
Kanserin Spontan Remisyonu

Uğur GÖNLÜGÖR*, İbrahim AKKURT*

* Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, SİVAS

ÖZET

Malignitenin spontan remisyonu nadir görülen bir biyolojik olaydır. Literatürde her yıl 20 kadar kanser regresyonu olgusu bildirilmektedir. Bu süreç diğer solid tümörlere göre akciğer kanserinde daha nadirdir. Bu yüzyılda İngilizce literatürde bildirilmiş sadece altı olgu vardır. Akciğer kanserinin spontan remisyonu antitümöral immün yanıtı veya hormonal faktörlere bağlı olabilir. Biz bu yazımızda konuyla ilgili bilgileri gözden geçirdik.

Anahtar Kelimeler: Akciğer kanseri, spontan remisyon.

SUMMARY

Spontaneous Remission in Cancer

Spontaneous remission of malignancy is a rare biological event. About 20 cases of regression of cancer are reported in the literature each year. This process is more rare in lung cancer than other solid tumors. Only six cases reported in the English literature this century. Spontaneous regression of lung cancer may be due to anti-tumor immune response or humoral factors. We reviewed related material in this paper.

Key Words: Lung cancer, spontaneous remission.

Serviks kanseri gibi bazı kanserler preinvaziv dönemde regrese olabilmektedir. Mezotelyoma ve meme kanseri gibi bazı kanserler ise uzun dönem stabil kalabilmektedir. Bazılarında ise (nöroblastom, malign melanom, böbrek kanseri) rekürrensiz olmadığı uzun dönemler görülebilmektedir. Elli yıl kadar önce Dunphy adlı araştırmacı kanserin hep progresif bir tabiat sergilemeyeceğini duraklama hatta gerileme de görülebileceğini bildirmiş, bu yorumunu uzun yıllar stas-

yoner kalan meme kanseri metastazlarına dayandırmıştır (1).

Kanserin spontan remisyonu (SR) ile tedavisiz veya etkisiz bir tedavinin sonucunda malign hastalığın tamamen ortadan kaybolması ifade edilmektedir. Literatür incelendiğinde 1960-2000 yılları arasında 1000 kadar SR gösteren kanser olgusu olduğu görülmektedir. Bu olguların 2/3'ü ise özellikle bazı histolojik tipleri ilgilendirmektedir. Bunlar malign melanom, böbrek kanseri, dü-

Yazışma Adresi (Address for Correspondence):

Dr. Uğur GÖNLÜGÖR, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, SİVAS - TÜRKİYE
e-mail: gonlugor@e-kolay.net

şük "grade"li non-Hodgkin lenfoma, kronik lenfositik lösemi ve çocuklukta nöroblastomdur (2). Yılda yaklaşık 20 kanser olgusunda SR olduğu ve akciğer kanseri gibi solid tümörlerde SR ihtimalinin 1/60.000-1/100.000 arasında gerçekleştiği tahmin edilmektedir (1,2). Ancak akciğer kanserinde diğer solid tümörlere göre SR son derece nadirdir. 1900-1965 yılları arasında bildirilen 173 olgunun sadece birisi akciğer kanseri olup, 20. yüzyılda SR gösteren sadece altı akciğer kanseri olgusu bildirilmiştir (3). SR süreci primer tümörü regrese etse bile metastatik hastalık ortaya çıkabilir (4). Bazen de tersine ana kitleyi etkilemez ama metastazların temizlenmesine neden olur (5). İlginç olarak bazı metastatik odaklar spontan remisyonla uğrarken, bazıları progresyon gösterebilmektedir. Literatürde osteosarkomlu bir olguda sol akciğerdeki metastazların SR gösterirken, sağ akciğerdekilerin büyümeye devam ettiği bildirilmiştir (6).

SPONTAN TÜMÖR REGRESYONUNUN PATOGENEZİ

1960-1970'li yıllarda kanserin SR sürecinden eşzamanlı infeksiyonların yarattığı immünolojik uyarı ve ateş sorumlu tutuluyordu. Bu dönemde Coley adlı araştırmacı ölü bakterileri enjekte ettiği kanser olgularının %22'sinde remisyon olduğunu bildirmiştir. 1970'li yıllarda kanser immünoterapisinde BCG kullanılmış ama klinik başarısızlıklardan sonra yerini sitokin [interlökin (IL)-2, interferon] immünoterapisine bırakmıştır (2). SR sürecinde diyetin rolü olabilir. Literatürde alkol-sigarayı kesip diyet değişikliği yapan bir sarkomatöz mezotelyoma olgusunda SR gözlemlendi ancak beş yıl sonra böbrek metastazından öldüğü bildirilmiştir (7). Burada belirtilmesi gereken bir önemli nokta da SR'nin geçici olduğu bu olguların da er geç hastalık progresyonu ile daha sonra öleceğidir (3). İnkomplet cerrahi rezeksiyon tümörün kanlanması bozarak SR'ye neden olabilir (8). Ancak bugün için SR sürecinden temel olarak iki mekanizma sorumlu tutulmaktadır. Bunlardan biri tümöre verilen immün yanıt diğeri ise hormonal faktörlerdir (2,3).

SPONTAN KANSER REGRESYONUNDA ANTİTÜMÖRAL İMMÜNİTE

İnsanda kanserlere karşı spontan immün yanıtın olduğu melanom ve böbrek kanseri başta ol-

mak üzere akciğer, meme ve mesane kanserlerinde gösterilmiştir. Tümöral antijenlere karşı hücrenel veya humoral yanıt verilebilir (9). Akciğer kanserine verilen immün yanıt klasik olarak hücrenel tipte olup T-lenfositlerin kontrolünde gerçekleşir. Genel olarak SR gösteren kanserlerde CD4/CD8 oranı artmaktadır (3). Tümör hücrelerinin sitotoksik T-lenfositlerince parçalanabileceği ilk kez malign melanomda gösterilmiştir. Ancak CD4+ T-lenfositler sitotoksik T-lenfositleri aktive edebileceği gibi antitümöral antikorların oluşumunu da tetikleyebilirler (9). SR gösteren üç küçük hücreli akciğer kanseri olgusunda Purkinje antijenleri gibi nöronal antijenlere karşı antikorların varlığı saptanmıştır (10). Nöroektodermal orjinli olan küçük hücreli akciğer kanserinde bu antijenler hem tümöre hem de nöronlara bağlanabilmekte; primer tümör SR'ye uğrasa bile nörolojik paraneoplastik sendromun şiddetlenmesine ve hastanın bu nedenden ölümüne yol açabilmektedir (11). p53 geni mutasyona uğrayınca oluşan farklı proteine karşı antikor yanıtı meydana gelebilir. Bu süreç meme, akciğer ve gastrointestinal kanserlerinde gösterilmiştir. İlginç olarak ailesinde meme kanseri anamnezi olan kadınlarda anti-p53 antikorları %11 olarak bulunmuşken, bu oran kontrollerde %1'de kalmıştır. Anti-p53 antikorlarının daha çok IgG tipinde olması nedeniyle bu antijene de CD4+ T-lenfositlerinin yanıt verdiği düşünülmektedir. Yalnız anti-p53 antikorlarının tümör regresyonundaki rolü şüphelidir. Çünkü tümör hücrelerinin yüzeyinde p53 eksprese edip etmedikleri halen net değildir (9).

SPONTAN KANSER REGRESYONUNDA HORMONAL FAKTÖRLER

Meme ve serviks kanserlerinin gelişiminde hormonların ne kadar önemli olduğu bilinmektedir. Hormonlar tümör hücre onkogenlerinin aktivasyon düzeyini değiştirerek tümörün klinik davranışlarını değiştirebilirler (1). Mesela androjenlerin bloke edilmesi prostat kanserinde regresyona neden olabilmektedir (2). Apoptozis adını verdiğimiz programlanmış hücre ölümü spontan olarak ortaya çıkabileceği gibi ekstresek (iyonizan radyasyon, sitotoksik ilaçlar) veya intrensek (hormon veya büyüme faktörlerinin eksikliği) streslerle de indüklenebilmektedir. Apoptozis

sürecinde ilgi tiroid hormonları üzerindedir. Çünkü tiroid bezi vücutta otokrin ve parakrin büyüme faktörlerinin tek endokrin modülatörüdür. T3 hormonu mitokondri ve hücre metabolizmasını düzenlediği gibi mitozu da modüle etmektedir. Konjenital hipotiroidisi olan farelerde beyincikteki granüler tabaka hücrelerinde apoptozis meydana gelmektedir. T3 hormonu bu hücrelerde bcl-2 ekspresyonunu arttırarak apoptozisi önlemektedir. Tiroid hormonları normal hücreler gibi malign hücrelerde de apoptotik eşiği düşürebilmektedir. SR gösteren ilk metastatik küçük hücreli dışı akciğer kanserinin mikstödem komasından sonra ortaya çıkması araştırmalarda hipotiroidinin kanser hücrelerinde apoptozisi indükleyebileceğini düşündürmüştür (12).

Yüzdokuz ötiroid metastatik renal hücreli kanser olgusunun ortalama sağkalım süresi yedi ay iken, dokuz hipotiroid metastatik böbrek hücreli kanser olgusunda bu süre 28 ay bulunmuştur (2). Yeni tanı konmuş meme kanserlilerde tiroid disfonksiyonu insidansı %15 iken, beş yıldan uzun yaşayan metastatik meme kanserli 12 kadının 9 (%75)'unda tiroid hormon düzeyleri normalin altında bulunmuştur (13). Bu gözlemler hipotiroidinin tümör progresyonuna olumsuz etki gösterdiğini düşündürmektedir. Bazı araştırmacılar IL-2 immünoterapisinin antitiroid antikorlar oluşturduğu için antitümör etkinliğinin fazla olduğunu bildirmişlerdir (14). Tiroid hormonlarının tümör teşvik edici etkinlikleri bir ölçüde dokuda "Epidermal Growth Factor (EGF)" ve "Insulin-like Growth Factor (IGF)" gibi büyüme faktörlerinin üretimini arttırmasından kaynaklanabilir (2). Anti-EGF antikorları böbrek kanser hücrelerinde anti-IGF antikorları ise Ewing sarkomu hücrelerinde apoptozise neden olmaktadır (15,16).

Sonuç olarak; SR raporlarının bir kısmında yanlış tanıların yattığı unutulmamalıdır. Bir çalışmada malign gliyoma tanısı konan ama dört yıldan fazla yaşayan 48 olgunun ancak %17'sinde ikinci patolojik konsültasyonda tanı doğrulanabilmiştir (17). Bununla beraber literatürde akciğer kanseri için verilmiş yanlış tanı örneği yoktur. Kanser SR'si halen tam bilinmeyen bir süreçtir. Ancak bunlar bilinseydi zaten o zaman kanseri tedavi etmeyi de öğrenmiş ve kansere yol açan nedenleri de anlamış olurduk.

KAYNAKLAR

1. Charlton RC. Spontaneous regression of cancer or misdiagnosis? Four case reports. *Int J Clin Pract* 1997; 51: 248-50.
2. Hercbergs A. Spontaneous remission of cancer-a thyroid hormone dependent phenomenon? *Anticancer Res* 1999; 19: 4839-44.
3. Kerr KM, Johnson SK, King G, et al. Partial regression in primary carcinoma of the lung: Does it occur? *Histopathology* 1998; 33: 55-63.
4. Leo F, Nicholson AG, Hansell DM, et al. Spontaneous regression of large-cell carcinoma with spontaneous regression of multiple lung metastases. *Pathol Int* 1999; 49: 893-7.
5. Toyoda H, Sugimura M, Fukuda K, Mabuchi T. Hepatocellular carcinoma with spontaneous regression of multiple lung metastases. *Pathol Int* 1999; 49: 893-7.
6. Ogihara Y, Takeda K, Yanagawa T, Hirasawa Y. Spontaneous regression of lung metastases from osteosarcoma. *Cancer* 1994; 74: 2798-803.
7. Maesen F, Willighagen R. Regression of a malignant tumour of the pleura. *Eur J Respir Dis* 1987; 71: 135-8.
8. Smith RA. Cure of lung cancer from incomplete surgical resection. *Br Med J* 1971; 2: 563-5.
9. Jager D, Jager E, Knuth A. Immune responses to tumour antigens: Implications for antigen specific immunotherapy of cancer. *J Clin Pathol* 2001; 54: 669-74.
10. Darnell RB, DeAngelis LM. Regression of small-cell lung carcinoma in patients with paraneoplastic antibodies. *Lancet* 1993; 341: 21-2.
11. Zaheer W, Friedland ML, Cooper EB, et al. Spontaneous regression of small cell carcinoma of lung associated with severe neuropathy. *Cancer Invest* 1993; 11: 306-9.
12. Hercbergs A, Leith J. Spontaneous remission of metastatic lung cancer following myxedema coma-an apoptosis-related phenomenon? *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 1342-5.
13. Hercbergs A. Hypothyroidism and tumor regression. *N Engl J Med* 1989; 319: 1351-2.
14. Wijn NI, Van der Harst D, Brand A, et al. Hypothyroidism during immunotherapy with interleukin-2 is associated with antithyroid antibodies and response to treatment. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1376-83.
15. Atlas I, Mendelsohn J, Baselga J, et al. Growth regulation of human renal cell carcinoma cells: Role of transforming growth factor alpha. *Cancer Res* 1992; 52: 3335-9.
16. Scotlandi K, Benini S, Nanni P, et al. Blockage of insulin-like growth factor-1 receptor inhibits the growth of Ewings sarcoma in athymic mice. *Cancer Res* 1998; 58: 4127-31.
17. Ullen H, Mattsson B, Collins VP. Long-term survival after malignant glioma: A clinical and histopathological study on the accuracy of the diagnosis in a population-based cancer register. *Acta Oncologica* 1990; 29: 875-8.