněk, buněčný tropismus, replikovat se v nich a následně je lyzovat a vykazovat vedlejší toxicitu vůči sousedním buňkám, z nich činí potenciální terapeutické látky. Vedle toho, po expozici virových PAMPs imunitní systém připraví T-buňky, aby zahájil současně eliminaci nádorových metastáz, tzv. abskopální efekt. V klinických podmínkách jsou druhy, jako adenoviry, vakcínie, herpes, dětská obrna a spalničky, optimalizovány a hodnoceny jako monoterapie nebo jako kombinované terapie. Prvním, uměle vytvořeným onkolytickým virem *Herpes simplex* (HSV) se stal Talimogene laherparevec (T-VEC), který získal schválení Úřadu pro kontrolu potravin a léčiv Spojených států amerických (FDA) pro léčbu pokročilého melanomu T-VEC nejen ničí cílové nádorové buňky v místě injekce, ale také může iniciovat lokalizovanou i systémovou imunitní odpověď. Lokálně lyzované nádorové buňky uvolňují antigeny, které přitahují členy mononukleárního fagocytárního systému, zejména makrofágy podporující odklizení mrtvých a umírajících nádorových buněk, načež dendritické buňky prezentují tyto virové antigeny pomocným a cytotoxickým T-lymfocytům a vyvolají tak imunitní odpověď na systémové úrovni. Poznatky o mechanismu účinku T-VEC vedly také k rozvoji nových kombinatorických terapeutik, například v kombinaci s již zmíněným Ipilimumabem (inhibitor imunosupresorového proteinu, CTLA-4) v klinických studiích melanomu, nebo v kombinaci s pembrolizumabem (monoklonální protilátka, která blokuje jiný imunitní kontrolní protein PD-1) ke zlepšení výsledku terapie melanomu (Radha a Lopus, 2021).

Spontánní regresi difuzního velkobuněčného B lymfomu spojenou s akutním zánětem středního ucha a infekcí virem Epstein-Barrové u 2letého imunokompetentního dítěte byl popsán v roce 2008. 2letý chlapec trpěl diplegickou dětskou mozkovou obrnou s 2týdenním trváním horeček spojeném s výtokem z pravého ucha, po nasazené léčbě amoxicilinem horečka ani ušní výtok neodezněl. Kompletní krevní obraz byl normální; sérové IgA a IgG byly mírně abnormální, analýza podskupiny lymfocytů periferní krve a další testování imunitních funkcí nebyly provedeny. Vyšetřením pravého ucha byla zjištěna granulující polypózní hmota vyplňující střední ucho, načež hmota byla odebrána biopsií a zbytek hmoty byl ponechán *in situ*. Po chirurgické dekompresi a širokospektrých intravenózních antibiotikách se stav zlepšil a dítě bylo propuštěno domů k dokončení kúry perorálními širokospektrými antibiotiky. V bioptickém materiálu nebyly žádné známky bakteriální nebo plísňové infekce, histologické vyšetření však prokázalo lymfom. Histologicky biopsie ukázala částečně nekrotický tumor z nekohezivních buněk, imunohistochemie potvrdila lymfoidní původ těchto buněk s expresí CD45 s fenotypem B-buněk a za diagnózu byl považován difuzní velkobuněčný B lymfom. Po 1 měsíci počáteční dekomprese opakované

CT vyšetření oblasti odhalilo přetrvávající abnormality měkkých tkání, naznačovaly buď reziduální nádor, nebo pooperační zánět. Druhý chirurgický zákrok byl proveden 5 týdnů po počátečním zákroku k získání dalšího čerstvého nádorového materiálu, nebyl však patrný žádný reziduální nádor. Histologické vyšetření biopsií odebraných vzorků obsahovalo pouze granulační tkáň a fibrózu bez známek neoplazie. Nebyl prokázán základní patogenetický mechanismus. V tomto případě předcházely regresi dva chirurgické zákroky, histologické vyšetření tkáně získané během druhého chirurgického výkonu odhalilo pouze fibrózu a granulační tkáň, znaky pozánětlivého reparačního procesu. V některých případech však biopsie nádoru a regrese může také souviset. Pravděpodobný mechanismus spojující tyto dvě události zahrnuje vývoj imunitní odpovědi v místě chirurgické biopsie vedoucí k imunitnímu rozpoznání a zničení zbývajících neoplastických buněk. V tomto případě mohly hrát roli dva faktory. Za prvé, v době počáteční biopsie byla prokázána akutní infekce EBV a za druhé, došlo k chirurgickému zákroku před regresi nádoru. Lze se také domnívat, že počáteční biopsie v tomto případě stimulovala imunitně zprostředkovanou cílenou destrukci abnormální klonální proliferace, přičemž antigeny EBV poskytly imunitní cíl (McCabe a kol., 2008).

V aktuální době, infekce SARS-CoV-2 vyvolává u některých pacientů silnou zánětlivou reakci s vysokými hladinami cytokinů, jako je interleukin IL-6 a interferon INF- α , a v těžkých případech také IL-2 a TNF. Cytokiny a chemokiny indukují odpověď polarizovanou Th1 buňkami a přitahují monocyty společně s T-lymfocyty do plic. Zejména IL-6 může vyvolat syndrom akutní respirační tísně a systém komplementu, složka vrozené imunity, je také aktivován u pacientů s těžkou infekcí COVID-19, která vede k hyperkoagulačním stavům. V návaznosti na to, byly publikovány dva případy spontánní regrese po prodělání onemocnění COVID-19. I přesto, že spontánní regrese metastatického karcinomu ledviny (mRCC) je vzácný, ale dobře popsáný jev, často spojený s aktivací přirozené imunity různými spouštěči, předpokládá se, že spontánní regrese může nastat až u 1 % případů mRCC s dlouhodobým trváním, zejména u pacientů po odstranění primárního nádoru. U zmíněných dvou případů pacientů s histologicky a radiologicky prokázaným mRCC, u kterých byla léčba zpožděna kvůli COVID-19, došlo po infekci ke spontánní regresi nádoru, kdy interval mezi diagnózou COVID-19 a detekcí regrese nádoru byl 3, respektive 4 měsíce. U 71letého muže s anamnézou diabetu 2. typu a hyperplazie prostaty se projevil úbytkem hmotnosti a námahovou dyspnoí v srpnu 2020, kdy CT vyšetření dne 28. srpna 2020 odhalilo výraznou mediastinální lymfadenopatii a mnohočetné plicní uzliny, stejně jako nádor pravé ledviny. V listopadu 2020 se u něj nečekaně rozvinuly břišní potíže a průjem a po podstoupení PCR testu na SARS-CoV-2 byl prokázán za pozitivní. Kromě podpůrných opatření nebyla aplikována žádná specifická léčba COVID-19

a po prodělání onemocnění byl propuštěn. Zákrok nefrektomie byl naplánován a proveden 14. ledna 2021, který potvrdil histologii RCC. Pacient byl poté odeslán k systémové léčbě mRCC, ale při své první onkologické schůzce se cítil dobře a laboratorní výsledky nebyly patologické, s výjimkou poškození ledvin s rychlostí glomerulární filtrace a mírně zvýšeným počtem neutrofilů. Před plánovanou cílenou terapií bylo nařízeno CT vyšetření ke zjištění rozsahu onemocnění, které bylo provedeno 15. února 2021 a překvapivě ukázalo výraznou regresí všech nádorových lézí. V důsledku toho nebyla zahájena žádná léčba a kontrolní CT vyšetření dne 18. května 2021 potvrdilo pokračující podstatnou částečnou regresí metastatických lézí. Druhý pacient, 58letý muž bez významné anamnézy se 8. března 2021 dostavil ke svému praktickému lékaři s horečkou a bolestí hlavy. PCR test na SARS-CoV-2 byl pozitivní a pacientovi byla nasazena antibiotika; nejprve klarithromycin a amoxicilin klavulanát pro přetrvávající horečku. Rentgen hrudníku z 26. března 2021 prokázal bilaterální plicní infiltráty, kdy byla zahájena terapie prednisonem, ale do 14. dubna 2021 došlo k jejich regresí. Opakovaný rentgenový snímek však také odhalil mnohočetné oboustranné kulaté husté opacity. Pacient byl stále subfebrilní a během předchozích 8 týdnů ztratil 10 kg ze své původní hmotnosti. Nařízené CT vyšetření bylo provedeno 15. dubna 2021, které ukázalo změny plicního parenchymu po COVID-19, levou ledvinovou hmotu a mnohočetné plicní léze odpovídající metastázám. Dne 9. června 2021 byla provedena nekomplikovaná levá nefrektomie s histologickým zhodnocením jako špatně diferencovaný karcinom se sarkomatoidními rysy. Po první onkologické schůzce, 26. června 2021, byl pacient asymptomatický s výjimkou mírného břišního diskomfortu po nefrektomii a neužíval již žádné pravidelné léky. Krevní testy odhalily renální insuficienci, anémii, mírně zvýšený C-reaktivní protein a zvýšený počet krevních destiček. Následně bylo 22. července 2021 provedeno PET/CT vyšetření k posouzení aktuálního rozsahu onemocnění, které prokázalo výrazné snížení plicních metastáz a pacientovi nebyla podána žádná systémová antineoplastická léčba. Dva zde uvedení pacienti měli plicní a mediastinální postižení, a proto byly podmínky příznivé pro silné vrozené imunitní odpovědi indukované SARS-CoV-2. U obou pacientů byla navíc provedena cytoredukční nefrektomie. Klaritromycin může podpořit účinek inhibitorů tyrozinkinázy u chronické myeloidní leukémie, protirakovinné vlastnosti amoxicilinu nebyly popsány, ale léčba antibiotiky může být spojena se sníženou účinností protinádorové imunoterapie. Není zde tedy žádný důvod předpokládat, že antimikrobiální léčba, kterou druhý pacient obdržel, přispěla k regresí nádoru. Přestože schválené vakcíny a další opatření jsou jednoznačně nejlepším způsobem, jak zabránit morbiditě a úmrtnosti pacientů s rakovinou související s onemocněním COVID-19, lze předpokládat, že aktivace přirozené imunity infekcí může za zvláštních okolností přispět k regresí nádoru (Buchler a kol., 2021).

5.2.3 Další patogeny

Bakterie a viry nejsou jedinými, kteří mohou vyvolat regresi nádoru prostřednictvím infekce. Prvoci, jako je *Toxoplasma gondii* nebo *Besnoitia jellisoni*, mohou také aktivovat makrofágy. Zajímavým zjištěním bylo, že u myši s melanomem infikovaným *T. gondii* byla pozorována regrese bez současné aktivace CTL a NK buněk, produkce NO makrofágy, uvolňování IL-12 nebo TNF. Autoři zjistili, že tkáň infikované *T. gondii* produkovaly faktory, které bránily tvorbě krevních cév v nádorové tkáni a v důsledku toho dochází k hypoxii, po které následuje nekróza a buněčná smrt. Autoři se domnívají, že inhibice angiogeneze by mohly být během infekce způsobena syntézou rozpustných antiangiogenních faktorů infikovanými tkáněmi, které by mohly zastupovat potenciální terapeutické činidlo, jako je např. endogenní inhibitor angiogeneze endostatin. Mager zmínil zajímavý mechanismus, který by mohl potenciálně přispět ke spontánní regresi rakoviny. Vychází z poznatku, že regrese nádoru pozorovaná po podání Coleyho toxinu byla způsobena aktivací plazminogenu. V tomto případě bakteriální enzym streptokináza, produkt bakterií *Streptococcus pyogenes*, působil na plasminogen hostitele, což vedlo k uvolnění plasminu. Plasmin zpustil kaskádu proteáz, která degradovaly proteiny plazmy a extracelulárního matrix. Tyto mechanismy jsou fatální pro nádorové buňky, protože narušují extracelulární matrix nádoru, pozastavují jeho růst a snižují riziko metastáz. Tyto nové terapeutické přístupy zaměřené na geneticky modifikované nebo usmrcené mikroorganismy jako součást vakcín, by mohly snížit vedlejší účinky jiných běžně používaných metod léčby rakoviny, jako je chemoterapie a radioterapie (Kucerova a Cervinkova, 2016).

5.3 Ablace

5.3.1 Ablativní metody

Další zajímavá možnost eliminace nádoru spočívá v postupech ablace nádoru, které by mohly spustit lavinu antigenů odvozených z nádoru v oběhovém systému (Radha a Lopus, 2021). Termoablativní techniky nabyly na významu v terapii lokalizovaných nádorů u pacientů nezpůsobitelných k chirurgické resekci. Byla popsána vzdálená spontánní regrese nádoru po termální ablací, což naznačuje indukci protinádorové imunity po termoindukované terapii. V posledních letech se objevil rostoucí počet důkazů modulace adaptivní i vrozené imunity, indukované imunitní odpovědi jsou však většinou slabé a nedostačující pro úplnou eradikaci nádorů nebo trvalou prevenci progresu onemocnění. Lokální aplikace vysokých nebo nízkých teplot se většinou používá k indukci denaturace proteinů, tkáňové nekrózy a destrukci nádorů za účelem kurativní nebo paliativní léčby. Tepelně ablační postupy v klinické praxi zahrnují radiofrekvenční ablací (RF), mikrovlnnou ablační terapii (MWA), vysoce intenzivní fokusovaný ultrazvuk (HIFU) a laserem indukovanou termoterapii (LITT) s využitím vysokých teplot, ale i kryoablace s indukci nízkých teplot (Haen a kol., 2011).

První pacienti byli léčeni s mozkovými nádory RF ablací již na počátku 20. století, ale až v 90. letech se stala RF ablace uznávanou, běžně používanou možností léčby primárně neresektovatelných nádorových lézí v ledvinách, kostech, játrech a plicích. Během RF léčby se do cílové tkáně umístí jeden nebo více RF aplikátorů, které generují vysokofrekvenční střídavý proud, což vede k zahřívání třením od 60 °C do 100 °C, dokud se nevyvolá koagulační nekróza. V současné době je diskutována RF ablace jako možný nový standard pro eliminaci metastatických jaterních lézí a oligofokálního hepatocelulárního karcinomu (HCC) a jako možnost kurativní léčby u HCC a metastatických stádií kolorektálního karcinomu v kombinaci s chirurgickým zákrokem. MWA se řadí mezi relativně nové techniky využívající elektromagnetické vlnění k vyvolání teplot dosahujících až 100 °C. U lidí se MWA v současnosti používá k léčbě HCC, ale mohla by být efektivně aplikována i ve tkáních s vyšší impedancí, jako jsou kosti a plíce (Haen a kol., 2011).

Další metoda HIFU spočívá v aplikaci ultrazvukových paprsků s vysokou akustickou energií zaostřenou na dobře definovanou oblast indukující vibrace tkáně. Fokusace paprsků z více směrů do vybrané oblasti vede ke koagulační nekróze zvýšením teploty až nad 60 °C. HIFU také vyvolává akustickou kavitaci, která představuje další mechanismus destrukce tkáně, který vede ke kolapsu mitochondrií, endoplazmatického retikula a jaderných

a buněčných membrán. Tato technika je jedinou neinvazivní termální technikou a umožňuje sledovat průběh léčby v reálném čase pomocí ultrazvuku. Klinické použití je však omezené z důvodu vícesměrného ultrazvukového záření a pro přesnou ablaci je vyžadována co nejkratší doba léčby. Metoda je používána k léčbě nádoru prsu, pankreatu, jater, ledvin, kostí, prostaty a dalších měkkých tkání (Haen a kol., 2011).

Laserem indukovaná termoterapie je široce používaná pro koagulaci u onemocnění sítnice, při čemž bylo popsáno uvolňování prozánětlivých cytokinů nebo aktivace T-lymfocytů specifických pro sítnici. U pacientů vedla laserová ablace ke zvýšení hladin IL-6 a TNF-receptoru 1 v séru pacientů trpících primárními a sekundárními maligními lézemi jater (Haen a kol., 2011).

5.3.2 Regrese nádorů po ablaci

Obecně panuje shoda, že RF ablace může být použita při léčbě pacientů s lokalizovaným RCC, který je obtížné chirurgicky odstranit. Tato léčebná modalita je vhodnou alternativou léčby pro její minimálně invazivní povahu a vynikající klinický výsledek. Jak RF ablace, tak nefrektomie se může podílet na stimulaci imunitního systému pacienta (Kim a kol., 2008).

Pozorování spontánní regrese neléčených nádorů po termoablaci vzdálených nádorových hmot může naznačovat aktivaci imunitního systému. Zahájení, udržení a ukončení účinné imunitní odpovědi vyžaduje komplexní souhru mezi buněčnými a humorálními složkami. Je známo, že různé indukované signály nebezpečí uvolňované poraněnými buňkami hrají roli při alarmování imunitního systému. Buňky odumírající fyziologickými procesy, jako je apoptóza, jsou rychle eliminovány a imunitním systémem ignorovány, zatímco nekrotické buňky uvolňující svůj obsah v extracelulárním prostoru spouští imunitní odpověď. Konkrétně proteiny tepelného šoku tvoří skupinu molekulárních chaperonů stimulujících zrání dendritických buněk a zároveň přenášejících antigenní peptidy z jejich původních buněk, čímž indukují priming antigen-specifických T-buněk. Lokální ablativní léčba má za následek nekrózu, která může přirozeně modulovat tyto parametry indukce zánětlivých procesů, které nakonec vedou k rozvoji protinádorové specifické imunitní odpovědi. Rostoucí série zpráv popisujících zánětlivé reakce, protinádorovou adaptivní imunitu a vylučování antigenů profesionálními APC ukazuje, že tomu tak skutečně může být. Bylo zjištěno, že sérové hladiny prozánětlivých cytokinů, jako jsou IL-1 β , IL-6, IL-8, a TNF mohou být zvýšené nebo nezměněné. Postintervenční změny byly pozorovány v podskupinách periferních leukocytů a považovány za důkaz imunomodulačního účinku RF ablace, například pokles

počtu cirkulujících CD4+, CD25+, Foxp3+ regulačních T-buněk (Treg) byl u pacientů pozorován 1 měsíc po RF ablaci plic. Ačkoliv jsou často pozorováni heterogenní, společně naznačují dopad RF ablace na různé podskupiny periferních buněk, včetně NK a T-buněk, ale také neutrofilů, monocytů, B-lymfocytů a DC. Hodnocení buněk infiltrujících nádor před a po RF ablaci je obtížné, dostupná data byla získána zejména na různých zvířecích modelech (Haen a kol., 2011).

Studie ukázaly, že takto uvolněné antigeny by mohly mít funkci terapeutické vakcíny. Techniky využívající vysoce intenzivní ultrazvuk, radiofrekvenční vlny nebo kryoablaci jsou potenciálními aktivátory imunitních buněk. Expozice celého nebo poloviny těla nízkým dávkám záření jako aktivátorů protirakovinné imunitní odpovědi tak nabírá značnou dynamiku (Radha a Lopus, 2021). Nesčetné důkazy ukázaly, že termální ablaci lze vyvolat spontánní vzdálenou regresi nádoru, již zmíněný abskopální efekt, který může záviset na aktivaci protinádorové imunitní odpovědi. Výsledky z posledních preklinických a klinických studií naznačují, že tepelná ablaci může vyvolat terapeuticky účinnou systémovou protinádorovou imunitní odpověď v kombinaci s vhodnými imunomodulátory. Tradiční účinnost tepelné ablaci spočívala na jejím přímém tumoricidním účinku, kterým lze odstranit cílový nádor. V poslední době si ale získaly pozornost nepřímé systémové účinky, jako je odstranění vzdáleného necílového nádoru, kdy je na lidský imunitní systém nahlíženo z pohledu cyklu protinádorové imunity. Cyklus protinádorové imunity k objasnění základního konceptu interakce mezi rakovinou a imunitním systémem je užitečným modelem protinádorové imunity. V prvním kroku modelu jsou nádorové antigeny uvolněny mrtvými rakovinnými buňkami a následně pro zpracování zachyceny dendritickými buňkami. DC poté prezentují zachycené antigeny naivním T buňkám, což vede k jejich aktivaci a stimulaci odpovědi cytotoxických T-lymfocytů (CTL) proti nádorově specifickým antigenům. Aktivované CTL, hlavní efektorové buňky pro eliminaci rakoviny, směřují do místa nádoru a infiltrují do mikroprostředí nádoru, kde rozpoznávají nádorový antigen, který je prezentován molekulami MHC třídy I, a ničí své rakovinné buňky. Usmrčení rakovinných buněk uvolňuje další nádorové antigeny, což vede k revoluci cyklu protinádorové imunity, teoreticky tedy k zesílení cyklu protinádorové imunity a zvýšení protinádorové aktivity. Po tepelné ablaci se exprimují a uvolňují různé imunomodulační faktory, jako jsou nádorové antigeny, signály a cytokiny. Důležitý poznatek je, že látky uvolněné po tepelné ablaci mohou pozitivně i negativně modulovat cyklus protinádorové imunity. Destrukce nádoru termickou ablaci vede k uvolnění nádorového antigenu, jako v prvním kroku cyklu protinádorové imunity. Ghanamahet a kol. hodnotili změny hodnot karcinoembryonálního antigenu (CEA) po RF ablaci jaterní metastázy z kolorektálního karcinomu. V jejich studii 10 ze 17 pacientů

vykazovalo zvýšení CEA první den po RF ablaci. Brok a kol. s použitím modelu myšního melanomu prokázali, že antigen-pozitivní DC v drenážní lymfatické uzlině se po termální ablaci významně zvýšily a že termální ablace indukuje zránění antigen-pozitivních DC. Nobuoka a kol. uvedli, že CTL specifické pro glypikan-3 (GPC3, karcinoembryonální antigen) se v periferní krvi po RF ablaci zvýšily u 5 z 9 případů s HCC, ačkoli po chirurgické resekci byly zvýšeny jen u 1 z 9, a protizánětlivé cytokiny, jako je IL-1, IL-6, IL-8, IL-18 a TNF se zvýšily po dobu několika hodin až dnů. Je známo, že IL-1 a IL-18 podporují odpověď pomocných T-buněk Th1 a aktivaci CTL a DC. IL-6 je klíčový v proliferaci a přežití T-buněk a hraje nepostradatelnou roli v transportu T-buněk do místa tumoru. Tento cytokin však také potlačuje protinádorovou odpověď tím, že brání vývoji a zránění DC, což zvyšuje supresorové buňky odvozené od myeloidů (MDSC) a inhibuje polarizaci Th1 buněk. Navíc IL-6 aktivuje dráhu JAK/STAT3, čímž se zvyšuje proliferace a přežití nádorových buněk a metastatický potenciál, proto je IL-6 obvykle spojován za indikátor špatného výsledku u pacientů s rakovinou. Protizánětlivé cytokiny, jako např. IL-10 a trans-formující růstový faktor (TGF- β) se také uvolňují po tepelné ablaci a je známo, že slouží jako negativní modulátory cyklu imunity proti rakovině. Imunosupresivní cytokin IL-10 inhibuje zránění DC, snižuje uvolňování prozánětlivých cytokinů, blokuje kostimulační dráhu nezbytnou pro aktivaci CTL a podporuje diferenciaci Treg buněk, které patří mezi hlavní supresivní faktory v imunitní odpovědi nádoru, stejně jako TGF- β indukuje Treg buňky ze svých prekurzorů (Takaki a kol., 2017). Výsledek imunitních reakcí určuje komplexní souhra mezi CD4⁺ Treg a Teff buňkami. Za homeostatických podmínek podporují Treg buňky periferní toleranci přímou nebo nepřímou supresí CD4⁺ Foxp3-Teff. Treg buňky potlačují funkci T efektorových buněk v nádorech a u lidských nádorů jsou nízké poměry Treg buněk a Teff buněk spojeny s příznivým průběhem rakoviny vaječníků, rakoviny prsu, nemalobuněčného karcinomu plic, hepatocelulárního karcinomu, renálního karcinomu, rakovina slinivky, rakovina žaludku, rakovina děložního čípku a kolorektální karcinom. U myších modelů vedla přechodná ablace Treg buněk k aktivaci CD4⁺ a CD8⁺ Teff buněk a k odmítnutí nádoru (Roychoudhuri a kol., 2015).

Tato teoretická vlastnost byla potvrzena u případu primárního maligního melanomu (MM), který je jeden z mála nádorů, které mohou vykazovat spontánní regresi. Regrese u sekundárních metastatických ložisek melanomu je vzácná, existuje jen několik málo kazuistik podporující tento jev. Remise neléčených ložisek byla hlášena u pacienta s tranzitním MM metastatickým onemocněním nohy po provedení ablace laserem s oxidem uhličitým (CO₂). Obecně uznávaný fakt, že SR spouští imunitní systém, lze v tomto případě přičíst účinku CO₂ laseru, který stimuloval imunitní systém pacienta, aby zareagoval

na nádorovou zátěž a vymýtil prostřednictvím zánětlivého procesu. Není přesně jasné, jak k tomuto jevu došlo, ale bylo prokázáno, že rány způsobené CO₂ laserem způsobují degranulaci žírných buněk, při kterém granula uvolní cytokiny, histamin a prostaglandiny, což jsou faktory stimulující imunitní systém. Aby žírné buňky degranulovaly, musí se navázat s IgE, které se v těle tvoří při předchozím vystavení antigenu. Autoři si tento stav vysvětlovali tím, že počáteční expozice mohla proběhnout při chirurgické excizi prvního metastatického ložiska a IgE byly produkovány po opětovném vystavení tělu stejnému antigenu (Oni a Monk, 2009).

Souhrnně, termická ablace může zvýšit systémovou protinádorovou odpověď a vyvolat abskopální efekt ve spojení s vhodnými imunomodulátory. Tato již zavedená terapeutická možnost snižování objemu cílového nádoru by v kombinaci s imunomodulátorem mohla poskytnout slibný přístup a pomoc u pacientů s rakovinou, kdy lepší porozumění imunitní odpovědi po termické ablací povede ke zlepšení výsledků systémové léčby (Takaki a kol., 2017).

5.4 Transfuze

Spontánní remise akutní myeloidní leukémie (AML) byly dokumentovány v souvislosti s infekcí (Lachant a kol., 1979), ale i krevními transfuzemi. Byly pozorovány spontánní remise u dvou pacientů s AML, u obou se jev objevil po infekci a krevních transfuzích. Kostní dřeň vykazovala redukci blastových buněk z 65 % na 2 % a z 40 % na 1 %. Remise byla v obou případech provázena výraznou polyklonální hypergamaglobulinémií a u obou pacientů bylo pozorováno současné zvýšení plazmatických buněk kostní dřeně. U jednoho z pacientů s leukemickou infiltrací došlo k regresi v lymfatických uzlinách a kožních leukemických infiltracích, u druhého došlo k relapsu po 4 měsících, v době, kdy jeho hladiny imunoglobulinu v séru výrazně poklesly. Tyto dva případy opět podporují myšlenku potenciální role humorální imunitní odpovědi v mechanismu spontánní remise rakoviny, a naznačují, že na mechanismu tohoto jevu se podílí aktivace imunitního systému včetně zvýšeného počtu NK buněk a uvolňování cytokinů (Mitterbauer a kol., 1996).

5.5 Bylinné produkty

Možný vliv nekonvenční léčby pomocí rostlinných léků byl v literatuře již také popsán.

Mezi případy regrese neléčeného metastázovaného HCC, který nebyl spojen s žádným z výše uvedených mechanismů, patří pacient se steatózou jater, hypertenií, diabetem mellitus 2. typu a koronární angioplastikou po infarktu myokardu, u kterého byly CT vyšetřením odhalené mnohočetné jaterní a plicní léze suspektní pro metastázy, ale žádný primární tumor. Z výsledků biopsie a hladiny AFP v séru byla stanovena diagnóza pokročilého HCC, ale pacient jakoukoli formu léčby odmítl a byl odeslán k praktickému lékaři na podpůrnou paliativní péči. O šest měsíců později se pacient dostavil na ambulanci k přehodnocení svého onemocnění. Za tu dobu prodělal cévní mozkovou příhodu s následnou parciální hemiparézou. Hladina AFP klesla a CT vyšetření odhalilo, že plicní léze zmizela a podezřelá jaterní léze a léze před perikardem se významně zmenšily. Byla aplikována ultrazvukem řízená biopsie, patologické vyšetření indikovalo dříve diagnostikovaný HCC. Tento případ se liší od jiných kazuistik o spontánní regresi HCC, protože nebyly provedeny invazivní diagnostické postupy, ani žádná forma léčby a neobjevila se žádná zjevná zánětlivá reakce. Není možné, že by došlo k nějaké zánětlivé reakci, vzhledem k absenci horečky, leukocytóze nebo zvýšené hladiny C-reaktivního proteinu. Je proto nepravděpodobné, že by zánět přispěl k regresi nádoru. Pacient pouze začal užívat enalapril, furosemid a kurkumin, které si zaslouží další hodnocení. Kurkumin je látka nacházející se v kořenech kurkumy a bylina je to podobná zázvoru. Kurkumin prokázal protinádorové vlastnosti v buněčných liniích blokováním nukleárního faktoru, čímž indukoval buněčnou smrt v buňkách citlivých na kurkumin. Kromě toho může kurkumin působit jako chelátor železa a jako supresor hepcidinu. Pacient užíval kurkumin pouze 2 měsíce a vzhledem k rozsahu regrese nádoru je nepravděpodobné, že by to bylo možné přičíst užívání kurkuminu v horizontu 2 měsíců, ačkoli kombinované použití inhibitorů angiotenzin-konvertujícího enzymu a kurkuminu bylo spojeno s inhibicí angiogeneze a zmenšením růstu nádoru u HCC u myší. Jediné nové léky, které pacient dostal, byly furosemid a enalapril a podle znalostí nemá furosemid žádné terapeutické vlastnosti u rakoviny. Některé další léky používané pacientem byly spojeny se potlačením rizika HCC. To jsou však nepravděpodobné příčiny regrese nádoru, protože nádor se vyvinul v době, kdy pacient již tyto přípravky dostával. K objasnění mechanismu, které jsou základem SR HCC v tomto případě, by bylo zapotřebí více informací (Noij a van Der Linden, 2017).

68letému Japonci se sedmiletou anamnézou chronické hepatitidy C byly ultrasonografií a počítačovou tomografií identifikovány mnohočetné jaterní nádory, které byly při prvním příjmu v lednu 1994 považovány za neresekabilní. Patologická diagnóza byla

stanovena biopsií léze jedné z nich a od ledna 1994 do prosince 1997 bylo u nádorů v cirhotických játrech provedeno 10 transarteriálních chemoembolizací a šest terapií perkutánní ethanolovou injekcí. V únoru 1998 se nádor umístěný v pravém laloku začal zvětšovat, maximální průměr nádoru byl naměřen 6,3 cm. Sérový α -fetoprotein a protein indukovaný absencí vitamínu K se však v červnu 1998 dramaticky snížil a CT vyšetření ukázalo, že nádor zcela ustoupil bez jakékoliv specifické léčby. V únoru 1999 se v laterálním segmentu jater vyvinul nový, biopsií prokázaný hepatocelulární karcinom o průměru 2 cm, který byl zcela vyléčen perkutánní ethanolovou injekční terapií. Následně byl pacient ve velmi dobrém stavu bez jakýchkoliv příznaků nebo recidivy tumoru. U pacienta nebyla provedena krevní transfuze, během 5letého období sledování nedošlo u našeho pacienta k subintimálnímu poranění při jaterní angiografii, ke krvácení do trávicího traktu nebo k infekci, a protože alkohol přestal pít již při prvním příjmu, abstinence od alkoholu s regresí zřejmě nesouvisela. Poté, co došlo ke spontánní regresí HCC, pacient přiznal, že užívá dva druhy alternativních rostlinných léků: *Agaricus blazei* Murill a čaj tahibo. *Agaricus blazei* Murill je druh houby a je známo, že má protinádorové účinky. Ale není jisté, zda má čaj tahibo protinádorové účinky. Ačkoli jeden nebo oba ze dvou rostlinných léků mohou být spojeny s regresí HCC, nedospělo se k závěru, že použití rostlinných léků ovlivnilo regresí HCC u tohoto pacienta. Možným faktorem, který ovlivnil spontánní regresí HCC, mohla být 19denní léčba portální hypertenzí betablokátory. Je dobře známo, že beta-blokátory snižují průtok krve a nelze zcela vyloučit, že podání betablokátoru usnadnilo regresí nádoru, ale protože sérové hladiny AFP a PIVKA II začaly klesat již v době jejich podání, může být pravděpodobnost tohoto jevu nízká. Naproti tomu, situace ve špatně vaskulárních cirhotických játrech se může stát ischemickým a nekrotickým pro rychle rostoucí HCC. Také Lam a Chien se svými týmy vyzkoušeli jejich recept na 20 pacientech a na 25 dalších pacientech s HCC. Protože u žádného z léčených pacientů nebyla zjištěna regrese nádoru, oba autoři dospěli k závěru, že je nepravděpodobné, že by rostlinné přípravky měly vliv na HCC (Takeda a kol., 2001).

5.6 Endokrinní faktory

Hormonální změny jsou klinicky významné při výskytu spontánních remisí a zdá se, že buď přímo, nebo nepřímo podporují tento proces.

Již byly provedeny *in vitro* pokusy vysvětlit hormonální změny a účinky steroidních hormonů na růst kolonií lidských myeloidních leukemických buněk. β -estradiol, testosteron a 5 - β - dihydrotestosteron měly malý účinek, ale ve velmi vysokých koncentracích tyto sloučeniny inhibovaly růst kolonií blastů. Naproti tomu kortikoid hydrokortison (HC) měl vysoce variabilní účinky na růst blastických kolonií. Buňky promyelocytární leukémie HL60 byly rezistentní vůči HC v koncentracích až 10^{-4} M, ale buňky tvořící blastické kolonie vykazovaly široký rozsah odezvy. Někteří pacienti byli rezistentní na HC ve všech testovaných koncentracích, zatímco jiní byli inhibováni koncentracemi až 10^{-8} M. Pozorovaná inhibice HC nebyla blokována progesteronem, což naznačuje, že tento účinek nebyl zprostředkovan specifickými hormonálními receptory. Data napovídají, že existují rozdíly mezi odpovědi blastových buněk u pacientů s akutní nelymfocytární leukémií (ANLL) a normálních progenitorů na steroidní hormony, kdy buňky od pacientů s ANLL vykazují proměnlivou inhibici HC, která pravděpodobně není zprostředkována specifickými receptory (Taetle a Guittard, 1982).

Endokrinní terapie je důležitou terapeutickou možností v léčbě rakoviny prsu. Kortikosteroidy prokázaly svou důležitou účinnost v léčbě rakoviny prsu, používají se buď jako primární léčba, nebo v kombinaci s jinými terapiemi při léčbě rakoviny prsu. Například bylo pozorováno, že po odstranění vaječníků u premenopauzálních žen došlo k regresi onemocnění. Spontánní regrese pokročilého karcinomu prsu je vzácný jev, pro který bylo vynaloženo úsilí ho vysvětlit pomocí imunologických mechanismů. Byla prezentována pacientka s karcinomem prsu stadia IV a kostními metastázami, u které během léčby samotným dexamethasonem dramaticky regredovaly velké nádorové masy, přičemž histologické a hormonální nálezy s výsledky analýz povrchových a intracelulárních markerů krevních buněk prokázaly významnou redistribuci lymfocytů a akumulaci NK buněk ve zvolených masách. Zdá se, že dexamethason působil proti rakovině prostřednictvím hypofýzy. V pokročilých stádiích bylo zjištěno, že dexamethason účinně zmírňuje akutní příznaky způsobené mozgovými metastázami nebo nádory stlačujícími míchu. Dexamethason úspěšně předchází nežádoucím účinkům, jako je tkáňový edém způsobený radioterapií, ale jeho nevýhodou a dalších kortikosteroidů jsou různé vedlejší účinky, např. hypertenze, peptický vřed, mentální hyperexcitabilita a metabolické poruchy. Je známo, že lymfocyty se mohou redistribuovat z periferní krve do jiných tkání a je tedy možné, že kortikosteroidy

by mohly způsobit redistribuci lymfocytů do lymfatických uzlin a nádorových tkání. Regrese u pacientky byla pozorována jak u primárního nádoru, tak u kostních metastáz. Když nemoc zůstala stabilní, denní dávky dexamethasonu byly poté sníženy, aby se předešlo možným nežádoucím účinkům. Aby bylo možné stanovit možné příčiny takové dramatické regrese, byla provedena rutinní a speciální laboratorní vyšetření. Biopsie z oblasti primárního tumoru neprokázala žádné maligní buňky, ale velké množství fibroblastů a zánětlivých buněk a některé atypické buňky, ale bylo obtížné určit, zda byly maligní nebo zánětlivé. Průtoková cytometrie prokázala malou subpopulaci aneuploidních buněk s indexem DNA 0,83, což ukazuje na hypoploidii, ačkoli téměř všechny buňky byly diploidní. Podtřídy lymfocytů periferní krve byly jasně abnormální; relativní množství B-buněk bylo zvýšeno, zatímco asi 60 % lymfocytů byly CD2+/CD3+ T-buňky, množství CD4+ T pomocných buněk bylo normální, ale CD8+ T buňky byly sníženy a povrchové antigeny leukocytů spojené s podtřídou NK buněk, jako je CD16, CD56 a také CD11b, byly exprimovány v malých množstvích v lymfocytech periferní krve, což ukazuje, že NK buňky nebyly v periferním krevním oběhu. Exprese CD25 (IL-2 receptor) a ICAM-1 (CD54) byl nízký v periferních lymfocytech, zatímco exprese MHC třídy II byla zvýšena díky vyššímu množství B-buněk. Biopsií odebraný vzorek ze subkutánní metastázy byl histologicky charakterizován tkání obsahující seskupené neoplastické nádorové buňky a lymfocytární infiltrace. Endotel v krevních cévách exprimoval ICAM-1 ve velkém množství a analýza lymfocytů infiltrujiících nádor prokázala opačný vzorec exprese antigenu než v periferní krvi; malé množství CD19+, CD20+ B-buněk a CD4 T-buněk, zatímco počet CD8+ T-buněk, CD16+ a CD11+ lymfocytů byl zvýšený. CD25 (IL-2 receptor) a MHC třídy II byly exprimovány v nízkých množstvích v lymfocytech, zatímco exprese ICAM byla spíše vysoká a nebuněčné stroma vykazovalo intenzivní expresi CD11b a CD16. Sice případ nesplňuje kritéria spontánní regrese, protože pacientka dostávala terapii, která prokázala cytotoxický účinek na nádory, na druhou stranu je obtížné odhadnout, jaký by byl výsledek bez léčby dexamethasonem. Před léčbou rakovina progredovala do velmi pokročilého stadia jak lokálně, tak rozvojem velkých metastáz na několika místech, ale během léčby dexamethasonem byla regrese nádorů zřejmá. Reakce na dexamethason by se dala prokázat některými nádorovými markery; CEA se během léčby zcela normalizovala, CA-15-3 a TATI zůstaly relativně nezměněny. Je obtížné vysvětlit význam hormonálních nálezů pro regresi onemocnění. Na základě nízkých hodnot ACTH a kortizolu, pravděpodobně způsobené sníženou funkcí hypofýzy, lze předpokládat, že prostřednictvím hypofýzy by dexamethason a možná i další kortikosteroidy mohly mít určitý protinádorový účinek. I když u rakoviny prsu je DNA aneuploidie známkou špatné prognózy, v tomto případě byla většina buněčné populace diploidní, subpopulace aneuploidních buněk s DNA

indexem 0,83 byla známkou hypoploidie a kritériem pro lepší prognózu. Pozorování ztráty a redundance NK buněk a CD8+ T supresorových lymfocytů v krvi a jejich současná infiltrace do nádorové tkáně jsou v souladu s údaji v literatuře, že kortikosteroidy mohou redistribuovat lymfocyty z oběhu do jiných míst. Je jasné, že během léčby dexamethasonem se nádorové hmoty zmenšily, ale stále není jasné, zda dexametazon samotný stačil k takové odpovědi (Maiche a kol., 1994).

5.7 Eliminace karcinogenu

Mezi navržené možné mechanismy spontánní regrese rakoviny lze zařadit i odstranění karcinogenních stimulů u pacienta, např. abstinence od alkoholu, nebo kouření. Co se prvního týče, v literatuře byly také popsány případy kompletní spontánní regrese hepatocelulárního karcinomu jako vzácné jevy (Pectasides a kol., 2016), jelikož SR HCC vůbec nemusí souviset s velikostí útvaru, hladinou nádorových markerů, počtem útvarů, onemocněním jater či přítomností distálních metastáz (Okano a Ohana, 2015). U 53letého pacienta s hepatitidou C a cirhózou jater byla na základě rentgenových snímků zjištěna velká jaterní hmota odpovídající HCC. Zobrazovací zařízení odhalilo trombózu levého portálu a jaterní žíly plus mnohočetné plicní uzliny týkající se metastáz. Přibližně po 2 měsících po diagnóze se velikost primární léze a plicních metastáz zmenšila, až nakonec odezněla bez jakýchkoliv intervencí. Trombus poté zřejmě progredoval do dolní duté žíly a pravé síně a pacient nakonec zemřel na selhání srdce a následnou dekompenzaci jater (Pectasides a kol., 2016). Další kompletní regresi hepatocelulárního karcinomu s možnou metastázou do plic bez lékařského zásahu, možná způsobenou abstinencí alkoholu, byla popsána v roce 2011. Tento jev byl potvrzen chirurgickou resekci i patologickým vyšetřením, explorativní laparotomie provedená 15 měsíců po jeho počáteční diagnóze metastatického HCC odhalila 2 cm uzel v jaterním segmentu 6 (S6), který byl resekován. Patologické hodnocení ukázalo 1,8 cm uzel s nekrózou obklopenou fibrózou, chronickým zánětem a hemosiderinem zatíženými makrofágy bez známek životaschopných rakovinných buněk nebo cirhózy. Mikroskopicky, z primárního nádoru nebyly prokázány životaschopné rakovinné buňky s úplným vymizením plicních uzlin. Autoři si událost vysvětlují tím, že konzumace alkoholu byla jediným rizikovým faktorem pro vznik hepatocelulárního karcinomu, jeho vysazení bylo jedinou změnou v životním stylu pacienta a tak patrně mohla abstinence od alkoholu umožnit obnovení imunitního systému, který mohl zaútočit na zhoubný nádor (Storey a kol., 2011).

Navzdory těmto informacím, v článku Kimura s kolegy zdokumentovali případ SR regrese HCC, ve kterém jako příčinu jevu abstinenci od alkoholu naopak vyloučili. 84leté ženě s infekcí virem hepatitidy C a diabetem mellitus byl prokázán solidní tumor s heterogenním nepravidelným středem a bez vazivového pouzdra v jaterním segmentu 8 (S8). I přesto, že zobrazovací nálezy nebyly typické pro HCC, byla provedena resekce jater. Histopatologické vyšetření resekovaného vzorku potvrdilo dobře až středně diferencovaný HCC s unikátními rysy: přibližně polovinu nádoru tvořil dobře diferencovaný HCC, který byl fokálně doprovázen hustou infiltrací lymfocytů a druhou polovinou nádoru byla fibrotická tkáň, která připomínala zánětlivý pseudotumor. Plocha dobře diferencovaného HCC

s nebo bez TIL zabírala přibližně polovinu celého nádoru a druhá polovina tumoru byla nahrazena fibrotickou tkání doprovázenou infiltrací lymfocyty a makrofágy. K určení stavu nádorové imunity bylo provedeno imunobarvení programované smrti 1 (PD-1) a ligandu programované smrti 1 (PD-L1). Exprese PD-1 byla pozorována difúzně na TIL a jeho exprese byla pozorována bez ohledu na rozsah infiltrace TIL v nádoru. PD-L1 byl exprimován na buňkách karcinomu a makrofázích asociovaných s nádorem. Zajímavé je, že pozitivita exprese PD-L1 byla omezena na oblast dobře diferencovaného HCC s hustou infiltrací TIL a ostatní oblasti nádoru byly na expresi PD-L1 negativní. Pozadí jater vykazovalo cirhózu s infiltrací lymfocytů v portálních traktech, což bylo v souladu s jaterní cirhózou způsobenou infekcí HCV. Ačkoli přesný mechanismus spontánní regrese HCC nemohl být v tomto případě plně vysvětlen, autoři zcela vyloučili příčiny jako arteriální trombóza, abstinence od konzumace alkoholu, užívání rostlinných léků nebo jiných léků, systémové zánětlivé reakce nebo tvorba vazivového pouzdra. Domnívají se ale, že imunitní reakce mohly hrát důležitou roli, protože velké množství lymfocytů infiltrovalo nádorové stroma HCC a tyto buňky byly převážně CD8+ T-buňky, které zprostředkovávají cytotoxické zabíjení a mohou hrát zásadní roli v protinádorové imunitní reakci v mikroprostředí nádoru. V tomto případě byly pozorovány makrofágy a rakovinné buňky PD-L1 pozitivní v oblasti dobře diferencovaného HCC s hustou infiltrací PD-1 pozitivních lymfocytů. Spekuluje se, že pozitivita PD-L1 u HCC rakovinných buněk je výsledkem epigenetických jevů, při kterých je exprese PD-L1 indukována jako odpověď na infiltraci T-lymfocytů, naproti tomu oblasti HCC postrádající hustou infiltraci TIL byly negativní pro expresi PD-L1 a imunitní odpověď mohla být v těchto oblastech zachována. Toto chování lze považovat jako adaptivní rezistenci rakovinných buněk na protinádorovou imunitu a za takových okolností by mohla blokáda osy PD1/PD-L1 představovat slibnou terapeutickou schopnost, kdy CD8+ T-buňky by byly pravděpodobně schopné přímo poškodit tumor (Kimura a kol., 2021).

To, že abstinence s regresí přímo nemusí souviset, ale imunitní reakce hostitele mohou někdy úspěšně cílit, ukazuje i případ 65leté pacientky s cirhózou jater související s alkoholem a s pokročilým 17 cm HCC s okluzivním nádorovým trombem portální žíly a sérovým alfa - fetoproteinem. Před zahájením léčby byl zjištěn spontánní pokles sérového AFP a opakované zobrazení magnetickou rezonancí překvapivě ukázalo kompletní involuci jak primárního tumoru, tak trombu portální žíly. Jedinou, potenciálně související, intervenující událostí bylo podstoupení pneumokokové vakcíny. Nakonec, 1 rok po prvotní diagnóze, pacientka podstoupila transarteriální chemoembolizaci pro malou oblast podezření na recidivu. Následně byla pacientka bez jakýchkoliv symptomů. Ve srovnání se zdravými lidmi, u pacientky byly výhradně přítomny CD16+ NK buňky a CD16+ monocyty. Bylo také

vidět znatelné zvýšení chemokinů ligandu 4 (CCL4) secernujících monocytů, expanze hlavně různých podskupin CD8+ T-buněk a výrazné zvýšení úrovně exprese i frekvence T-buněk exprimujících CCL4, TNF- α , interferon- γ , granzym B a perforin, což ukazuje na zesílenou prozánětlivou a cytotoxickou odpověď T-buněk. Souhrně, imunofenotypizace pacientky odhalila dvě hlavní změny, které naznačují, že u pacientky byly aktivovány specifické mechanismy imunitního dozoru, což potenciálně vedlo k pozorované regresi nádoru. Za první, pacientka měla jasně vyšší počet monocytů sekretujících CD16+ i CCL4 a aktivovaných NK buněk. Tyto změny jsou potenciálně mechanicky související vzhledem k tomu, že CD16+ monocytů vylučují CCL4 a mohou indukovat nábor protinádorových NK buněk. Za druhé, pacientka vykazovala robustnější odpověď T-buněk s výrazným zvýšením frekvence T-buněk exprimujících prozánětlivé a cytotoxické cytokiny. Ačkoli HCC nejsou obecně považovány za imunogenní, budoucí studie individuálních imunitních profilů může být potenciálně užitečná k předpovědi výsledků a odpovědi na imunoterapii (Arjunan a kol., 2021).

Stejně tak, odvykání kouření nevede k regresi karcinomu plic. Obvykle trvá roky, než karcinogen vyvolá rakovinu u lidí a je neočekávané, že po odklonu karcinogenu dojde k tak rychlé regresi nádoru (Abdelrazeq, 2007). Nicméně v případech preinvazivních lézí, které byly zaznamenány v bronchiálním stromu těžkých kuřáků, vedlo ukončení kouření k vymizení preinvazivních změn. Eliminace karcinogenu se za původ regrese navrhuje v případech rakoviny močového měchýře, kdy transplantace močovodů vedla k regresi tumoru močového měchýře, čímž byl karcinogen přítomný v moči vyloučen. Tento karcinogen ale nebyl dosud identifikován (Papac, 1996).

5.8 Telomery

Epigenetické jevy, jako demethylace a inhibice nebo inaktivace telomerázy jsou zvláště zajímavé jevy. Telomeráza, ribonukleoproteinová polymeráza, udržuje základní genetické prvky eukaryotických chromozomů, telomer (Papac, 1996). Chromozomální aberace jsou z části způsobené dysfunkcí telomer, také známé pod pojmem krize. Tento termín vyjadřuje masivní buněčnou smrt po skončení replikativní délky života savčích buněk žijících v kultuře. Ke zkracování telomer dochází při každém buněčném dělení a po dosažení kritické délky telomer je buněčný cyklus u zdravých jedinců trvale zastaven nádorovými supresorovými geny (p53, retinoblastom RB). Buňky s poruchou signálu, např. s mutací p53 nebo RB-buňky, pokračují v nerušené proliferaci nad jejich replikační limit. Po několika kolech buněčného dělení dosáhne oter telomer bodu, kde se konce DNA spojí a vytvoří chromatidy. Během této fáze proliferace, tzv. krize, vysoký podíl chromozomálních abnormalit spouští velké množství případů apoptózy. Pokud toto období trvá delší dobu, rychlost apoptózy je vyšší než rychlost proliferace, dochází k restrukturalizaci genomu, která vede k agresivnějšímu fenotypu a buňka dosáhne nesmrtnosti, v případě rakoviny fáze vede k progresi nádoru (Paredes, 2007).

S postupnými replikacemi se zkracování telomer vyvíjí v senescentní stárnutí s potlačením telomerázové aktivity a její aktivace je považována za zásadní pro imortizaci buněk u většiny rakovin. Yokoyama a další studovali 79 neléčených případů u kterých zjistili, že 16 případů s vysokou aktivitou telomerázy následovalo špatnou prognózou a 60 pacientů s nízkou mělo příznivý výsledek (Papac, 1996). Stejně tak Hiyama se svým kolektivem sledovali regulaci délky a aktivity telomer ve 100 vzorcích neuroblastomu. Většina nádorů s vysokou hladinou telomerázové aktivity byla spojena se špatnou prognózou (Ratner a kol., 2016).

V souvislosti s těmito pozorováními byla zaznamenána SR neuroblastomu, kterou podstoupili pacienti, jejichž nádory byly deficientní na telomerázu a pacienti, u nichž byla vyvolána represe telomerázové aktivity (Abdelrazeq, 2007). Tyto poznatky naznačují, že ztráta telomerázové aktivity je biologicky věrohodným mechanismem SR a stejně tak ukazují represu telomerázové aktivity ve světle možného vysvětlení mechanismu regrese neuroblastomu. Změny v genové expresi související se změnami v methylaci promotorové DNA, modifikací histonů, remodelací chromatinu a jinými mechanismy mohou také ovlivnit přežití buněk neuroblastomu. Epigenetické změny ovlivňující expresi genů pro vývoj neuroblastomu byly hlášeny již před několika lety a několik studií naznačilo, že modifikace histonů a methylace genů souvisí s konečným výsledkem onemocnění.

Epigenetické transformace by proto mohly pomoci vysvětlit aspekty korelace klinického chování neuroblastomu a epigenetických změn (Ratner a kol., 2016). Zůstává však otázkou, zda jsou tyto aktivity výsledkem nebo příčinou SR (Abdelrazeq, 2007).

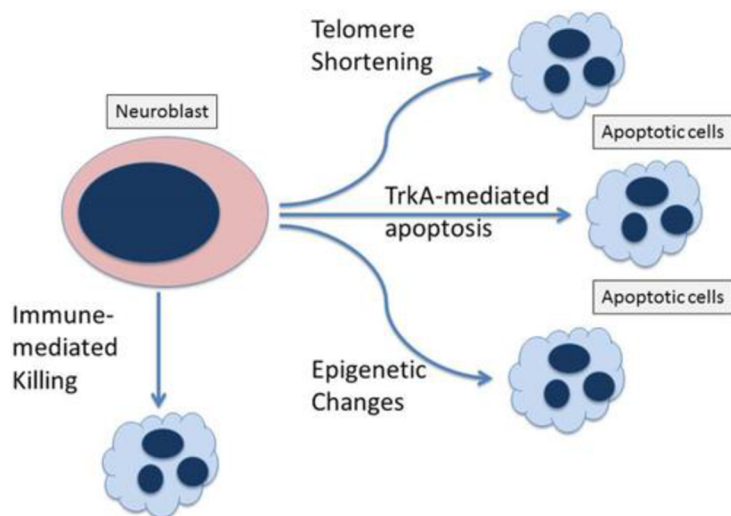
5.9 Apoptóza

Logicky navazujícím mechanismem, kterému byla v nedávné literatuře věnována zejména pozornost, se řadí apoptóza neboli programovaná buněčná smrt. Pritchard a Hickman navrhli vývojový časový spínač pro aktivaci apoptózy jako základ pro spontánní regresi u neuroblastomu. Při regresi renálního karcinomu Pansera navrhl, že by apoptóza nastávala jako reexprese embryonální buněčné smrti, což je normální jev v embryogenezi ledvin. Další příčina apoptózy při spontánní remisi lymfomu je popsána ve zprávě Kaufmana, kde neléčený pacient prodělal 15 cyklů střídání aktivity a remise onemocnění. Ve stádiích remise analýza lymfocytů periferní krve ukázala malou populaci lymfocytů IgM a CD5+ a během relapsu byly zjištěny dva klony B-buněk s odlišně přeskupenými geny těžkého řetězce, načež spontánní apoptóza byla detekována pomocí fragmentací DNA kultivovaných buněk získaných během relapsu onemocnění. Autoři naznačili, že neoplastické buňky prošly apoptózou v reakci na ztrátu signálu přežití zprostředkovaného T-lymfocyty nebo regulace zprostředkované cytokiny (Papac, 1996).

Více či méně jsou tyto procesy přímo spojeny s onkogenními supresory DNA. Mezi nádory vykazující spontánní regresi je neuroblastom nejvíce studován s ohledem na přítomnost změn genomu s onkogenním nebo onkosupresorovým účinkem (Ricci a kol., 2010).

Lze konstatovat, že apoptóza hraje důležitou roli v případech spontánní regrese nádoru a je spojena s vysokým procentem přítomnosti hormonálních receptorů. Je možné, že při eliminaci rakovinných buněk různými prvky imunitního systému během klinického vývoje nádoru, od karcinogeneze po metastatické šíření a kolonizaci, se poškození kumulují. Takové kumulativní poškození je podporováno faktem, že NK buňky a TIL způsobují stejný typ poškození rakovinných buněk, cytolýzu, která není naprogramovaná v buňce, ale je způsobena imunitním systémem. Naopak určité apoptotické procesy způsobují pouze částečné poškození, aniž by vedly k buněčné smrti. V tomto případě se takové poškození hromadí s dalším poškozením a taková akumulace poškození je pro určitý počet rakovinných buněk smrtelná a snižuje vitalitu a agresivitu zbývajících buněk. Je pravděpodobné, že změny v buněčných proteinech v rakovinných buňkách různými prvky vedou k tvorbě makromolekulárních komplexů s potenciálem antigenů, které unikají mechanismu sebeobraně MHC. V průběhu apoptózy se tak mohou tvořit konkrétní antigeny, které způsobují tvorbu protilátek. Existují však případy spontánní regrese zhoubných nádorů, kdy lze vyloučit význam protilátek, jako například u spontánní regrese nádorů centrálního nervového systému,

kde je přítomnost protilátek vyloučena vzhledem k přítomnosti hematoencefalické bariéry (Ricci a kol., 2010).



Obr. 3: Regrese neuroblastomu u kojenců (Ratner a kol., 2016).

Na **Obr. 3** byly navrženy hlavní mechanismy k vysvětlení fenoménu regrese neuroblastomu u kojenců. Tři hlavní mechanismy: zkrácení telomer, apoptóza zprostředkovaná receptorovou tyrosinkinázou A (TrkA) v nepřítomnosti nervového růstového faktoru (NGF) a epigenetické změny, pravděpodobně vedou k programované buněčné smrti. Tyrosin receptor kinázy (Trk) hrají význačnou roli ve vývoji a udržování centrálního a periferního nervového systému a také v patogenezi neuroblastomu. Vysoká exprese TrkA je spojena s příznivými klinickými a biologickými rysy, jako je mladší věk pacientů, nižší stadium nádoru a tito pacienti mívají lepší výsledky onemocnění. Nádory exprimující vysoké hladiny TrkA podléhají diferenciaci při *in vitro* expozici na nervový růstový faktor (NGF), ale stejné buňky umírají během týdne, pokud jsou NGF zbaveny. Kultivační podmínky rekapitulují chování neuroblastomů exprimujících TrkA, které podléhají neuronální diferenciaci nebo spontánní regresi v závislosti na přítomnosti nebo nepřítomnosti NGF v jejich mikroprostředí. Migrující prekurzory neurální lišty a příznivé neuroblastomy, které exprimují TrkA, přežívají navzdory nedostatku dostupného NGF v jejich mikroprostředí. Alternativně mohou neuroblastomy nezávislé na NGF záviset na jiném receptoru nebo dráze pro přežití a poté přepnout závislost na TrkA, pouze aby prošly apoptózou a regresi v nepřítomnosti ligandu. Nicméně buněčná nebo humorální imunitní odpověď by pravděpodobně vedla k přímému, imunitně zprostředkovanému zabíjení buněk neuroblastomu. Mechanismus SR by se zde zdál být opět hostitelem zprostředkovaná imunitní odpověď (Ratner a kol., 2016).

5.10 Antiangiogenní faktory

Objev endogenních inhibitorů angiogeneze nabízí další možný faktor přispívající k procesu spontánní regrese. Existují důkazy, že některá antiangiogenní léčiva mohou indukovat specifickou imunitní odpověď, která protinádorovou imunitu snižuje. Hipp a další analyzovali imunostimulační účinky sunitinibu a sorafenibu na lidských dendritických buňkách (Grenader *et al.*, 2013).

Účinnost sorafenibu, jak ji popsal Folkman v roce 1971, je založena na principu antiangiogeneze. Tato malá molekula je inhibitorem několika tyrosinkináz, včetně několika receptorů vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF) (Huz *et al.*, 2012). V přítomnosti sorafenibu byla snížena indukce T-buněčných odpovědí snížením migrace dendritických buněk a jejich kapacity stimulovat lymfocyty. Na rozdíl od něho, sunitinib nevykazoval žádnými účinky na zrání a funkci dendritických buněk a nezdálo se, že by narušoval indukci primárních odpovědí T-buněk *in vivo*. Sunitinib, celosvětově schválený lék pokročilého renálního karcinomu, je vícestranný inhibitor receptorů vaskulárního endoteliálního růstového faktoru, jehož mechanismus účinku zahrnuje také redukci nádorové angiogeneze. Existují však zprávy dokumentující spontánní regrese metastáz po přerušení léčby sunitinibem z důvodu jeho nežádoucích účinků (Yang *et al.*, 2018).

V roce 2009 Rothermundt *et al.* popsali regresi metastatického karcinomu ledviny po ukončení léčby tímto inhibitorem tyrosinkinázy u 63leté pacientky. Regrese metastatického karcinomu ledviny bez aktivní léčby nebyla dříve popsána, naopak se obávalo, že přerušení inhibice VEGF urychlí angiogenezi a růst nádoru v důsledku současné indukce VEGF a dalších proangiogenních drah. Domnívali se, že v tomto případě mělo vysazení inhibitoru pozitivní účinek a že se jedná o analogii k rakovině prostaty, kde mutantní formy androgenního receptoru mohou proliferovat a vyhýbat se apoptóze použitím antiandrogenů jako náhrady za androgeny. Vysazení těchto antiandrogenů může podporovat regresi onemocnění, může dojít k mutacím nebo jemným modifikacím VEGF a receptoru růstového faktoru odvozeného z krevních destiček (Rothermundt *et al.*, 2009).

Později, v roce 2013 MinYuenTeo a další zaznamenali případ trvalé regrese onemocnění po vysazení sunitinibu z důvodu rezistence na něj, či dokonce progresi onemocnění. Ti se ve svém článku odkazovali na imunomodulační účinek sunitinibu. Sunitinib inhibuje proliferaci T-buněk periferní krve, produkci prozánětlivých cytokinů z T-buněk a zastavuje vývoj T-buněk (Teo *et al.*, 2013). V tomto případě můžeme uvažovat o tzv. rebound efektu, kdy vysazení léku vyvolá opačný jev, než původní lék. Jestliže tedy

sunitinib potlačoval T-buněčnou imunitu a produkci prozánětlivých cytokinů, jeho vysazení může vést k prudkému nárůstu těchto složek, a to i nad jejich normální hodnoty (ústní sdělení, Jan Ženka). Jiné studie prokázaly schopnost sunitinibu snižovat hladiny regulačních T-buněk (Teo a kol., 2013). Zmíněné případy s progresí během a spontánní regresi po ukončení léčby léky lze vysvětlit počáteční imunosupresí, která po vysazení léků odezněla (Grenader a kol., 2013). Jak se tyto rozdílné účinky spojují, je třeba ještě objasnit.

5.11 Narušení mikroprostředí

Již zmíněné TIL v mikroprostředí nádoru (TME) nejsou žádným neobvyklým rysem lidských nádorů. Analýza jejich povahy, množství, umístění a funkčnost imunitních infiltrátů u lidských druhů rakovin se stala základním měřítkem stanovení prognózy rakoviny u člověka (Mlecnik a kol., 2011).

Bazaliom (BCC) patří mezi nejběžnější rakovinu u lidí, ale i přes své schopnosti progresivně se zvětšovat a ničit podkladové tkáně, má za určitých okolností snahu podléhat regresi, která je potenciálně imunitně zprostředkovaná (Wong a kol., 2000). Zjizvení nádoru patří mezi hlavní klinický rys naznačující regresi, kterou lze na základě histopatologie rozdělit na aktivní a prodělanou regresi (Jackson kol., 2019).

Aktivní regrese je charakterizována narušením pravidelné struktury nádorových ostrůvků, kde jsou nádorová hnízda obklopena a infiltrována zánětlivými buňkami, naopak prodělaná regrese je podle Cursona a Weedona charakterizována přítomností jizev s tvorbou nového kolagenu, redukcí kožních přívěsků, zvýšeným počtem krevních cév a lymfoplasmacelulárním infiltrátem. BCC je považován za semimaligní, protože obvykle nemetastazuje. Samotný nádor sice pomalu roste, ale je lokálně agresivní. Jeho nejčastější lokalizací v rámci očních adnex je dolní víčko nebo oblast mediálního očního koutku. Ačkoliv je u pacientů s periokulárním BCC uváděn často dobrý klinický výsledek, lokální BCC očních adnex může být problematická kvůli rozsáhlému lokálnímu zánětu a riziku závažných očních povrchových komplikací. Nodulární BCC je histologicky složen z hnízd monomorfních bazofilních nádorových buněk s vysokým počtem jader. Typicky je pozorována palisáda periferních nádorových buněk a nádor je obvykle obklopen zesíleným kolagenním stromatem a infiltrátem zánětlivých buněk skládající se z CD4+ T-lymfocytů a makrofágů. Nodulární léze v mediálním očním koutku byla zaznamenána u 74letého muže s 12měsíčním pozorováním, a protože léze byla vysoce suspektní pro BCC, byla pacientovi během 3 měsíců naplánována operace. Když se pacient dostavil k operaci, léze se mírně zmenšila, ale byla stále přítomna s doprovodným fokálním zarudnutím. Pacient operaci podstoupil, nádor byl kompletně vyříznut a během 30 měsíců nebyla pozorována žádná recidiva. Vyříznutá tkáň (7x6x3 mm) byla pokryta keratinizovaným dlaždicovým epitelem, obsahovala malé ostrůvky bazofilních nádorových buněk s vnějšími buňkami uspořádanými do palisád a přítomné byly i artefakty ze smršťování. Hlavní část léze tvořil chronický zánětlivý buněčný infiltrát, kde buňky byly pozitivní hlavně na CD4 T-lymfocyty a CD68, Cd20+ B-lymfocyty byl přítomné na periferii léze. V některých oblastech zřejmě zánětlivé buňky napadaly nádorové buňky a vedle toho přítomné obří cizí buňky pravděpodobně nádorové buňky trávily.

Pacient trpěl arteriální hypertenzí, srdeční arytmií, hyperlipidemií a diabetem mellitus 2. typu a léčil se amlodipinem, enalapilem, pravastatinem a inzulinem. Stejnou diagnózu si vyslechl i 87letý muž, u kterého se objevil rostoucí uzlík podezřelý z BCC v oblasti mediálního koutku s masivní centrální ulcerací. Pacient podstoupil operaci, při které byla léze kompletně vyříznuta. Odejmutá tkáň (8x8x4 mm) byla pokryta keratinizovaným dlaždicovým epitelem, ze kterého vycházela léze složená z ostrůvků bazofilních nádorových buněk. Podobně byly přítomny artefakty ze smršťování a centrální léze byla tvořena převážně chronickým zánětlivým buněčným infiltrátem, kde však byly přítomny pouze zbytky nádoru. Zánětlivé buňky byly pozitivní zejména na CD4, CD20 a CD68 lymfocyty, které napadaly hnízda nádorových buněk směrem k periférii. Pacient se léčil na arteriální hypertenzi, arteriální fibrilaci, hyperlipidémii, hypotyreózu a dnu systémovou medikací apixabanem, levothyroxinem, olmesartanem, pravastatinem, bisoprololem, allopurinolem a enalapilem/lerkanidipinem (Herwig - Carl a Loeffler 2020).

Pro porozumění imunitní odpovědi doprovázející BCC, bylo zkoumáno genomické, proteinové a buněčné mikroprostředí BCC. Výsledky prokázaly tři skutečnosti: 1) CD4+CD25+Foxp3+ obklopovaly epiteliální nádorové agregáty, 2) nezralé DC hojně obklopovaly mikroprostředí nádoru a 3) BCC vykazoval zvýšenou expresi IL-4, IL-10, CCL22 a genů spojených s interferonem, IL-12, IL-23 a gen indukující Th2 dominantní mikroprostředí. Hojně CD8+ T buňky, interferonový signál a IL-12/23 naznačují částečnou protinádorovou odpověď hostitele, na rozdíl od nálezu fenotypových Tregs ve spojení s nezralým DC a Th2 cytokiny naznačují oslabený stav imunity vůči BCC (Kaporis a kol., 2007). V kvantitativní studii pokračoval pan Hunt se svými kolegy za použití imunohistochemické techniky k prokázání významně zvýšeného počtu CD3+ a CD4+ T- buněk infiltruující aktivně regresivních BCC. IL-2 shledali zvýšený, načež bylo navrženo, že CD4+ T-buňky mohou prostřednictvím sekretovaných produktů, cytokinů, způsobit destrukci nádoru. Na podporu této hypotézy nedávná práce Lowese a jeho týmu prokázala významně zvýšené hladiny IL-2 a TNF- α u regresivních melanomů ve srovnání s neregresivními melanomy. Dalším protinádorovým mechanismem CD4+ T-buněk je buňkou zprostředkovaná cytotoxicita prostřednictvím Fas ligandu, který se nachází na aktivovaných T nádorových buňkách. Pokusy ukázaly, že exprese antigenu Fas byla indukována na nádorových buňkách BCC po léčbě IFN- α a je možné, že cytokinové prostředí expresí Fas antigenu na nádorových buňkách může podporovat regresí. Zejména tři cytokiny, IFN- γ , IL-2 a TNF- β , vykazovaly silné pozitivní korelace s CD38, exprimované pouze na T- buňkách, což naznačuje fakt, že infiltruující T-buňky jsou pravděpodobně jejich primárním zdrojem nebo induktorem a že tyto cytokiny přispívají k akumulaci T-buněk.

IFN- γ je pleiotropní cytokin, který může podporovat proces regrese více cestami, stejně jako IL-2 a TNF- β jsou cytokiny imunitní odpovědi typu Th1 proti nádoru, zahrnující převážně aktivované makrofágy a imunitu zprostředkovanou buňkami. Je příznačné, že Kim s kolegy ukázali, že regrese BCC indukovaná intralezionálním IFN- α je spojena s upregulací IL-2 a IFN- γ . Přestože nebyly nalezeny zvýšené hladiny makrofágů u regresních nádorů, což nesnižuje protinádorový účinek IFN- γ zprostředkovaný těmito buňkami, IFN- γ může indukovat kvalitativní změny v makrofázích zesilující fagocytózu, tumoricidní aktivitu, produkci reaktivních forem kyslíku a TNF- α bez jakékoliv změny počtu makrofágů. Tyto výsledky opět podporují důležitou roli cytokinů typu Th1 a infiltrujících T-buněk při destrukci nádoru u spontánně regresních BCC (Wong a kol., 2000). Stejně tak Halliday se svými kolegy zkoumal buněčný infiltrát u regresivních a neregresujících primárních melanomů a BCC. Počet T-buněk pozitivních na receptor IL-2, marker časně aktivace T-buněk, u regresivních nádorů byl zvýšen, ale počet buněk pozitivních na receptor pro transferin, marker přechodné aktivace, nebyl, což naznačuje aktivaci infiltrujících T-buněk (Halliday a kol., 1995). Závěrem lze říci, že BCC může vykazovat částečnou až úplnou regresi, která ukazuje, že lokální zánětlivé procesy nemusí vyloučit koexistenci maligní léze, ale základní patofyziologický mechanismus lze připsat zánětlivému mikroprostředí (Herwig- Carl a Loeffler, 2020).

6 Diskuze

V kontextu rakoviny jsou chronické a akutní infekce zcela odlišné entity: chronické infekce působí pronádorově, akutní infekce působí protinádorově. A tedy, pokud chronický zánět podporuje rakovinu, mohly by také protizánětlivé faktory potlačit rakovinu? Experimenty a klinická pozorování tomu nasvědčují.

Co se týče protinádorového působení akutních infekcí, v nesčetném množství studií bylo navrženo vysvětlení, že horečnatá infekce a regrese nádoru spolu souvisejí a sdílejí imunologický mechanismus. Molekulárními spouštěči odpovědnými za spontánní regrese se zdají být PRRs, zejména molekulární vzory asociované s patogeny. PRRs se přednostně nacházejí na a uvnitř profesionálních buněk prezentujících antigen, jako jsou dendritické buňky a makrofágy. Při současném setkání antigenu a PAMP se DC aktivují, migrují do regionálních lymfatických uzlin, kde aktivují naivní T-lymfocyty. Je důležité poznamenat, že ani samotné PAMPs, ani samotné antigeny, nestačí k aktivaci DC a stimulaci adaptivní imunity, naopak antigen prezentující DC nezapojené s PAMP nebo jinými vzory jsou induktory tolerance T-buněk proti příslušným antigenům. Naproti tomu správně aktivované T-buňky prostřednictvím kostimulačních signálů DC v kombinaci s cytokiny generovanými DC, podléhají klonální expanzi. Buď se diferencují na CD8+ cytotoxické T-buňky schopné zabíjet infikované nebo rakovinné buňky, nebo se v závislosti na cytokinovém prostředí diferencují na pomocné Th1 nebo Th2 T-buňky. U mnoha pacientů s rakovinou lze nalézt nádorově specifické T-buňky, což naznačuje, že neoplastické buňky nejsou pro imunitní systém neviditelné. Tyto T-buňky obvykle nejsou plně aktivovány, nádorově specifické T-buňky mohou vstoupit do stavu anergie, charakterizovaného sníženou expresí interleukinu IL-2, interferonu IFN- γ a TNF- α . Infekce u pacienta s rakovinou může pravděpodobně oživit anergické T-buňky DC aktivovanými PAMP zacílené na patogenní a neoplastické buňky (Orange a kol., 2016).

Zatímco úspěšné omezení a odstranění patogenů imunitním systémem je v souladu s poklesem horečky, život ohrožující patogenní infekce jsou obvykle doprovázeny vysokou horečkou. Prospěšné účinky horečné bakteriální infekce lze rozčlenit na tři základní jevy. V první řadě, mnoho infekčních agens uvolňuje endotoxiny stimulující DC. Druhým účinkem zvyšující se teploty lze považovat zvýšenou proliferaci T-lymfocytů a tvorbu CTL. Za třetí, rakovinné buňky mohou být méně odolné vůči teplu než normální buňky a v důsledku toho může horečka způsobit jejich smrt a produkci jejich zbytků. DC lze aktivovat odumírajícími buňkami nesoucí antigeny (Hobohm, 2001).

Konvenční metody léčby rakoviny, jako je radioterapie a chemoterapie, představují pro pacienta širokou škálu vedlejších účinků. Z toho důvodu pokračují snahy o zavedení léčby bez značných vedlejších účinků. Poučení, která lze získat z experimentů aplikace Coleyho vakcíny proti rakovině vyvolávajícího horečku, jsou velmi přínosné, ale dosud nebyly plně vyvinuty do současných terapií. Jedinou výjimkou je používání BCG proti nádorům močového měchýře. Je zřejmé, že vrozený imunitní systém musí být využit k plné aktivaci nádorově specifických T-buněk pomocí DC kostimulovaných prostřednictvím PAMPs (zejména TLR antagonisti) a měl by být stimulován po delší dobu, jelikož vrozený imunitní systém nemá žádnou paměť a vyžaduje, aby byl udržován ve střežu neustálou stimulací. Tento přístup je v kontrastu se současnou léčbou, která se zaměřuje na rychlou reakci, například pomocí antibiotik proti bakteriálním patogenům nebo chemoterapie proti rakovině. Konvenční paradigma a rozšířená averze vůči horečce jsou patrně v našich očích hlavními důvody, proč léčba po vzoru Busche či Coleyho nikdy nedostala takovou pozornost, jakou si zaslouží (Orange a kol., 2016).

Dříve se používala cytokinová terapie sestávající z IL-2 a IFN- α . Podávání IL-2 a IFN- α je spojeno s nízkou mírou odezvy a vysokou toxicitou; stále se však tato kombinace používá s jinými terapiemi. IL-2 je zodpovědný za mobilizaci imunitních efektorových buněk za účelem zničení rakoviny. Tento cytokin ale bohužel způsobuje expanzi Tregs, které modifikují a brzdí imunitní odpověď. IFN- α indukuje expresi MHC molekul a antigenů asociovaných s nádorem a také zvyšuje funkci T-buněk a dendritických buněk (Janiszewska a kol., 2013). BCG, inspirovaný bakteriemi zprostředkovanou SR, byl použit jako schválená možnost léčby neinvazivního karcinomu močového měchýře. Podobně T-VEC, první uměle vytvořený onkolytický virus *Herpes simplex*, byl schválen Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv Spojených států amerických pro léčbu některých forem pokročilého melanomu. BCG terapie má nicméně svá omezení. Po remisi se nádor vrátil u téměř 30 % pacientů, přesto je BCG zdaleka jediným bakteriálním terapeutikem používaným k léčbě neinvazivního karcinomu močového měchýře za posledních 40 let (Radha a Lopus, 2021). Je zřejmé, že použití samotných cytokinů a samotných bakteriálních přípravků nemusí být optimální a je tedy možné uvažovat spíše o kombinované terapii.

Další hypotézou je, že imunologická odpověď může být spuštěna traumatickou biopsií. Traumatické biopsie, jako jsou operace a tumor-ablativní výkony různého rozsahu, lze považovat za potenciální aktivátor imunitního systému. Vyhodnocení buněk infiltrujících nádor před a po ablaci je u pacientů velmi obtížné a dostupná data byla získána zejména na zvířecích modelech. Většina zpráv popisuje infiltraci imunitních buněk, nalezeny byly

granulocyty, makrofágy, plazmatické buňky, buňky DC, CD3+ a CD4+. U pacientů vedla laserová ablace ke zvýšení hladin IL-6 a TNF-receptoru 1, ale změny v hladině jiných prozánětlivých cytokinů, jako jsou TNF a IL-1 β , nebyly pozorovány (Haen a kol., 2011). Panuje zde shoda, že ablace může být použita při léčbě pacientů s lokalizovaným nádorem, který je obtížné chirurgicky odstranit, v poslední době byla tato léčebná modalita považována za dobrou alternativu léčby pro její minimálně invazivní povahu a vynikající klinický výsledek. Pozorování ukazují, že lokální ablační techniky indukují okamžité zabíjení buněk s koagulační nekrózou a produkuje nádorové zbytky, pravděpodobně s velkým množstvím antigenu pro indukci protinádorové imunity, která je schopna vyvolat odpověď ve vzdálených metastázách. Další výzkum by mohl pomoci dále prozkoumat tento imunologický účinek a zavést použití specifických léků k dalšímu zvýšení výskytu tohoto typu imunologické reakce.

Naopak, přestože rostlinné léky mohou být spojeny s regresí nádorového onemocnění, nelze dojít k závěru, že použití konkrétního rostlinného léku může přímo regresi vyvolat. V úvahách o regresí rakoviny se můžeme inspirovat úspěšnými příklady náhodného spontánního hojení ran. Hojení je série komplexních fyzikálně-chemických interakcí, které vyžadují různé mikroživiny. Pro optimální hojení ran je nezbytná řada vitamínů, minerálů, aminokyselin, mastných kyselin, růstových faktorů a kyslíku. Hormony, vitamíny, růstové faktory a cytokiny se přidávají ke konvenční léčbě rakoviny a staly se „čtvrtou větví“ léčby rakoviny (Meng a Riordan, 2006). Nelze tak terapii nádoru na těchto látkách stavět, nýbrž ji jen jimi doplňovat.

Přestože v dnešní pandemické době se zpoždění v léčbě rakoviny obecně odráží nepříznivě na prognóze pacientů, v případě dvou hlášených pacientů nám zpoždění léčby náhodně umožnilo pozorovat regresi nádorového onemocnění v doprovodu virové infekce. Protože spontánní regrese nádoru je zjevně vzácný a nepředvídatelný jev, musí být k prevenci morbidity a mortality u pacientů s rakovinou, včetně těch s potenciálně imunogenními malignitami, použity schválené vakcíny a další preventivní opatření (Buchler a kol., 2021). Je však závazné zdůraznit, že SR je extrémně vzácné a neměly by být záměrně používány k vytváření falešné naděje pacienta před realitou a jeho prognózou.

7 Závěr

Cílem bakalářské práce bylo shromáždit a kategorizovat dostupné údaje o spontánní regresi nádorů. Zdá se, že prakticky vždy lze nalézt faktor, který pravděpodobně regresi vyvolal, a tak o čistě spontánní regresi nelze hovořit. Přitom skutečné spontánní regrese se vyskytují a byly popsány, nicméně ale jen na experimentálních modelech, jako je sarkom S-180 a melanom u prasat (ústní sdělení, Jan Ženka). K tomu zřejmě v případě lidských nádorových onemocnění nedochází, což je relativně dobrá zpráva, která umožňuje nastavením určitých podmínek dosáhnout terapeutických účinků.

Imunitně zprostředkované odmítnutí lidské rakoviny je relativně vzácný, ale dobře zdokumentovaný jev. Pro rychlost, s jakou k regresi dochází, je pravděpodobné, že regrese je spojena spíše s imunitou vrozenou, která zřejmě hraje důležitou roli, i když následný útok na úrovni imunity získané je jistě také důležitý. Na základě výše uvedeného, je pro posílení přirozené imunity proti rakovinným buňkám nejúčinnější relativní zesílení útoku nádorů složkami imunitního systému spolu s bloádou rakovinných buněk ve tkáních. Jelikož je anamnéza akutních infekcí a horečky často spojena se spontánní regresi nádorů, patogeny způsobující horečku hrají prospěšnou roli při aktivaci a stimulaci imunitní obrany, která bojuje s invazivními patogeny a zároveň je schopna poškozovat rakovinné buňky. Horečka, ať už přirozená (akutní infekce) nebo indukovaná (Coleyho toxin), stimuluje mnoho kaskádových, vzájemně propojených drah imunitního systému a zároveň dochází k uvolňování mnoha produktů ve správném množství a správných vlastností. To může být vysvětlením, proč samotné cytokinové terapie nebo imunitní produkty nedávají žádoucí efekt vedoucí k léčbě rakoviny, kromě toho, že se často jedná o léčbu drahou, toxickou a někdy fatální z důvodu své nepřirozenosti vůči lidskému systému.

Aby však byla imunoterapie úspěšná, musí být překonáno imunosupresivní nádorové mikroprostředí. Význam pochopení regrese rakoviny spočívá v tom, že poskytuje důkaz o existenci endogenní kontroly neoplastického růstu. Nespecifická aktivace vrozeného imunitního systému může kriticky podporovat zahájení funkční specifické imunitní reakce proti rakovině. Febrilní stav zvyšuje sekreci cytokinů imunitními buňkami se zvýšením prozánětlivých cytokinů. Kromě toho jsou rakovinné buňky křehčí a náchylnější k teplu, což u nich vede k výraznějšímu rozvoji apoptózy než u buněk normálních. Nekrotické nebo tepelně stresované rakovinné buňky mohou fungovat jako antigeny nebo PAMPs (konkrétně jako stejně působící DAMPs, Damage Associated Molecular Patterns) a tím vytvářet prostředí stimulující imunitu. Vhodná aktivace DC pomocí PAMPs resp. DAMPs, poškozené nádorové

buňky a jejich fragmenty, vhodné cytokinové prostředí, vše vytváří předpoklady pro to, aby atak na úrovni vrozené imunity byl následován zapojením imunity získané. Experimentální a nepřímé důkazy, že imunitní mechanismy mohou způsobit regresi nádorů tak otevírají vzrušující možnosti pro nádorovou imunoterapii. Patofyziologie spontánního vymizení rakoviny není zatím zcela pochopena, zdá se být multifaktoriální a vyžaduje další studium.

Mým úkolem bylo upozornit na kazuistiky a pozorování, která dosud nenalezla širší odezvu ve výzkumu preklinickém, případně klinickém. Zejména jsem se soustředila na poznatky, které by mohly být použity v kombinaci s nádorovou imunoterapií rozvíjenou na Katedře medicínské biologie. Vidinu úspěchu v porozumění regrese sledávám v pozorování u ne zcela očekávaných a třeba ještě neobjevených okolnostech a faktorech, které mohou na regresi působit. Okolnosti, za kterých dochází k regresi, se u různých neoplastických onemocnění liší, proto je důležité přezkoumat klinické aspekty regrese u těchto onemocnění individuálně. Např. ne náhodou byla pozorována regrese po infekci nejen časem prověřenými mikroorganismy, za příznačný objev považuji poznatky o spontánních regresích spojených s *Toxoplasma gondii*. U tohoto prvoka bylo totiž odhaleno, že když je upraven do podoby bezpečné nereplikující se vakcíny, účinně narušuje obranu nádoru před působením imunitního systému. Dochází k silné imunitní odpovědi proti nádorům, což prodlužuje přežití a zabraňuje recidivě onemocnění (Fox a kol., 2017). Existuje naděje, že objasnění mechanismu by mohlo vést k replikaci procesu a lepší metodě léčby rakoviny.

Moderní výzkumy ukázaly, jak obtížné je reprodukovat tuto komplexní imunitní odpověď a odpovídající regresi nádoru, i když se použijí přesnější nádorově specifické antigeny a cytokiny. Na rozdíl od moderních imunoterapií by potenciální vakcína mohla být vyrobena za nominální náklady, mohla by být použita pro široké spektrum rakovin, a přesto by poskytovala významný přínos pro pacienty ve všech fázích onemocnění. Použití našich současných znalostí imunitního systému umožní jemné doladění, sledování a pečlivou kontrolu tohoto postupu a zároveň poskytne nové pohledy na kontrolu bolesti, hojení a regresi nádoru (Hoption Cann, 2002).

Seznam použitých zkratek

ACTH	adrenocorticotropic hormone
ADCC	antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity
ADP	antibody-dependent phagocytosis
AFP	alpha fetoprotein
AML	acute myeloid leukaemia
ANLL	acute nonlymphocytic leukemia
APC	antigen-presenting cell
APRIL	A proliferation-inducing ligand
BCC	basal-cell carcinoma
BCG	Bacillus Calmette Guérin
CD	cluster of differentiation
CEA	carcinoembryonic antigen
CNGP	critical normal gene product
CT	computed tomography
CTL	cytotoxic T lymphocyte
CTLA	cytotoxic T lymphocyte-associated antigen
DAMP	damage associated molecular patterns
DC	dendritic cell
EBV	Epstein-Barr virus
FDA	food and drug administration
HC	hydrocortisone
HCC	hepatocellular carcinoma
HCV	hepatitis C virus
HIFU	high-intensity focused ultrasound
HLA	human leukocyte antigen
HSP	heat shock protein

HSV	herpes simplex virus
ICAM	intercellular adhesion molecule
IFN	interferon
IL	interleukin
JAK/STAT3	Janus kinase / signal transducer and activator of transcription
LITT	laser interstitial thermal therapy
MDSC	myeloid-derived suppressor cells
MHC	major histocompatibility complex
mRCC	metastatic renal cell carcinoma
MWA	microwave ablation
NGF	nerve growth factor
NK	natural killer
NO	nitric oxide
PAMPs	pathogen-associated molecular pattern molecules
PCR	polymerase chain reaction
PET	positron emission tomography
PIVKA II	protein induced by vitamin K absence or antagonist-II
PRRs	pattern recognition receptors
RB	retinoblastoma
RCC	renal cell carcinoma
RF	radiofrequency
SARS-CoV-2	severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
SCLC	small cell lung cancer
SR	spontaneous regression
TATI	tumour-associated trypsin inhibitor
TGF	transforming growth factor
TIL	tumor-infiltrating lymphocytes
TLR	toll-like receptor

TNF	tumour necrosis factor
TrKA	tropomyosin receptor kinase A
T-VEC	talimogene laherparepvec
VEGF	vascular endothelial growth factor

Seznam použité literatury

Abdelrazeq, A. S. Spontaneous regression of colorectal cancer: a review of cases from 1900 to 2005. *International Journal of Colorectal Disease* [online]. 2007, **22**(7), 727-736 [cit. 2022-04-05]. ISSN 0179-1958. Dostupné z: doi:10.1007/s00384-006-0245-z

Arjunan, V., Hansen, A., Deutzmann, A., et al. Spontaneous Regression of Hepatocellular Carcinoma: When the Immune System Stands Up to Cancer. *Hepatology* [online]. 2021, **73**(4), 1611-1614 [cit. 2022-04-10]. ISSN 0270-9139. Dostupné z: doi:10.1002/hep.31489

Buchler, T., Fiser, L., Benesova, J., et al. Spontaneous Regression of Metastatic Renal Cell Carcinoma after SARS-CoV-2 Infection: A Report of Two Cases. *Current Oncology* [online]. 2021, **28**(5), 3403-3407 [cit. 2022-04-05]. ISSN 1718-7729. Dostupné z: doi:10.3390/curroncol28050294

COLE, W. H. Relationship of causative factors in spontaneous regression of cancer to immunologic factors possibly effective in cancer. *Journal of Surgical Oncology* [online]. 1976, **8**(5), 391-411 [cit. 2022-04-05]. ISSN 00224790. Dostupné z: doi:10.1002/jso.2930080506

Eteraf-Oskouei, T., and M. Najafi. Uses of Natural Honey in Cancer: An Updated Review. *Advanced Pharmaceutical Bulletin* [online]. 2021 [cit. 2022-04-05]. ISSN 2228-5881. Dostupné z: doi:10.34172/apb.2022.026

Fox, B. A., Butler, K. L., Guevara, R. B., et al. Cancer therapy in a microbial bottle: Uncorking the novel biology of the protozoan *Toxoplasma gondii*. *PLOS Pathogens* [online]. 2017, **13**(9) [cit. 2022-04-10]. ISSN 1553-7374. Dostupné z: doi:10.1371/journal.ppat.1006523

Grenader, T., Rosenbaum, E., Zilber, S., et al. Spontaneous Regression of Metastatic Papillary Renal Cell Cancer After Cessation of Treatment With Sorafenib. *Clinical Genitourinary Cancer* [online]. 2013, **11**(2), 201-203 [cit. 2022-04-10]. ISSN 15587673. Dostupné z: doi:10.1016/j.clgc.2012.11.005

Haen, S. P., Pereira, P. L., Salih, H. R., et al. More Than Just Tumor Destruction: Immunomodulation by Thermal Ablation of Cancer. *Clinical and Developmental Immunology* [online]. 2011, **2011**, 1-19 [cit. 2022-04-10]. ISSN 1740-2522. Dostupné z: doi:10.1155/2011/160250

Halliday, G. M., Patel, A., Hunt, M. J., et al. Spontaneous regression of human melanoma/nonmelanoma skin cancer: Association with infiltrating CD4+ T cells. *World Journal of Surgery* [online]. 1995, **19**(3), 352-358 [cit. 2022-04-10]. ISSN 0364-2313. Dostupné z: doi:10.1007/BF00299157

Hatch, W., Voorhees, G., and R. Narang. SPONTANEOUS REGRESSION OF SCLC WITH CONCURRENT ACID-FAST BACTERIUM INFECTION: A RARE CASE REPORT. *Chest* [online]. 2018, **154**(4) [cit. 2022-04-05]. ISSN 00123692. Dostupné z: doi:10.1016/j.chest.2018.08.573

Herwig-Carl, M. C., and K. U. Loeffler. Regression of Periocular Basal Cell Carcinoma: A Report of Four Cases with Clinicopathologic Correlation. *Ocular Oncology and Pathology* [online]. 2020, **6**(2), 107-114 [cit. 2022-04-10]. ISSN 2296-4681. Dostupné z: doi:10.1159/000501370

Hobohm, U. Fever therapy revisited. *British Journal of Cancer* [online]. 2005, **92**(3), 421-425 [cit. 2022-04-05]. ISSN 0007-0920. Dostupné z: doi:10.1038/sj.bjc.6602386

Hobohm, U. Fever and cancer in perspective. *Cancer Immunology, Immunotherapy* [online]. 2001, **50**(8), 391-396 [cit. 2022-04-05]. ISSN 0340-7004. Dostupné z: doi:10.1007/s002620100216

Hoption Cann, S. A., Van Netten, J. P., and C. Van Netten. Dr William Coley and tumour regression: a place in history or in the future. 2003, *Postgraduate medical journal*, **79**(938), 672–680

Hoption Cann, S. A., Van Netten, J. P., Van Netten, C., et al. Spontaneous regression: a hidden treasure buried in time. *Medical Hypotheses* [online]. 2002, **58**(2), 115-119 [cit. 2022-04-05]. ISSN 03069877. Dostupné z: doi:10.1054/mehy.2001.1469

Huz, J. I., Melis, M., and U. Sarpel. Spontaneous regression of hepatocellular carcinoma is most often associated with tumour hypoxia or a systemic inflammatory response. *HPB* [online]. 2012, **14**(8), 500-505 [cit. 2022-04-10]. ISSN 1365182X. Dostupné z: doi:10.1111/j.1477-2574.2012.00478.x

Challis, G. B., and H. J. Stam. The Spontaneous Regression of Cancer: A review of cases from 1900 to 1987. *Acta Oncologica* [online]. 2009, **29**(5), 545-550 [cit. 2022-04-05]. ISSN 0284-186X. Dostupné z: doi:10.3109/02841869009090048

Chin, K. M., Chan, Ch. Y., and S. Y. Lee. Spontaneous regression of pancreatic cancer: A case report and literature review. *International Journal of Surgery Case Reports* [online]. 2018, **42**, 55-59 [cit. 2022-04-05]. ISSN 22102612. Dostupné z: doi:10.1016/j.ijscr.2017.11.056

Jackson, Ch. R., Sriharan, A., Momtahn, S., et al. Melanocytic aggregates with unique morphology associated with regression of basal cell carcinoma. *Journal of Cutaneous Pathology* [online]. 2019, **47**(3), 219-225 [cit. 2022-04-10]. ISSN 0303-6987. Dostupné z: doi:10.1111/cup.13608

Janiszewska, A. D., Poletajew, S., and A. Wasiutyński. Reviews Spontaneous regression of renal cell carcinoma. *Współczesna Onkologia* [online]. 2013, **2**, 123-127 [cit. 2022-04-10]. ISSN 1428-2526. Dostupné z: doi:10.5114/wo.2013.34613

Jessy, T. Immunity over inability: The spontaneous regression of cancer. *Journal of Natural Science, Biology and Medicine* [online]. 2011, **2**(1) [cit. 2022-04-05]. ISSN 0976-9668. Dostupné z: doi:10.4103/0976-9668.82318

Kaporis, H. G., Guttman-Yassky, E., Lowes, M. A., et al. Human Basal Cell Carcinoma Is Associated with Foxp3+ T cells in a Th2 Dominant Microenvironment. *Journal of Investigative Dermatology* [online]. 2007, **127**(10), 2391-2398 [cit. 2022-04-10]. ISSN 0022202X. Dostupné z: doi:10.1038/sj.jid.5700884

Kim, H., Park, B. K., and Ch. K. Kim. Spontaneous Regression of Pulmonary and Adrenal Metastases Following Percutaneous Radiofrequency Ablation of a Recurrent Renal Cell Carcinoma. *Korean Journal of Radiology* [online]. 2008, **9**(5) [cit. 2022-04-10]. ISSN 1229-6929. Dostupné z: doi:10.3348/kjr.2008.9.5.470

Kimura, T., Goi, T., Yokoi, S., et al. Possible spontaneous regression of hepatocellular carcinoma with unique histopathological features confirmed by surgical resection: a case report. *Surgical Case Reports* [online]. 2021, **7**(1) [cit. 2022-04-10]. ISSN 2198-7793. Dostupné z: doi:10.1186/s40792-021-01246-z

Kramer, M. G., Masner, M., Ferreira, F. A., et al. Bacterial Therapy of Cancer: Promises, Limitations, and Insights for Future Directions. *Frontiers in Microbiology* [online]. 2018, **9** [cit. 2022-04-05]. ISSN 1664-302X. Dostupné z: doi:10.3389/fmicb.2018.00016

Kucerova, P., and M. Cervinkova. Spontaneous regression of tumour and the role of microbial infection – possibilities for cancer treatment. *Anti-Cancer Drugs* [online]. 2016, **27**(4), 269-277 [cit. 2022-04-05]. ISSN 0959-4973. Dostupné z: doi:10.1097/CAD.0000000000000337

Lachant, N. A., Goldberg, J., Nelson, D. A., et al. Spontaneous remission in acute myelogenous leukemia in the adult. *The American Journal of Medicine* [online]. 1979, **67**(4), 687-692 [cit. 2022-04-10]. ISSN 00029343. Dostupné z: doi:10.1016/0002-9343(79)90266-3

Maiche, A.G., Jekunen, A., Rissanen, P., et al. Sudden tumour regression with enhanced natural killer cell accumulation in a patient with stage IV breast cancer. *European Journal of Cancer* [online]. 1994, **30**(11), 1642-1646 [cit. 2022-04-10]. ISSN 09598049. Dostupné z: doi:10.1016/0959-8049(94)E0182-4

McCabe, M. G., Hook, C. E., and G. A. A. Burke. Spontaneous regression of an EBV-associated monoclonal large B cell proliferation in the mastoid of a young child following surgical biopsy. *Pediatric Blood & Cancer* [online]. 2008, **51**(4), 557-559 [cit. 2022-04-05]. ISSN 15455009. Dostupné z: doi:10.1002/pbc.21637

McCarthy, E. F. The toxins of William B. Coley and the treatment of bone and soft-tissue sarcomas. *The Iowa orthopaedic journal*, (2006). **26**, 154–158.

Meng, X., and N. H. Riordan. Cancer is a functional repair tissue. *Medical Hypotheses* [online]. 2006, **66**(3), 486-490 [cit. 2022-04-10]. ISSN 03069877. Dostupné z: doi:10.1016/j.mehy.2005.09.041

Mitterbauer, M., Fritzer-Szekeres, M., Mitterbauer, G., et al. Spontaneous remission of acute myeloid leukemia after infection and blood transfusion associated with hypergammaglobulinaemia. *Annals of Hematology* [online]. 1996, **73**(4), 189-193 [cit. 2022-04-10]. ISSN 0939-5555. Dostupné z: doi:10.1007/s002770050226

Mlecnik, B., Bindea, G., Pagés F., et al. Tumor immunosurveillance in human cancers. *Cancer and Metastasis Reviews* [online]. 2011, **30**(1), 5-12 [cit. 2022-04-10]. ISSN 0167-7659. Dostupné z: doi:10.1007/s10555-011-9270-7

Moreira, R. B., Hamieh, L., Gjini, E., et al. Regression of multifocal in transit melanoma metastases after palliative resection of dominant masses and 2 years after treatment with ipilimumab. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer* [online]. 2017, **5**(1) [cit. 2022-04-05]. ISSN 2051-1426. Dostupné z: doi:10.1186/s40425-017-0259-9

Noij, D. P., and P. W. G. van Der Linden. Spontaneous regression of hepatocellular carcinoma in a Caucasian male patient: A case report and review of the literature. *Molecular and Clinical Oncology* [online]. 2017, **6**(2), 225-228 [cit. 2022-04-10]. ISSN 2049-9450. Dostupné z: doi:10.3892/mco.2016.1115

Okano, A., and M. Ohana. Spontaneous Regression of Hepatocellular Carcinoma: Its Imaging Course Leading to Complete Disappearance. *Case Reports in Oncology* [online]. 2015, **8**(1), 94-100 [cit. 2022-04-10]. ISSN 1662-6575. Dostupné z: doi:10.1159/000375486

Oni, G., and B. M. Monk. Spontaneous regression of subcutaneous in-transit malignant melanoma deposits of the lower leg after treatment with the carbon dioxide laser. *Clinical and Experimental Dermatology* [online]. 2009, **34**(8), e650-e652 [cit. 2022-04-10]. ISSN 03076938. Dostupné z: doi:10.1111/j.1365-2230.2009.03358.x

Orange, M., Reuter, U., and U. Hobohm. Coley's Lessons Remembered. *Integrative Cancer Therapies* [online]. 2016, **15**(4), 502-511 [cit. 2022-04-10]. ISSN 1534-7354. Dostupné z: doi:10.1177/1534735416649916

Papac, R. J. Spontaneous regression of cancer. *Cancer Treatment Reviews* [online]. 1996, **22**(6), 395-423 [cit. 2022-04-05]. ISSN 03057372. Dostupné z: doi:10.1016/S0305-7372(96)90023-7

Paredes, B.E. Regression beim Melanom. *Der Pathologe* [online]. 2007, **28**(6), 453-463 [cit. 2022-04-10]. ISSN 0172-8113. Dostupné z: doi:10.1007/s00292-007-0937-3

Pectasides, E., Miksad, R., Pyatibrat, S., et al. Spontaneous Regression of Hepatocellular Carcinoma with Multiple Lung Metastases: A Case Report and Review of the Literature. *Digestive Diseases and Sciences* [online]. 2016, **61**(9), 2749-2754 [cit. 2022-04-10]. ISSN 0163-2116. Dostupné z: doi:10.1007/s10620-016-4141-2

Radha, G., and M. Lopus. The spontaneous remission of cancer: Current insights and therapeutic significance. *Translational Oncology* [online]. 2021, **14**(9) [cit. 2022-04-05]. ISSN 19365233. Dostupné z: doi:10.1016/j.tranon.2021.101166

Ratner, N., Brodeur, G. M., Dale, R. C., et al. The "neuro" of neuroblastoma: Neuroblastoma as a neurodevelopmental disorder. *Annals of Neurology* [online]. 2016, **80**(1), 13-23 [cit. 2022-04-10]. ISSN 03645134. Dostupné z: doi:10.1002/ana.24659

- Ricci, S. B., and U. Cerchiari. Spontaneous regression of malignant tumors: Importance of the immune system and other factors (Review). *Oncology Letters* [online]. 2010, **1**(6), 941-945 [cit. 2022-04-10]. ISSN 1792-1074. Dostupné z: doi:10.3892/ol.2010.176
- Rothermundt, C.A., Omlin, A., and S. Gillessen. ‘Sunitinib withdrawal phenomenon’ or spontaneous regression in renal cell cancer. *Annals of Oncology* [online]. 2009, **20**(6), 1144-1146 [cit. 2022-04-10]. ISSN 09237534. Dostupné z: doi:10.1093/annonc/mdp239
- Roychoudhuri, R., Eil, R. L., and N. P. Restifo. The interplay of effector and regulatory T cells in cancer. *Current Opinion in Immunology* [online]. 2015, **33**, 101-111 [cit. 2022-04-10]. ISSN 09527915. Dostupné z: doi:10.1016/j.coi.2015.02.003
- Rüegg, C. Leukocytes, inflammation, and angiogenesis in cancer: fatal attractions. *Journal of Leukocyte Biology* [online]. 2006, **80**(4), 682-684 [cit. 2022-04-05]. ISSN 07415400. Dostupné z: doi:10.1189/jlb.0606394
- Sengupta, N., Macfie, T. S., Macdonald T. T., et al. Cancer immunoediting and “spontaneous” tumor regression. *Pathology - Research and Practice* [online]. 2010, **206**(1), 1-8 [cit. 2022-04-05]. ISSN 03440338. Dostupné z: doi:10.1016/j.prp.2009.10.001
- Storey, R. E., Huerta, A. L., Khan, A., et al. Spontaneous complete regression of hepatocellular carcinoma. *Medical Oncology* [online]. 2011, **28**(4), 948-950 [cit. 2022-04-10]. ISSN 1357-0560. Dostupné z: doi:10.1007/s12032-010-9562-8
- Taetle, R., and J.-P. Guittard. Modulation of leukaemia blast colony growth by steroid hormones. *British Journal of Haematology* [online]. 1982, **50**(2), 247-255 [cit. 2022-04-10]. ISSN 0007-1048. Dostupné z: doi:10.1111/j.1365-2141.1982.tb01915.x
- Takaki, H., Cornelis, F., Kako, Y., et al. Thermal ablation and immunomodulation: From preclinical experiments to clinical trials. *Diagnostic and Interventional Imaging* [online]. 2017, **98**(9), 651-659 [cit. 2022-04-10]. ISSN 22115684. Dostupné z: doi:10.1016/j.diii.2017.04.008
- Takeda, Y., Togashi, H., Shinzawa, H., et al. Spontaneous regression of hepatocellular carcinoma and review of literature. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* [online]. 2001, **15**(9), 1079-1086 [cit. 2022-04-10]. ISSN 0815-9319. Dostupné z: doi:10.1046/j.1440-1746.2000.02202.x

Teo, M. Y., Downey, F. P., and R. S. McDermott. Beyond the Maths of Biology: Long-term Spontaneous Tumoral Regression After Sunitinib Withdrawal. *Clinical Genitourinary Cancer* [online]. 2013, **11**(2), 198-200 [cit. 2022-04-10]. ISSN 15587673. Dostupné z: doi:10.1016/j.clgc.2012.11.004

Thomas, J. A., and M. Badini. The role of innate immunity in spontaneous regression of cancer. *Indian Journal of Cancer* [online]. 2011, **48**(2) [cit. 2022-04-05]. ISSN 0019-509X. Dostupné z: doi:10.4103/0019-509X.82887

Vaidya, A. D. B. Urine therapy in Ayurveda: Ancient insights to modern discoveries for cancer regression. *Journal of Ayurveda and Integrative Medicine* [online]. 2018, **9**(3), 221-224 [cit. 2022-04-05]. ISSN 09759476. Dostupné z: doi:10.1016/j.jaim.2017.09.005

Vernon, L. F. William Bradley Coley, MD, and the phenomenon of spontaneous regression. *ImmunoTargets and Therapy* [online]. 2018, **7**, 29-34 [cit. 2022-04-05]. ISSN 2253-1556. Dostupné z: doi:10.2147/ITT.S163924

Warenius, H. M., Kyritsi, L., Grierson, I., et al. (2009). Spontaneous regression of human cancer cells in vitro: potential role of disruption of Cdk1/Cdk4 co-expression. *Anticancer research*, **29** 6, 1933-41

Wong, D. A., Bishop, G. A., Lowes, M. A., et al. Cytokine profiles in spontaneously regressing basal cell carcinomas. *British Journal of Dermatology* [online]. 2000, **143**(1), 91-98 [cit. 2022-04-10]. ISSN 00070963. Dostupné z: doi:10.1046/j.1365-2133.2000.03596.x

Wrotek, S., Brycht, L., Wrotek, W., et al. Fever as a factor contributing to long-term survival in a patient with metastatic melanoma: A case report. *Complementary Therapies in Medicine* [online]. 2018, **38**, 7-10 [cit. 2022-04-05]. ISSN 09652299. Dostupné z: doi:10.1016/j.ctim.2018.03.009

Yakovlev, A., Boucher, K., and J. Disario. Modeling insight into spontaneous regression of tumors. *Mathematical Biosciences* [online]. 1999, **155**(1), 45-60 [cit. 2022-04-05]. ISSN 00255564. Dostupné z: doi:10.1016/S0025-5564(98)10052-4

Yang, T.-Y., Lin, W.-R., and A. W. Chiu. Spontaneous regression of adrenal metastasis from renal cell carcinoma after sunitinib withdrawal: case report and literature review. *BMC Urology* [online]. 2018, **18**(1) [cit. 2022-04-10]. ISSN 1471-2490. Dostupné z: doi:10.1186/s12894-018-0420-x