

# Spontanremissionen bei Krebs

## Beobachtungen zu Häufigkeit und Wirkmechanismen

**Spontanheilungen und Spontanremissionen bei Krebs sind ein medienwirksames und medienpräzentes 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

SZO 2019; 5: 21–25.



Herbert Kappauf

Unterschiedlich fundierte Berichte über Patienten, die bereits todkrank, wider alles Erwarten von ihrem Krebsleiden genesen sind, durchziehen die gesamte Medizingeschichte. Bereits 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), Tumorstabilisatoren und virusbasierten Behandlungsansätzen (5). Sehr angeregt wurde die Diskussion über SR in den letzten beiden Jahrzehnten durch die in Screening-Programmen aufgefallene substanzielle Überdiagnose von Krebserkrankungen von Lunge (6), Prostata (7), Mamma (8, 9), Schilddrüse (10) und von kindlichen Neuroblastomen (11, 12). Denn die Überdiagnosen legen eine SR im subklinischen Stadium nahe.

### Definition von Spontanremission und Spontanheilung

Gemäss Everson und Cole (13) wird unter SR eine vollständige oder teilweise, vorübergehende oder

dauerhafte Rückbildung sämtlicher oder zumindest relevanter Aktivitätsmerkmale 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 Tumorremissionen, die unter oder nach einer komplementär- oder alternativmedizinischen Behandlungsmethode (CAM) aufgetreten sind, aufgrund unterschiedlich kritischer kausaler Zuschreibungen publiziert sowohl als SR als auch als spektakuläre CAM-Therapieerfolge.

### Häufigkeit von Spontanremissionen

Sporadische SR kommen offensichtlich bei allen Malignomentitäten 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 Ovarien oder der Zervix uteri gibt es relativ zu ihrer epidemiologischen Bedeutung recht wenige SR-Berichte, sodass für diese Malignome eine noch geringere SR-Häufigkeit wahrscheinlich ist. Dagegen liegt die SR-Häufigkeit bei indolenten Lymphomen, metastasierenden Nierenzellkarzinomen, malignen Melanomen, Neuroblastomen, Retinoblastomen, Basalzell- und Merkelzellkarzinomen der Haut, Keimzelltumoren und einigen Leukämiesubgruppen durchaus im Prozentbereich, bei hepatozellulären Karzinomen noch bei 0,4%. (Tabelle).

#### ABSTRACT

##### Spontaneous remission in cancer

Although a valid phenomenon in malignancies, for many oncologists spontaneous remission alludes to tabloid articles or to alternative medicine and keeps them at bay. But observations of spontaneous remission have launched pivotal oncological innovations: endocrine treatment, immunotherapies, antiangiogenesis. Facing overdiagnosis in screening programs spontaneous remission merits more scientific attention for a better understanding of oncogenesis and proliferation control.

**Keywords:** spontaneous remission, regression, cancer.

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<br>Bis 2015: 34 Fälle           | Connelly 2000 (63)<br>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%                                               |                                                     |                                                        |
| Screening-Diagnose               | 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./Sezary-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 t(t(8;16)(p11;p13)    | 11% (7/62 CR)                                         |                                                     | Coenen 2012 (35)                                       |
| <b>Lungenkarzinome</b>           | Selten (ca. 30 Fallberichte)                          |                                                     | Kappauf 1997 (73), Ooi 2016 (74)                       |
| LDCT-Screening                   | Überdiagnose 18%                                      |                                                     | Patz 2014 (6)                                          |
|                                  | BAC 50%                                               |                                                     |                                                        |
|                                  | SCLC 22%                                              |                                                     |                                                        |
| <b>Mammakarzinome</b>            | 7 Fälle seit 1987<br>(einschl. 1 eigener Fallbericht) | Früher häufiger berichtet                           | Maillet 2014 (75)<br>Asano 2015 (76), Segnan 2016 (77) |
| Screening-Diagnose               |                                                       | 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<br>Polyposis häufiger | Karakuchi 2019 (78), Matsuki 2018 (79)                 |

In älteren Übersichten (16) finden sich substantiellere Zahlen von SR bei Weichteilsarkomen, Mammakarzinomen, Blasentumoren und weiblichen Choriontumoren – ohne dass zwischen benignen und malignen Trophoblastenerkrankungen konsequent unterschieden wurde. 1878 wurde die erste SR einer Leukämieerkrankung publiziert (17). Trotz 100 weiterer 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.

### Spontanremission bei Primärtumoren, Metastasen und bestimmter Lokalisation

Bei den einzelnen Malignomentitäten sind SR-Häufigkeit und SR-Qualität (komplett, partiell, temporär oder anhaltend) sehr unterschiedlich in Bezug auf Primärtumor, Metastasen oder Metastasenlokalisation. Wenig überraschend variieren somit die in unterschiedlichen und oft recht kleinen Kollektiven gefundenen SR-Häufigkeiten. So lässt sich nach einer placebokontrollierten Studie die SR-Häufigkeit bei metastasierenden Nierenzellkarzinoms mit 6,6% (50% Vollremissionen) angeben (20), basierend auf einem

Cochrane-Review (21) mit 4,3%. Die SR beziehen sich dabei in etwa 90% 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%, eine komplette SR des Primärtumors – als Melanom bei unbekanntem Primärtumor – bei 3,2%. 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% 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%. Bei der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) (27) findet sich eine SR-Häufigkeit von 1%. Häufige SR sind bei den seltenen pulmonalen MALT-Lymphomen dokumentiert (28). Im Placeboarm einer Therapiestudie bei vorbehandelten und rezidierten kutanen T-Zell-Lymphomen (Mycosis fungoides/Sezary-Syndrom) wurde bei 2,3% eine komplette Remission, bei 13,6% eine partielle Remission gesehen (29).

Bei MALT-Lymphomen des Magens folgt in etwa 80% der Fälle durch Eradikation von *Helicobacter pylori* eine komplette Remission, die bei 80% im langjährigen Follow-up anhält (30). In seltenen Fällen gibt es auch eine Remission nach Hp-Eradikation bei aggressiven gastrischen Lymphomen (31). SR bei aggressiven Lymphomen sind jedoch im Vergleich zu indolenten NHL viel seltener (32). Interessant ist das Spektrum kutaner CD30+-lymphoproliferativer Störungen von der lymphomatoiden Papulosis (LyP) mit regelhafter SR, den primär kutanen anaplastischen grosszelligen T-Zell-Lymphomen (CTCL) mit nicht seltenen SR und 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% der Fälle innerhalb weniger Monate eine dauerhafte komplette SR aufweisen (35).

Besonders sind auch die kindlichen akuten myeloischen Leukämien mit einer Translokation t(8;16)(p11; p13), meist FAB M4 oder M5, die bei Neugeborenen oft und bei 50% auch dauerhaft spontan remittieren – im Gegensatz zur AML mit gleicher Chromosomenaberration bei älteren Kindern und Erwachsenen (36).

### Wirkmechanismen für das Zustandekommen einer SR

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 Tumorlyse-Syndrom 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 normalen Phänotyp
- oder zum Zelltod mittels Apoptose oder seltener Nekrose.

### Zelldifferenzierung und Apoptose

Bei kindlichen Neuroblastomen sind SR mit Ausreifung zu benignen Ganglioneurinomen gut belegt (38). Eine entscheidende Rolle scheint dabei der TrkA-Neurotrophin-Rezeptor zu spielen, der bei Neuroblastomen mit günstigem klinischem 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-Genexpression in Neuroblastomen Apoptose induziert und mit SR assoziiert ist (40).

Remissionen bei MALT-Lymphomen nach Hp-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 HCG-Sekretion (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 Steroiden, die in Stresssituationen – einschliesslich Infekten – deutlich erhöht sezerniert werden.

### Angiogenesehemmung

Wegen ihrer immensen Bedeutung beim Wachstum und bei der Wundheilung ist die Gefässneubildung komplex durch eine Vielzahl angiogenetischer (AF) und antiangiogenetischer Faktoren (AAF) 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 ist die parakrine und 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 Tumorest mit folgender SR des Tumorestes 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 sowohl 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 (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 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 PD-L1/PD-1-Achse für das Zustandekommen einer immunvermittelten SR (59). Eine SR eines malignen Melanoms nach erfolgloser Ipilimumab-Therapie, die diese Achse nützt, ist jedoch beschrieben (60). Für das Zustandekommen von SR wird auch eine Rolle von Makrophagen diskutiert (61).

### Psychologische und psycho-neuro-immunologische Mechanismen

Auflagenstarke Bücher und Medienberichte über Spontanheilungen sowie verbreitete 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 koinzidenzielle 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 ih-

res 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-Konzeptes» 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  
Facharzt für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie  
Lilienweg 17  
D-82319 Starnberg  
E-Mail: hkappauf@t-online.de

Interessenkonflikte: keine.

#### Quellen:

- Cerny V: Über unerwartete Krebsheilungen. Zeitschrift für Krebsforschung 1907; 3(3): 27–35.
- Gould AP: A case of spontaneous disappearance of secondary cancerous growths. Clinical Society Transactions 1897; 30: 205–208.
- Busch W: Tumoregression nach absichtlicher Infektion durch Erysipel. Berliner Klin Wschr 1868; 3: 245–246.
- Rosenberg SA, Fox E, Churchill WH: Spontaneous regression of hepatic metastases from gastric carcinoma. Cancer 1972; 29: 472–474.
- Blum AZ, Ziegler JL: Regression of Burkitt's lymphoma in association with measles infection. Lancet 1971; 2(7115): 105–106.
- Patz EFJ, Pinsky P, Gatsonis C et al.: Overdiagnosis in low-dose computed tomography screening for lung cancer. JAMA Intern Med 2014; 174: 269–274.
- Loeb S, Bjurlin MA, Nicholson J et al.: Overdiagnosis and overtreatment of prostate cancer. Eur Urol 2014; 65: 1046–1055.
- Welch HG, Prorok PC et al.: Breast-Cancer Tumor Size, Overdiagnosis, and Mammography Screening Effectiveness. N Engl J Med 2016; 375: 1438–1447.
- Autier P, Boniol M, et al.: Effectiveness of and overdiagnosis from mammography screening in the Netherlands: population based study. BMJ 2017; j5224. doi: 10.1136/bmj.j5224.
- Ahn HS, Kim HJ, Welch HG: Korea's thyroid-cancer «epidemic»-screening and overdiagnosis. N Engl J Med 2014; 371: 1765–1767.
- Schilling FH, Spix C, Berthold F et al.: Neuroblastoma screening at one year of age. N Engl J Med 2002; 346: 1047–1053.
- Tanaka M, Kigasawa H, Kato K 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.
- Everson TC, Cole WH: Spontaneous Regression of Cancer. WB Saunders, Philadelphia 1966.
- Rothermundt CA, Omlin A, Gillissen S: «Sunitinib withdrawal phenomenon» or spontaneous regression in renal cell cancer. Ann Oncol 2009; 20: 1144–1146.
- Yang T, Lin W, Chiu AW: Spontaneous regression of adrenal metastasis from renal cell carcinoma after sunitinib withdrawal: case report and literature review. BMC Urol 2018; 18: 105. doi: 10.1186/s12894-018-0420-x.
- Regan B, Hirshberg C: Spontaneous Remission. An Annotated Bibliography. Sausalito, Institute of Noetic Sciences 1993.
- Eisenlohr C: Leucaemia lienal, lymphatica et medullaris mit multiplen Gehirnnervenlähmungen. Virchows Arch 1878; 73: 56–73.
- Muller CI, Trepel M, Kunzmann R et al.: Hematologic and molecular spontaneous remission following sepsis in acute monoclonal leukemia with translocation (9; 11): a case report and review of the literature. Eur J Haematol 2004; 73: 62–66.
- Musashi M, Abe S, Yamada T et al.: Spontaneous remission in a patient with chronic myelogenous leukemia. N Engl J Med 1997; 336: 337–339.
- Gleave ME, Elhilal M, Fradet Y et al.: Interferon gamma-1b compared with placebo in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med 1998; 338: 1265–1271.
- Coppin C, Porzolt F, Awa A et al.: Immunotherapy for advanced renal cell cancer. Cochrane database Syst Rev 2005, CD001425.
- Kappauf H, Esser G: Metachronous spontaneous remission of melanoma lung metastasis and mediastinal lymph node metastases. Oncol Res Treat 2018; 41: 135–138.
- Misago N, Koba S, Narisawa: Recurrent keratoacanthomas developing after spontaneous resolution. Acta Derm Venereol 2013; 93: 725–726.
- Pinto NR, Applebaum MA, Volchenboum SL et al.: Advances in risk classification and treatment strategies for neuroblastoma. J Clin Oncol 2015; 33: 3008–3017.
- Hero B, Simon T, Spitz R 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.
- Horning SJ, Rosenberg SA: The natural history of initially untreated low-grade non-Hodgkin's lymphomas. N Engl J Med 1984; 311: 1471–1475.
- Giudice I Del, Chiaretti S, Tavaloro S et al.: Spontaneous regression of chronic lymphocytic leukemia: clinical and biologic features of 9 cases. Blood 2016; 114: 638–647.
- Kang HS, Kim SJ, Kim YK: An Unusual Presentation of Pulmonary Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma as Diffuse Pulmonary Infiltrates with Spontaneous Regression. Cancer Res Treat 2015; 47: 943–948.
- Prince HM, Duvic M, Martin A 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.
- Wündisch T, Thiede C, Morgner A et al.: Long-term follow-up of gastric MALT lymphoma after Helicobacter pylori eradication. J Clin Oncol 2005; 23: 8018–8024.
- Baumgaertner I, Copie-Bergman C, Levy M, et al.: Complete remission of gastric Burkitt's lymphoma after eradication of Helicobacter pylori. World J Gastroenterol 2009; 15: 5746–5750.
- Snijder J, Mihyawi N, Frolov A et al.: Spontaneous remission in diffuse large cell lymphoma: a case report. J Med Case Rep 2019; 3(1): 28. doi: 10.1186/s13256-018-1937-213.
- Bekkenk MW, Geelen Fa, van Voorst Vader PC 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.
- Winhoven SM, Murugesan S, Coulson ICH: Solitary CD30+ anaplastic large cell lymphoma of the eyelid showing regression. Br J Ophthalmol 2005; 89: 385.
- Mateos MK, Barbaric D, Byatt S-A et al.: Down syndrome and leukemia: insights into leukemogenesis and translational targets. Transl Pediatr 2015; 4: 76–92.
- Coenen EA, Zwaan CM, Harrison CJ 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.
- Udapa K, Philip A, Rajendranath R 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.
- Iwanaka T, Yamamoto K, Ogawa Y et al.: Maturation of mass-screened localized adrenal neuroblastoma. J Pediatr Surg 2001; 36: 1633–1636.
- Brodeur GM, Bagatell R: Mechanisms of neuroblastoma regression. Nat Rev Clin Oncol 2014; 11: 704–713.
- Kocak H, Ackermann S, Hero B 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.
- Park JB, Koo JS: Helicobacter pylori infection in gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. World J Gastroenterol 2014; 20: 2751–2759.
- Lemanne D, Block KI, Kressel BR 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.
- Takahashi T, Ikejiri F, Takami S 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.
- Hercbergs A: Spontaneous remission of cancer – a thyroid hormone dependent phenomenon? Anticancer Res 1999; 19: 4839–4844.
- Mangel L, Biró K, Battyáni I 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.

## Merkpunkte

- Spontanremissionen sind bei Malignomen seltene, aber valide Phänomene.
- Die Spontanremissionshäufigkeit unterscheidet sich bei einzelnen Tumorentitäten sehr.
- Spontanremission ist nicht gleichbedeutend mit Spontanheilung und auch nicht mit guter Gesundheit.
- Spontanremissionen werden über Apoptose und Differenzierung vermittelt.
- Belegt ist die Rolle von endokrinen Faktoren sowie immunologischen und antiangiogenetischen Mechanismen.

46. Vogt B, Frey FJ.: Inhibition of angiogenesis in Kaposi's sarcoma by captopril. *Lancet* 1997; 349: 1148.
47. Saito T, Naito M, Matsumura Y et al.: Spontaneous regression of a large hepatocellular carcinoma with multiple lung metastases. *Gut Liver* 2014; 8: 569–574.
48. García-Hernández ML, Uribe-Uribe NO, Espinosa-González R 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, Stanford JL, Grange JM.: Pathogen-associated molecular pattern in cancer immunotherapy. *Crit Rev Immunol* 2008; 28: 95–107.
50. Tran T, Burt D, Eapen L, Keller OR.: Spontaneous regression of metastatic melanoma after inoculation with tetanus-diphtheria-pertussis vaccine. *Curr Oncol* 2013; 20: 270–273.
51. Birenda KC, Afzal MZ, Wentland KA 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(10): e90–e92.
53. Zwick C, Held G, Hammermeister V 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, Noguchi Y, Satoh E 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. Bulkley GB, Cohen MH, Banks PM et al.: Long-term spontaneous regression of malignant melanoma with visceral metastases. *Cancer* 1975; 36: 485–494.
56. Gray A, Grushchak S, Mudaliar K 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.
57. Choi N, Cho J, Baek C-H et al.: Spontaneous regression of metastatic cancer cells in the lymph node: a case report. *BMC Res Notes* 2014; 7: 293.
58. Rambow F, Piton G, Bouet S et al.: Gene expression signature for spontaneous cancer regression in melanoma pigs. *Neoplasia* 2008; 10: 714–726.
59. Tanaka Y, Ishihara M, Miyoshi H et al.: Spontaneous regression of diffuse large B-cell lymphoma in the small intestine with multiple lymphadenopathy. *J Clin Exp Hematop* 2019; 59(1): 17–21.
60. Moreira RB, 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. *J Immunotherapy Cancer* 2017; 5: 61.
61. Wang Z, Ke ZF, Lu XF 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. *Spontanremissionen in der Onkologie*. Schattauer, Stuttgart 1998: S 39–46.
63. Connelly TJ, Cribier B, Brown TJ, Yanguas I.: Complete spontaneous regression of Merkel cell carcinoma: a review of the 10 reported cases. *Dermatol Surg* 2000; 26: 853–856.
64. Jansen SCP, Groeneveld-Haenen CPM 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, Linos E 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. Oquinea S, Inarrairaegui M, Vila JJ 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, Peifer M, Fischer M.: Telomere maintenance is pivotal for high-risk neuroblastoma. *Cell Cycle* 2016; 15: 311–312.
70. Budak S, Celik O, Turk H 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, Wiltshaw E, Galton DAG.: Spontaneous Regression in non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 1980; 45: 2627–2632.
72. Vachhani P, Mendler JH, Evans A 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, Gallmeier WM, Wünsch P et al.: Complete spontaneous remission in a patient with metastatic non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 1997; 8: 1031–1039.
74. Ooi KH, Cheo T, Shook G et al.: Spontaneous regression of locally advanced nonsmall cell lung cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Aug; 97(31): e11291. doi: 10.1097/MD.0000000000001129.
75. Maillet L, Chopin N, Treilleux I et al.: Spontaneous regression of breast cancer after biopsy. About two cases. *Gynecol Obstet Fertil* 2014; 42: 269–272.
76. Asano Y, Kashiwagi S, Goto W 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, Minozzi S, Armadori P 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, Shimomura M, Toyota K et al.: Spontaneous regression of transverse colon cancer with high-frequency microsatellite instability: a case report and literature review. *World J Surg Oncol* 2019; Jan 15; 17(1): 19. doi: 10.1186/s12957-018-1552-x 17: 1–6.
79. Matsuki R, Sugiyama M, Yoshiike S et al.: Spontaneous regression of colorectal liver metastasis. *Clin J Gastroenterol*. 2018; 11: 263–267.