

# Spontanremissionen bei Krebs

## Beobachtungen zu Häufigkeit und Wirkmechanismen

**Spontanheilungen und Spontanremissionen bei Krebs sind ein medienwirksames und medienpräsen-tes Thema, das aber eher in der Komplementär- und Alternativmedizin aufgegriffen und instrumentalisiert wird, während die meisten wissenschaftlich orientierten Onkologen auf skeptische Distanz achten. Dabei hat das seltene, aber valide Phänomen der Spontanremission die moderne onkologische Therapie geprägt und kann sie konzeptionell weiterentwickeln.**

Herbert Kappauf

Unterschiedlich fundierte Berichte über Patienten, die, bereits todkrank, wider alles Erwarten von ihrem Krebsleiden genesen sind, durchziehen die gesamte Medizingeschichte. Schon auf der weltweit 1. Internationalen Krebskonferenz 1906 in Heidelberg und Frankfurt wurden Spontanremissionen (SR) in einem Hauptvortrag als seltenes, aber valides Phänomen thematisiert und paradigmatisch für die Weiterentwicklung der onkologischen Therapie angesehen (1). In der Tat basieren viele heutige onkologische Behandlungen auf SR-Beobachtungen: die endokrine Therapie des Mammakarzinoms (2), die onkologische Immuntherapie – initial mit Bakteriotoxinen (3), später mit Zytokinen (4), Tumorkvakzinen und virusbasierten Behandlungsansätzen (5). Sehr ange-regt wurde die Diskussion über SR in den letzten beiden Jahrzehnten durch die in Screeningprogrammen aufgefallene substanzielle Überdiagnose von Krebserkrankungen von Lunge (6), Prostata (7), Mammae (8, 9), Schilddrüse (10) und von kindlichen Neuroblastomen (11, 12). Denn die Überdiag-nosen legen eine SR im subklinischen Stadium nahe.

### Definition von Spontanremission/-heilung

Gemäss Everson und Cole (13) wird unter SR eine voll-ständige oder teilweise, vorübergehende oder dauerhafte

Rückbildung sämtlicher oder zumindest relevanter Aktivi-tätsmerkmale einer bösartigen Erkrankung verstanden, die entweder ohne jegliche onkologische Therapie oder nach deren Versagen eingetreten ist. Eine Spontanheilung kann nur retrospektiv bei auf Dauer anhaltender kompletter SR konstatiert werden. Remissionen nach Beendigung einer nicht mehr wirksamen tumorspezifischen Therapie werden unterschiedlich manchmal als Withdrawal-Phänomen oder als SR beschrieben (14, 15). Ähnlich finden sich Tumorre-missionen, die unter oder nach einer komplementär- oder alternativmedizinischen Behandlungsmethode (CAM) auf-getreten sind, aufgrund unterschiedlich kritischer kausaler Zuschreibungen publiziert sowohl als SR als auch als spek-takuläre CAM-Therapie-Erfolge.

### Häufigkeit von Spontanremissionen

Sporadische SR kommen offensichtlich bei allen Malignom-entitäten vor. In der onkologischen Literatur wird bis in die Gegenwart, basierend auf einer blossen Schätzung aus der ersten Hälfte des letzten Jahrhunderts, die SR-Häufigkeit meist mit 1:60 000 bis 1:100 000 angegeben. Datenbasiert ergibt sich inzwischen jedoch ein sehr differenziertes Bild: Zu den invasiven Malignomen der Lunge, der Mammae, des Kolons, des Magens, der Bauchspeicheldrüse, der Ova-rien oder der Cervix uteri gibt es relativ zu ihrer epidemio-logischen Bedeutung recht wenige SR-Berichte, sodass für diese Malignome eine noch geringere SR-Häufigkeit wahr-scheinlich ist. Dagegen liegt die SR-Häufigkeit bei indolen-ten Lymphomen, metastasierenden Nierenzellkarzinomen, malignen Melanomen, Neuroblastomen, Retinoblastomen, Basalzell- und Merkelzellkarzinomen der Haut, Keimzell-tumoren und einigen Leukämiesubgruppen durchaus im Prozentbereich, bei hepatozellulären Karzinomen noch bei 0,4 Prozent (*Tabelle*).

In älteren Übersichten (16) finden sich substanziellere Zahlen von SR bei Weichteilsarkomen, Mammakarzinomen, Blasen-tumoren und weiblichen Choriontumoren – ohne dass zwi-schen benignen und malignen Trophoblastenerkrankungen konsequent unterschieden wurde. 1878 wurde die erste SR einer Leukämieerkrankung publiziert (17). Trotz 100 weite-

## MERKSÄTZE

- ▶ Spontanremissionen sind bei Malignomen seltene, aber valide Phänomene.
- ▶ Die Spontanremissionshäufigkeit unterscheidet sich bei ein-zelnen Tumorentitäten sehr.
- ▶ Spontanremission ist nicht gleichbedeutend mit Spontan-heilung und auch nicht mit guter Gesundheit.
- ▶ Spontanremissionen werden über Apoptose und Differenzie-rung vermittelt.
- ▶ Belegt ist die Rolle von endokrinen Faktoren sowie immuno-logischen und antiangiogenetischen Mechanismen.

Tabelle:

### Häufigkeit von Spontanremissionen (SR)

Malignomentität	SR-Häufigkeit		Literatur
<b>Nierenzellkarzinome (RCC)</b>			Coppin 2005 (20)
Primärtumor	Sehr selten (5 Fälle)		
Metastasen	4,3–6,6%		Gleave 1998 (19)
<b>Hauttumoren</b>			
Malignes Melanom			Kappauf 2018 (21)
Primärtumor ≤ PR	10–35%	«thin SSM»: 61%	
Primärtumor CR	3,2% (MUP)		
Metastasen	0,27%		
Merkelzellkarzinome	1,6%	1986–2000: 10 Fälle Bis 2015: 34 Fälle	Connelly 2000 (63) Jansen 2015 (64)
Basalzellkarzinome	20–70%	Nach inkomplett. Resektion	Barnetson 1997 (65), Rieger 2010 (66)
Keratoakanthome	100%		Misago 2013 (23)
<b>Retinoblastome</b>	1–5,3%		Kao 2005 (67)
Hepatozell. Karzinom (HCC)	0,4%		Oquinea 2009 (68)
<b>Neuroblastome</b>			Pinto 2015 (23)
Kindl. Neuroblastome	Insgesamt ca. 50% SR		Hero 2008 (24), Hertwig 2016 (69)
Stad. IVs (non-NMYC)	Ca. 80%		
Screeningdiagnose	60–70%		Schilling 2002 (10), Tanaka 2010 (11)
Ältere Kinder Stad. I, II	2%		
<b>Keimzelltumoren</b>	4% (burned-out primary)		Budak 2015 (70)
<b>Maligne Lymphome</b>			Takahashi 2015 (42)
Aggressive NHL	Bis 2,7% (2/69)		Gattiker 1980 (71), Snijder 2019 (31)
CD30+-anapl. LCTCL	25%		Bekkenk 2000 (32), Winhoven 2005 (33)
Indolente NHL	10–23%		Horning 1984 (25)
Gastrische MALT-Lymph.	80% CR nach H.-p.-Eradikation	In 80% anhaltende CR	Wündisch 2005 (29), Park 2014 (40)
Mycosis f./Sézary-S.	15,9% (CR: 2,3%)		Prince 2012 (28)
Pulm. MALT-Lymphom	54% (6/11 PR)		Kang 2015 (27)
M. Hodgkin	17 Fälle	(5 temp. SR nach Masern)	Udupa 2013 (36)
<b>Leukämien</b>			
CLL	1%		Giudice 2016 (26)
CML	Selten		Mushasi 1997 (18)
AML	Selten		Vachhani 2016 (72)
TL-DS (TMD, TAM)	60%		Mateos 2015 (34)
Kindl. AML mit t(8; 16)(p11; p13)	11% (7/62 CR)		Coenen 2012 (35)
<b>Lungenkarzinome</b>	Selten (ca. 30 Fallberichte)		Kappauf 1997 (73), Yoon 2019 (74)
LDCT-Screening	Überdiagnose 18%		Patz 2014 (6)
	BAC 50%		
	SCLC 22%		
<b>Mammakarzinome</b>	7 Fälle seit 1987 (einschl. 1 eigener Fallbericht)	Früher häufiger berichtet	Maillet 2014 (75) Asano 2015 (76), Segnan 2016 (77)
Screeningdiagnose		Überdiagnose 22–52%	Autier 2017 (9)
<b>Prostatakarzinome</b>			
PSA-Screening		Überdiagnose 1,7–76%	Loeb 2014 (7)
<b>Kolonkarzinome</b>	8 Fallberichte seit 2000	SR von Polypen bei familiärer Polyposis häufiger	Karakuchi 2019 (78), Matsuki 2018 (79)
<b>Pankreaskarzinom</b>	6 Fallberichte		Saade Lemus 2019 (80)
<b>Uterusendometriumkarzinom</b>	6 Fallberichte		Ishii 2019 (83)

PR: partielle Remission, CR: komplette Remission, SSM: superfiziell spreitendes malignes Melanom, MUP: Melanom mit unbekanntem Primärtumor, NMYC: N-MYC-Protoonkogen, NHL: Non-Hodgkin-Lymphom, LCTCL: kutanes T-Zell-Lymphom, MALT: mukosaassoziiertes lymphatisches Gewebe, H.-p.-Eradikation: Eradikation von Helicobacter pylori, CLL: chronische lymphatische Leukämie, CML: chronische myeloische Leukämie, AML: akute myeloische Leukämie, TL-DS: transiente Leukämie bei Down-Syndrom, TMD: transientes myeloproliferatives Syndrom, TAM: transiente abnormale Myelopoese, LDCT: Niedrigdosis-Computertomografie, BAC: bronchioloalveoläres Karzinom, SCLC: kleinzelliges Bronchialkarzinom, PSA: prostataspezifisches Antigen

rer Fallberichte bis 1955 ist diese Entität in früheren Übersichten wegen häufiger diagnostischer Zweifel oft nicht berücksichtigt. In den letzten Jahrzehnten liessen sich aber SR von akuten (18) und chronischen (19) Leukämien zweifelsfrei dokumentieren.

Bei den einzelnen Malignomentitäten sind SR-Häufigkeit und SR-Qualität (komplett, partiell, temporär oder anhaltend) sehr unterschiedlich in Bezug auf Primärtumor, Metastasen oder Metastasenlokalisierung. Wenig überraschend variieren somit die in unterschiedlichen und oft recht kleinen Kollekti-

ven gefundenen SR-Häufigkeiten. So lässt sich nach einer plazebokontrollierten Studie die SR-Häufigkeit bei metastasierenden Nierenzellkarzinomen mit 6,6 Prozent (50% Vollremissionen) angeben (20), basierend auf einem Cochrane-Review (21) mit 4,3 Prozent. Die SR beziehen sich dabei in etwa 90 Prozent der Fälle auf Lungenmetastasen und nur in 5 Fällen überhaupt auf den Primärtumor.

Bei malignen Melanomen findet sich eine partielle Regression des Primärtumors bei 10 bis 35 Prozent, eine komplette SR des Primärtumors – als Melanom bei unbekanntem Primärtumor – bei 3,2 Prozent. Metastasen eines malignen Melanoms bilden sich dagegen nur bei etwa 1 von 400 Patienten zurück, wobei eine SR von viszerale Metastasen seltener ist als diejenige von kutanen oder lymphonodulären Absiedelungen (22). Bei den schnell wachsenden, aber regelhaft spontan regressiven Keratoakanthomen der Haut besteht keine Einigkeit darüber, ob sie wegen des Verlaufs als benigne Tumoren oder vom histologischen Bild als Low-grade-Plattenepithelkarzinome einzuordnen sind (23).

Bei kindlichen Neuroblastomen hat die hohe SR-Wahrscheinlichkeit von durch Screening entdeckten Tumoren zur weltweiten Beendigung der dahingehenden Screeningprogramme und zu Surveillance-Strategien bei Niedrigrisikotumoren geführt (24). Bei nicht durch Screening diagnostizierten lokalisierten Neuroblastomen ist die SR-Häufigkeit geringer (25); bei der klinischen Sonderform NB-IVs kommt es dagegen bei zirka 80 Prozent der Säuglinge zu einer SR der ausgedehnten Metastasierung.

Bei indolenten malignen Lymphomen liegt die Inzidenz von meist nur partiellen und temporären SR in älteren Untersuchungen (26) bei 9 bis 23 Prozent. Bei der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) (27) findet sich eine SR-Häufigkeit von 1 Prozent. Häufige SR sind bei den seltenen pulmonalen Lymphomen des mukosaassoziierten lymphatischen Gewebes (MALT) dokumentiert (28). Im Plazeboarm einer Therapiestudie bei vorbehandelten und rezidierten kutanen T-Zell-Lymphomen (Mycosis fungoides/Sezary-Syndrom) wurde bei 2,3 Prozent eine komplette Remission, bei 13,6 Prozent eine partielle Remission gesehen (29).

Bei MALT-Lymphomen des Magens folgt in etwa 80 Prozent der Fälle durch Eradikation von *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) eine komplette Remission, die bei 80 Prozent im langjährigen Follow-up anhält (30). In seltenen Fällen gibt es auch eine Remission nach *H. pylori*-Eradikation bei aggressiven gastrischen Lymphomen (31). SR bei aggressiven Lymphomen sind jedoch im Vergleich zu indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen viel seltener (32). Interessant ist das Spektrum kutaner CD30+-lymphoproliferativer Störungen (CD=clusters of differentiation) von der lymphomatoiden Papulosis (LyP) mit regelhafter SR und den primär kutanen anaplastischen grosszelligen T-Zell-Lymphomen (CTCL) mit nicht seltenen SR bis zu den systemischen, meist sekundär kutanen CD30+-T-Zell-Lymphomen mit sehr seltener SR und schlechter Prognose (33, 34).

Genauso modellhaft für das bessere Verständnis maligner Entartung sind die transienten Leukämien bei Down-Syndrom (TL-DS), morphologisch meist vom Typ FAB-M7, die in 60 Prozent der Fälle innerhalb weniger Monate eine dauerhafte komplette SR aufweisen (35). Besonders sind auch die kindlichen akuten myeloischen Leukämien (AML) mit einer Translokation t(8; 16)(p11; p13), meist FAB-M4 oder

-M5, die bei Neugeborenen oft und bei 50 Prozent auch dauerhaft spontan remittieren – im Gegensatz zur AML mit gleicher Chromosomenaberration bei älteren Kindern und Erwachsenen (36).

### Wirkmechanismen

Die auffällige epidemiologische Inkongruenz von Krebserkrankungen und SR-Inzidenz ist ein starkes Indiz für biologische Besonderheiten, die eine SR ermöglichen. SR manifestieren sich klinisch sehr heterogen: Sie treten nicht nur bei kleinen und indolenten Tumoren auf, sondern auch bei aggressiven Malignomen, fortgeschrittener Metastasierung, Rezidiven nach onkologischer Therapie und auch bei primär therapierefraktärem Verlauf (37). Sowohl sehr rasche SR mit Tumorlysesyndrom sind beschrieben als auch langsame Regressionen über viele Monate. Somit sind bei SR vielfältige Triggermechanismen und Wirkabläufe anzunehmen, die letztlich zu zwei biologischen Endpunkten führen:

- ▲ entweder zu einer Differenzierung der malignen Zellen zu einem nicht mehr proliferierenden normalem Phänotyp
- ▲ oder zum Zelltod mittels Apoptose oder seltener Nekrose.

### Zelldifferenzierung und Apoptose

Bei kindlichen Neuroblastomen sind SR mit Ausreifung zu benignen Ganglioneuromen gut belegt (38). Eine entscheidende Rolle scheint dabei der Tropomyosinrezeptorkinase-A-(TrkA-)Neurotrophinrezeptor zu spielen, der bei Neuroblastomen mit günstigem klinischen Verlauf und SR stark exprimiert ist. In vitro bewirkt die Bindung seines Liganden NGF (nerve growth factor) eine neurale Differenzierung, während das Fehlen von NGF starke apoptotische Signale triggert. SR bei Neuroblastomen können somit je nach NGF-Präsenz in der Tumormikroumgebung mehr mit neuronaler Differenzierung oder mit Apoptose einhergehen (39). Bereits früher hatte die Kölner Forschungsgruppe gezeigt, dass eine erhöhte HOXC9-(homeobox C9-)Gen-Expression in Neuroblastomen Apoptose induziert und mit SR assoziiert ist (40).

Remissionen bei MALT-Lymphomen nach *H. pylori*-Eradikation geschehen langsam – nicht selten erst nach über einem Jahr, und eine öfter dann bei histologischer Vollremission noch nachweisbare B-Zell-Monoklonalität ist nicht prädiktiv für ein Rezidiv (41). Somit sind bei dieser Remissionsdynamik Differenzierungsvorgänge nach Beendigung der chronischen Inflammation gut denkbar.

Bei der CLL können offensichtlich auch diätetische Faktoren zu einer SR beitragen, möglicherweise über Differenzierung und Apoptose (42). Eine Apoptose ist auch wiederholt in Fallberichten von SR bei malignen Lymphomen beobachtet worden (43).

### Endokrine Einflüsse

Ein Einfluss hormoneller Faktoren auf Proliferation, Differenzierung und Apoptose ist bei etlichen SR wahrscheinlich. Dafür sprechen SR bei Hypothyreose (44), bei Sekretion von humanem Choriongonadotropin (HCG) (45) oder bei endokrinen Veränderungen bei Frauen mit Mammakarzinomen in zeitlichem Zusammenhang mit Schwangerschaft, Wochenbett oder einsetzender Menopause. Bekannt ist zudem das lymphoklastische und antiangiogenetische Potenzial von Ste-

roiden, die in Stresssituationen – einschliesslich bei Infekten – deutlich erhöht sezerniert werden.

### Angiogenesehemmung

Wegen ihrer immensen Bedeutung beim Wachstum und bei der Wundheilung ist die Gefässneubildung durch eine Vielzahl angiogenetischer (AF) und antiangiogenetischer Faktoren (AAF) komplex reguliert. Für eine Tumorprogression sind AF unabdingbar. Ein Überwiegen von AAF im Tumorbereich führt dagegen zur apoptotischen oder nekrotischen Tumoregression. SR nach Transfusionen könnten – neben immunologischen Wirkfaktoren – mit über die Blutprodukte zugeführten AAF in Zusammenhang stehen, besonders da diese strukturell Gerinnungsproteinen ähneln. In soliden Tumoren sind die parakrine und die endokrine Sekretion von AF und AAF nicht homogen. Nach inkompletter Tumoresektion oder lediglich Resektion des Primärtumors und nicht entfernten Fernmetastasen ist somit in seltenen Fällen im residuellen Tumorgewebe ein Überwiegen der AAF-Sekretion im Tumorrest mit folgender SR des Tumorrestes vorstellbar – genauso wie umgekehrt nach einer Operation eine durch AF vermittelte raschere Tumorprogression sogar in den Volksmund eingegangen ist («Da ist Luft an den Tumor gekommen»). In der Tat gehen den SR von soliden Tumoren am häufigsten chirurgische Eingriffe mit inkompletter Tumoresektion voraus. Antiangiogenetische Abläufe sind besonders bei SR von gefässreichen Tumoren wie Kaposi-Sarkomen (46), hepatozellulären Karzinomen (47) oder Nierenzellkarzinomen (45) wahrscheinlich. Zytokine und AF/AAF sind funktionell (48) eng miteinander verknüpft.

### Antitumorale Immunreaktionen

Viele Kasuistiken beschreiben eine SR nach einer schweren, meist fieberhaften lokalen oder systemischen Infektion mit Viren, Bakterien, Parasiten oder Pilzen (49). SR nach Impfungen (50) und nach Beendigung oder Besserung einer Immunsuppression unterstreichen die Rolle des Immunsystems (51, 52). Nachgewiesen sind bei SR humorale (53), zelluläre und gemischt humoral-zelluläre Immunantworten (54).

Bereits 1975 wurden bei SR von malignen Melanomen Hypersensitivitätsreaktionen vom Spättyp gegen allogene Melanomantigene nachgewiesen (54). Diese zelluläre Immunantwort konnte inzwischen zytotoxischen T-Lymphozyten mehr vom CD8+- als vom CD4+-Typ zugeordnet werden, und sie korreliert negativ mit der Präsenz FOXP3+CD4+-regulatorischer T-Zellen (FOXP = forkhead box protein) (55). Dass vermehrt FOXP3+CD4+-regulatorische T-Zellen eine immunsuppressive Tumorumgebung und eine Tumorausbreitung fördern, während ihr weitgehendes Fehlen eine immunpermissive Tumormikroumgebung bei SR kennzeichnet, ist bei einer Reihe von Tumorentitäten belegt. Eine Vermehrung von zytotoxischen natürlichen Killerzellen (NK-Zellen) fiel dagegen nur bei einer SR eines Lungenkarzinoms auf (56). In einem Tiermodell zu SR von malignen Melanomen fand sich kein Hinweis auf eine Rolle von NK-Zellen bei den SR, sondern die tumorinfiltrierenden Lymphozyten waren vorwiegend als CD8+-Lymphozyten charakterisiert. Mit einer SR ging eine Hochregulation von Genen einher, die für eine Immunantwort, nicht aber für eine Differenzierung oder Seneszenz typisch sind (58). Einige Untersuchungen postulierten

auch die Bedeutung der Achse PD-L1/PD-1 (PD-L1 = programmed cell death 1 ligand 1, PD-1 = programmed cell death protein 1) für das Zustandekommen einer immunvermittelten SR (59). Tanaka et al. belegten kürzlich bei der eindrucksvollen SR eines hoch malignen Lymphoms ohne PD-L1-Expression PD-1+-tumorinfiltrierende CD8+-Lymphozyten mit Apoptose, sodass sie von einer dahingehenden antitumorösen Immunreaktion mit PD-1-assoziiierter Apoptose ausgingen (81). Eine SR eines malignen Melanoms nach erfolgloser Ipilimumabtherapie, die diese Achse nutzt, ist jedoch beschrieben (60). Für das Zustandekommen von SR wird auch eine Rolle von Makrophagen diskutiert (61).

Eine antitumorös wirksame Immunmodulation wird auch beim gelegentlichen «abscopal effect» einer Strahlentherapie diskutiert, wenn sich also bei der Bestrahlung einer Metastase oder eines Primärtumors auch weit vom Bestrahlungsfeld entfernte Tumormanifestationen zurückbilden (82).

### Psycho-(neuroimmuno)-logische Mechanismen

Auflagenstarke Bücher und Medienberichte über Spontanheilungen sowie verbreiterte Konzepte alternativer oder komplementärer Krebstherapie propagieren die Bedeutung bestimmter Persönlichkeitsmerkmale, Verhaltensweisen oder psychospiritueller Faktoren für die Genesung. Manchmal wird dabei eine andere Definition oder ein weiter gefasstes Verständnis von SR verwendet. Einige wenige Fälle von SR, die mit einem religiösen Hintergrund oder starken Glaubensüberzeugungen einhergingen, sind gut dokumentiert (62). Offen bleibt aber, ob hier eine kausale oder eine koinzidentelle Assoziation vorliegt.

Auch die substanzielle Zahl von SR bei Säuglingen und Kleinkindern, dokumentierte Fälle von SR bei kognitiv erheblich eingeschränkten Erwachsenen sowie die auffällige Epidemiologie von SR erlauben es nicht, eine dominante kausale Rolle von psychischen, psychosozialen oder psychospirituellen Faktoren bei einer SR zu postulieren.

### Schlussbemerkung

SR sind keineswegs synonym zu Heilung oder guter Gesundheit zu verstehen. Manche Patienten sind den Infektionen erlegen, in deren Rahmen die SR ihres Malignoms registriert wurde. SR schützen auch nicht vor einem Zweitmalignom, und die SR eines Primärtumors verhindert auch nicht unbedingt eine gleichzeitige oder spätere Fernmetastasierung. Die sehr unterschiedliche Häufigkeit einer SR bei Primärtumor und Metastasen in verschiedenen Organen unterstreicht nicht nur die Bedeutung von biologischen Tumorzellmerkmalen, sondern auch die der Mikroumgebung im Sinne eines Seed-and-soil-Konzepts der Onkogenese und Metastasierung. SR verdienen in der modernen Onkologie als ein natürliches In-vivo-Modell maligner Proliferationskontrolle damit mehr Aufmerksamkeit. ▲

Dr. med. Herbert W. Kappauf

Facharzt für Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie, Palliativmedizin, Psychosomatische Medizin und Psychotherapie

Uhlandstrasse 9, D-90408 Nürnberg

E-Mail: hkappauf@t-online.de

Interessenkonflikte: keine.

Quellen:

1. Cerny V: Über unerwartete Krebsheilungen. *Zeitschrift für Krebsforschung* 1907; 3: 27–35.
2. Gould AP: A case of spontaneous disappearance of secondary cancerous growths. *Clinical Society Transactions* 1897; 30: 205–208.
3. Busch W: Tumorregression nach absichtlicher Infektion durch Erysipel. *Berliner Klin Wschr* 1868; 3: 245–246.
4. Rosenberg SA et al.: Spontaneous regression of hepatic metastases from gastric carcinoma. *Cancer* 1972; 29: 472–474.
5. Bluming AZ, Ziegler JL: Regression of Burkitt's lymphoma in association with measles infection. *Lancet* 1971; 2: 105–106.
6. Patz EFJ et al.: Overdiagnosis in low-dose computed tomography screening for lung cancer. *JAMA Intern Med* 2014; 174: 269–274.
7. Loeb S et al.: Overdiagnosis and overtreatment of prostate cancer. *Eur Urol* 2014; 65: 1046–1055.
8. Welch HG et al.: Breast-cancer tumor size, overdiagnosis, and mammography screening effectiveness. *N Engl J Med* 2016; 375: 1438–1447.
9. Autier P et al.: Effectiveness of and overdiagnosis from mammography screening in the Netherlands: population based study. *BMJ* 2017; j5224; DOI: 10.1136/bmj.j5224.
10. Ahn HSHS et al.: Korea's thyroid-cancer «epidemic»-screening and overdiagnosis. *N Engl J Med* 2014; 371: 1765–1767.
11. Schilling FH et al.: Neuroblastoma screening at one year of age. *N Engl J Med* 2002; 346: 1047–1053.
12. Tanaka M et al.: A prospective study of a long-term follow-up of an observation program for neuroblastoma detected by mass screening. *Pediatr Blood Cancer* 2010; 54: 573–578.
13. Everson TC, Cole WH: *Spontaneous Regression of Cancer*. WB Saunders, Philadelphia 1966.
14. Rothermundt CA et al.: «Sunitinib withdrawal phenomenon» or spontaneous regression in renal cell cancer. *Ann Oncol* 2009; 20: 1144–1146.
15. Yang T et al.: Spontaneous regression of adrenal metastasis from renal cell carcinoma after sunitinib withdrawal: case report and literature review. *BMC Urol* 2018; 18: 105.
16. Regan B, Hirschberg C: *Spontaneous Remission*. An Annotated Bibliography. Sausalito, Institute of Noetic Sciences 1993.
17. Eisenlohr C: Leucaemia lienalis, lymphatica et medullaris mit multiplen Gehirnnervenlähmungen. *Virchows Arch* 1878; 73: 56–73.
18. Müller CI et al.: Hematologic and molecular spontaneous remission following sepsis in acute monoblastic leukemia with translocation (9; 11): a case report and review of the literature. *Eur J Haematol* 2004; 73: 62–66.
19. Musashi M et al.: Spontaneous remission in a patient with chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 1997; 336: 337–339.
20. Gleave ME et al.: Interferon gamma-1b compared with placebo in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 1998; 338: 1265–1271.
21. Coppin C et al.: Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (1):CD001425.
22. Kappauf H, Esser G: Metachronous spontaneous remission of melanoma lung metastasis and mediastinal lymph node metastases. *Oncol Res Treat* 2018; 41: 135–138.
23. Misago N et al.: Recurrent keratoacanthomas developing after spontaneous resolution. *Acta Derm Venereol* 2013; 93: 725–726.
24. Pinto NR et al.: Advances in risk classification and treatment strategies for neuroblastoma. *J Clin Oncol* 2015; 33: 3008–3017.
25. Hero B et al.: Localized infant neuroblastomas often show spontaneous regression: results of the prospective trials NB95-S and NB97. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1504–1510.
26. Horning SJ, Rosenberg SA: The natural history of initially untreated low-grade non-Hodgkin's lymphomas. *N Engl J Med* 1984; 311: 1471–1475.
27. Del Giudice I et al.: Spontaneous regression of chronic lymphocytic leukemia: clinical and biologic features of 9 cases. *Blood* 2016; 114: 638–647.
28. Kang HS et al.: An unusual presentation of pulmonary mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma as diffuse pulmonary infiltrates with spontaneous regression. *Cancer Res Treat* 2015; 47: 943–948.
29. Prince HM et al.: Incidence of spontaneous remission in patients with CD25-positive mycosis fungoides/Sezary syndrome receiving placebo. *J Am Acad Dermatol* 2012; 67: 867–875.
30. Wündisch T et al.: Long-term follow-up of gastric MALT lymphoma after *Helicobacter pylori* eradication. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8018–8024.
31. Baumgaertner I et al.: Complete remission of gastric Burkitt's lymphoma after eradication of *Helicobacter pylori*. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 5746–5750.
32. Snijder J et al.: Spontaneous remission in diffuse large cell lymphoma: a case report. *J Med Case Rep* 2019; 3: 28.
33. Bekkenk MW et al.: Primary and secondary cutaneous CD30(+) lymphoproliferative disorders: a report from the Dutch Cutaneous Lymphoma Group on the long-term follow-up data of 219 patients and guidelines for diagnosis and treatment. *Blood* 2000; 95: 3653–3661.
34. Winhoven SM et al.: Solitary CD30+ anaplastic large cell lymphoma of the eyelid showing regression. *Br J Ophthalmol* 2005; 89: 385.
35. Mateos MK et al.: Down syndrome and leukemia: insights into leukemogenesis and translational targets. *Transl Pediatr* 2015; 4: 76–92.
36. Coenen EA et al.: Pediatric acute myeloid leukemia with T(8; 16)(P11; P13): a distinct clinical and biological entity. Results of a collaborative study by the international Berlin-Frankfurt-Münster AML study group. *Blood* 2013; 122: 2704–2713.
37. Udupa K et al.: Spontaneous regression of primary progressive Hodgkin's lymphoma in a pediatric patient: a case report and review of literature. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2013; 6: 112–116.
38. Iwanaka T et al.: Maturation of mass-screened localized adrenal neuroblastoma. *J Pediatr Surg* 2001; 36: 1633–1636.
39. Brodeur GM, Bagatell R: Mechanisms of neuroblastoma regression. *Nat Rev Clin Oncol* 2014; 11: 704–713.
40. Kocak H et al.: Hox-C9 activates the intrinsic pathway of apoptosis and is associated with spontaneous regression in neuroblastoma. *Cell Death Dis* 2013; 4: e586; DOI: 10.1038/cddis.2013.84.
41. Park JB, Koo JS: *Helicobacter pylori* infection in gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 2751–2759.
42. Lemanne D et al.: A case of complete and durable molecular remission of chronic lymphocytic leukemia following treatment with epigallocatechin-3-gallate, an extract of green tea. *Cureus* 2015; 7: e441; doi: 10.7759/cureus.441.
43. Takahashi T et al.: Spontaneous regression of intravascular large B-cell lymphoma and apoptosis of lymphoma cells: a case report. *J Clin Exp* 2015; 55: 151–156.
44. Herbergs A: Spontaneous remission of cancer – a thyroid hormone dependent phenomenon? *Anticancer Res* 1999; 19: 4839–4844.
45. Mangel L et al.: A case study on the potential angiogenic effect of human chorionic gonadotropin hormone in rapid progression and spontaneous regression of metastatic renal cell carcinoma during pregnancy and after surgical abortion. *BMC Cancer* 2015; 15: 1013.
46. Vogt B, Frey FJ: Inhibition of angiogenesis in Kaposi's sarcoma by captopril. *Lancet* 1997; 349: 1148.
47. Saito T et al.: Spontaneous regression of a large hepatocellular carcinoma with multiple lung metastases. *Gut Liver* 2014; 8: 569–574.
48. García-Hernández ML et al.: A unique cellular and molecular microenvironment is present in tertiary lymphoid organs of patients with spontaneous prostate cancer regression. *Front Immunol* 2017; 8: 1–21.
49. Hobohm U et al.: Pathogen-associated molecular pattern in cancer immunotherapy. *Crit Rev Immunol* 2008; 28: 95–107.
50. Tran T et al.: Spontaneous regression of metastatic melanoma after inoculation with tetanus-diphtheria-pertussis vaccine. *Curr Oncol* 2013; 20: 270–273.
51. Birenda KC et al.: Spontaneous regression of refractory diffuse large B-cell lymphoma with improvement in immune status with ART in a patient with HIV: a case report and literature review. *Am J Case Rep* 2015; 16: 347–352.
52. Kumar A, Le DT: Hepatocellular carcinoma regression after cessation of immunosuppressive therapy. *J Clin Oncol* 2016; 34: e90–e92.
53. Zwick C et al.: Spontaneous high-titered IgG antibody responses against BCL-2 in patients with aggressive lymphomas. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009; 135: 1207–1213.
54. Nakamura Y et al.: Spontaneous remission of a non-small cell lung cancer possibly caused by anti-NY-ESO-1 immunity. *Lung Cancer* 2009; 65: 119–122.
55. Bulkeley GB et al.: Long-term spontaneous regression of malignant melanoma with visceral metastases. *Cancer* 1975; 36: 485–494.
56. Gray A et al.: The microenvironment in primary cutaneous melanoma with associated spontaneous tumor regression: evaluation for T-regulatory cells and the presence of an immunosuppressive microenvironment. *Melanoma Res* 2017; 27: 104–109.
58. Rambow F et al.: Gene expression signature for spontaneous cancer regression in melanoma pigs. *Neoplasia* 2008; 10: 714–726.
59. Tanaka Y et al.: Spontaneous regression of diffuse large B-cell lymphoma in the small intestine with multiple lymphadenopathy. *J Clin Exp Hematop* 2019; 59: 17–21.
60. Moreira RB et al.: Regression of multifocal in transit melanoma metastases after palliative resection of dominant masses and 2 years after treatment with ipilimumab. *J Immunotherapy Cancer* 2017; 5: 61.
61. Wang Z et al.: The clue of a possible etiology about spontaneous regression of hepatocellular carcinoma: a perspective on pathology. *Onco Targets Ther* 2015; 8: 395–400.
62. Theiss R: Unerklärliche Heilungen in Lourdes – Dokumentation des Internationalen Medizinischen Komitees. In: Heim M, Schwarz R (Hrsg) *Spon-tanremissionen in der Onkologie*. Schattauer, Stuttgart 1998: S. 39–46.

63. Connelly TJ et al.: Complete spontaneous regression of Merkel cell carcinoma: a review of the 10 reported cases. *Dermatol Surg* 2000; 26: 853–856.
64. Jansen SCP et al.: Spontaneous regression and recurrence of stage III Merkel cell carcinoma. *BMJ Case Rep* 2015; DOI:10.1136/bcr-2014-208344.
65. Barnetson RS, Halliday GM: Regression in skin tumours: a common phenomenon. *Australas J Dermatol* 1997; 38(Suppl 1): 563–565.
66. Rieger KE et al.: Recurrence rates associated with incompletely excised low-risk nonmelanoma skin cancer. *J Cutan Pathol* 2010; 37: 59–67.
67. Kao LY, Yang ML: Spontaneous regression of retinoblastoma in a Taiwan series. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2005; 42: 228–232.
68. Oquinena et al.: Spontaneous regression of hepatocellular carcinoma: three case reports and a categorized review of the literature. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 1147–1153.
69. Hertwig F et al.: Telomere maintenance is pivotal for high-risk neuroblastoma. *Cell Cycle* 2016; 15: 311–312.
70. Budak S et al.: Extragonadal germ cell tumor with the «burned-out» phenomenon presented a multiple retroperitoneal masses: a case report. *Asian J Androl* 2015; 17: 163–164.
71. Gattiker HH et al.: Spontaneous regression in non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 1980; 45: 2627–2632.
72. Vachhani P et al.: Spontaneous remission in an older patient with relapsed FLT3 ITD mutant AML. *Case Rep Hematol* 2016; DOI: 10.1155/2016/1259759.
73. Kappauf H et al.: Complete spontaneous remission in a patient with metastatic non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 1997; 8: 1031–1039.
74. Yoon H et al.: Spontaneous remission of advanced progressive poorly differentiated non-small cell lung cancer: a case report and review of literature. *BMC Pulmy Med* 2019; 210: 1–7.
75. Maillet L et al.: Spontaneous regression of breast cancer after biopsy. About two cases. *Gynecol Obstet Fertil* 2014; 42: 269–272.
76. Asano Y et al.: A case of spontaneous regression of breast cancer with multiple lung metastases. *Gan To Kagaku Ryoho* 2015; 42: 1800–1802.
77. Segnan N et al.: Epidemiologic evidence of slow growing, nonprogressive or regressive breast cancer: a systematic review. *Int J Cancer* 2016; 139: 554–573.
78. Karakuchi N et al.: Spontaneous regression of transverse colon cancer with high-frequency microsatellite instability: a case report and literature review. *World J Surg Oncol* 2019; 17: 19.
79. Matsuki R et al.: Spontaneous regression of colorectal liver metastasis. *Clin J Gastroenterol* 2018; 11: 263–267.
80. Saade Lemus P et al.: Spontaneous regression of pancreatic cancer with liver metastases. *BMJ Case Rep* 2019; 12: e229619; DOI: 10.1136/bcr-2019-229619.
81. Tanaka Y et al.: Spontaneous regression of diffuse large B-cell lymphoma in the small intestine with multiple lymphadenopathy. 2019; 59: 17–21.
82. Hamilton AJ et al.: Abscopal effect after radiosurgery for solitary brain metastasis from non-small cell lung cancer. *Cureus* 2018; 10: e3777; DOI: 10.7759/cureus.3777.
83. Ishii T et al.: Spontaneous regression of recurrent undifferentiated carcinoma of the endometrium. *Intern Med* 2019; 58: 1649–1653.