

Yukari Miyoshi<sup>1</sup>, Norio Takayashiki<sup>2</sup>, Hiroaki Satoh<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Division of General Medicine, Mito Medical Center, University of Tsukuba-Mito Kyodo General Hospital, Japonia

<sup>2</sup>Division of Pathology, Mito Medical Center, University of Tsukuba-Mito Kyodo General Hospital, Japonia

<sup>3</sup>Division of Respiratory Medicine, Mito Medical Center, University of Tsukuba-Mito Kyodo General Hospital, Japonia

## Spontaniczna regresja gruczolakoraka płuc z pozytywnym wychwytem w badaniu FDG/PET u mężczyzny w podeszłym wieku

Praca nie była finansowana

**Tłumaczenie, należy cytować wersję oryginalną:** Miyoshi Y, Takayashiki N, Satoh H. Spontaneous regression of FDG/PET positive lung adenocarcinoma in an elderly man. *Adv Respir Med.* 2017; 85: 246–249. doi: 10.5603/ARM.2017.0040

### Streszczenie

Spontaniczna regresja nowotworu, częściowa lub całkowita, jest rzadkim zjawiskiem, zwłaszcza w przypadku raka płuc. W niniejszej pracy opisano przypadek 80-letniego mężczyzny, u którego nastąpiła samoistna regresja pierwotnej zmiany bez zastosowania leczenia. Nastąpiła 2 lata po pobraniu próbek ze zmiany w płucach podczas biopsji przezoskrzelowej. Co ciekawe, zmiana charakteryzowała się silną absorpcją (maks. wartość absorpcji standardowej: 26,3) w pozytonowej tomografii emisyjnej przy użyciu 18-fluorodeoksyglukozy wykonanej przed biopsją, zaś regresja nastąpiła po dość długim czasie po biopsji. Znamienne było także to, że wystąpiła ona u mężczyzny w podeszłym wieku. Nie wiadomo, dlaczego doszło do cofnięcia się choroby w tym przypadku i jaki mechanizm spowodował to zjawisko. Okazuje się, że regresja może wystąpić nawet u starszej osoby. Taki pacjent powinien być objęty wnikliwą obserwacją i znajdować się pod opieką lekarską, aby możliwe było monitorowanie przebiegu klinicznego tak niezwykłego zjawiska.

**Słowa kluczowe:** regresja spontaniczna, FDG/PET, gruczolakorak płuc

### Wstęp

Istnieją doniesienia o samoistnym cofnięciu się nowotworów złośliwych, w tym także raka płuc [1, 2]. To rzadkie zjawisko występuje najczęściej w przypadku złośliwego czerniaka, nerwiaka niedojrzałego i raka nerki [1, 2]. Zgodnie z definicją, spontaniczna regresja oznacza częściowy lub całkowity zanik guza złośliwego bez stosowania terapii lub w przypadku terapii uważanej za nieadekwatną do wywarcia znaczącego wpływu na chorobę [1]. Z powodu rzadkości tego zjawiska, brakuje jednomyślnej opinii na temat mechanizmów patogenetycznych związanych ze spontaniczną regresją nowotworów złośliwych.

W niniejszej pracy przedstawiono opis przypadku mężczyzny w podeszłym wieku, u którego pierwotny gruczolakorak płuc wykazywał wychwytem 18-fluorodeoksyglukozy (FDG) w badaniu pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*), lecz wielkość guza zmniejszyła się samoistnie, co wykazał wynik badania tomografii komputerowej (TK) wykonanej 27 miesięcy po rozpoznaniu choroby.

### Opis przypadku

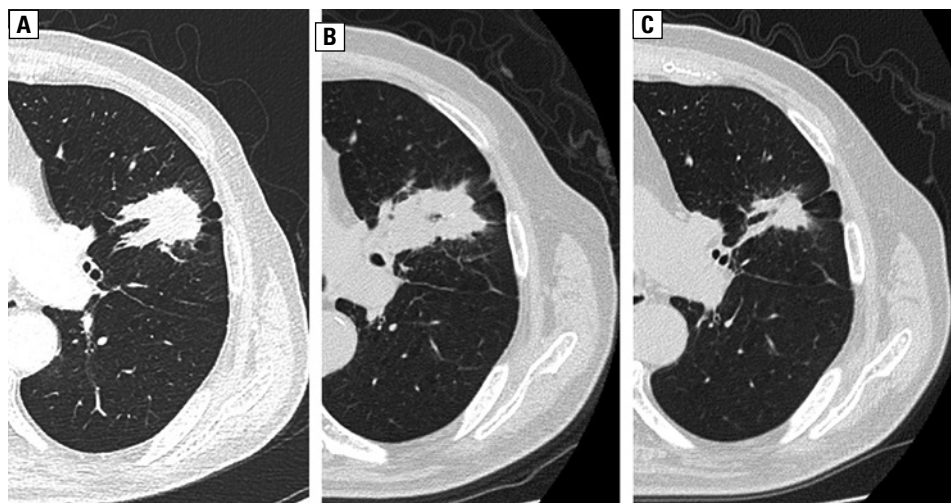
Osiemdziesięcioletni mężczyzna z nadciśnieniem tętniczym został skierowany do szpitala autorów niniejszej pracy z powodu przypadkowo

**Adres do korespondencji:** Hiroaki Satoh, MD, Division of Respiratory Medicine, Mito Medical Center, University of Tsukuba, Miya-machi 3-2-7, Mito, Ibaraki, 310-0015, Japan, Tel: +81-29-231-2371, Fax: +81-29-221-5137, e-mail: hirosato@md.tsukuba.ac.jp

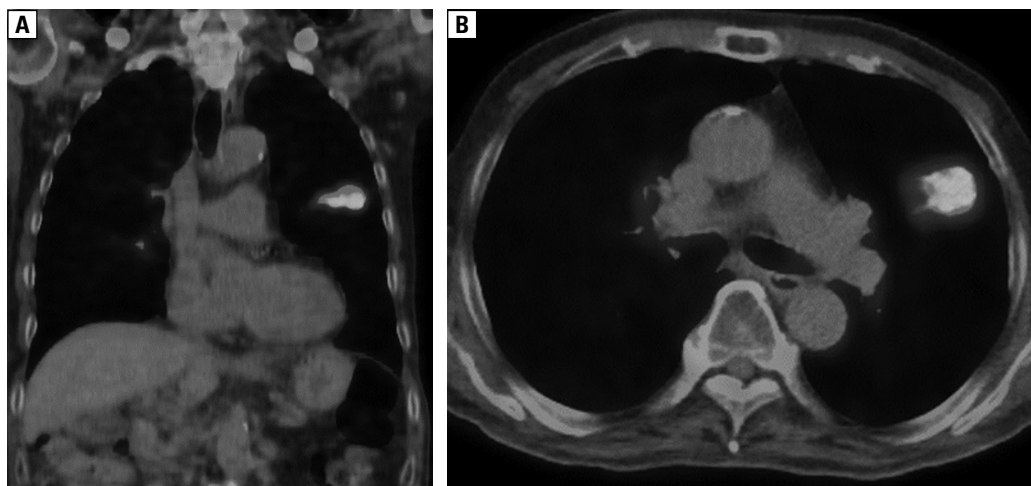
Wpłynęło do Redakcji: 17.03.2017 r.

Copyright © 2017 PTChP

ISSN 2451-4934



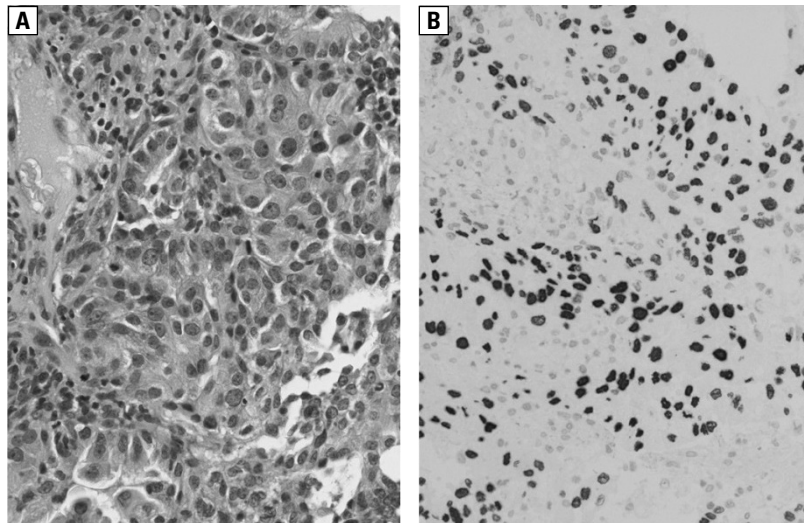
**Rycina 1.** Skan TK klatki piersiowej w czasie rozpoznania gruczolakoraka płuc (A); skan TK klatki piersiowej 19 miesięcy po rozpoznaniu gruczolakoraka płuc (B); spontaniczna regresja guza na skanie TK klatki piersiowej 27 miesięcy po rozpoznaniu gruczolakoraka płuc (C)



**Rycina 2.** Wynik pozytonowej tomografii emisyjnej/tomografii komputerowej (PET/TK) wykazał wychwyty przez masę guza 18F-fluorodeoksyglukozy (FDG) (maks. wartość poboru standardowego: 26,3)

wykrytego guza podczas badania RTG. U pacjenta odnotowano zwiększone stężenie antygenu rakowo-płodowego w surowicy (CEA, *carcino-embryonic antigen*). Mężczyzna był nałogowym palaczem tytoniu, a w wieku 45 lat chorował na gruźlicę płuc. Po zastosowaniu pełnego leczenia izoniazylem, ryfampicyną i etambutolem nie doszło do nawrotu choroby. Podczas pierwszego badania przedmiotowego nie wykryto istotnych nieprawidłowości, zaobserwowano natomiast u pacjenta zaburzenia poznawcze. W TK klatki piersiowej ujawniono guza w górnym płacie lewego płuca (ryc. 1A). W pozytonowej tomografii komputerowej/tomografii komputerowej (PET/TK) wykazano wychwyty przez masę guza FDG (maksymalna wartość standardowego wychwyty: 26,3)

(ryc. 2). Wynik badania laboratoryjnego wykazał liczbę krwinek białych na poziomie  $5700/\mu\text{l}$ , stężenie białka C-reaktywnego  $1,94\text{ mg/dl}$ , a także zwiększone stężenie CEA —  $22,1\text{ ng/ml}$ . Stężenie beta-glukanu D w surowicy pozostawało w normie. Wyniki badań w kierunku antygenów *Aspergillus* i *Candida* w surowicy były ujemne. Na podstawie biopsji materiału pobranego podczas badania bronchofiberoskopowego, zmianę rozpoznano jako gruczolakoraka płuc (ryc. 3A) bez mutacji aktywującej w genie receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR, *epidermal growth factor receptor*) lub białka fuzyjnego EML4-ALK (*echinoderm microtubule-associated protein-like 4-anaplastic lymphoma kinase*). Immunocytochemiczna ekspresja tarczycowego czynnika tran-



**Rycina 3.** Biopsja materiału pobranego ze zmiany podczas bronchofiberoskopii doprowadziła do rozpoznania guza jako gruczolakoraka płuc (A); immunocytochemiczna ekspresja tarczycowego czynnika transkrypcji-1 (TTF-1) (B)

skrypcji 1 (TTF-1, *thyroid transcription factor 1*) (ryc. 3B), białka surfaktantu A (SP-A, *surfactant apoprotein A*), cytokeratyny 7 i CEA wykazały reakcję dodatnią. W badaniu bronchoskopowym nie ujawniono bezpośredniego nacieku nowotworowego ani stanu zapalnego. Nie występowała też wydzielina sugerująca stan zapalny. Badano płyn z płukania tchawicy i oskrzeli w kierunku bakterii kwasoopornych, posiew w kierunku bakterii, grzybów i bakterii kwasoopornych przyniósł wynik ujemny, podobnie jak wynik testu PCR na *Mycobacterium tuberculosis*, *M. avium* i *M. intracellulare*. Rodzina pacjenta nie wyraziła zgody na radykalną terapię z powodu wieku chorego i zaburzeń funkcji poznawczych, dlatego mężczyzna został poddany obserwacji. Wynik przeprowadzonego 19 miesięcy po rozpoznaniu gruczolakoraka płuc TK klatki piersiowej wykazał postęp choroby (ryc. 1B). Jednak wykonane 27 miesięcy po rozpoznaniu nowotworu zdjęcie klatki piersiowej i skan TK ujawniły spontaniczną regresję guza (ryc. 1C). Obecnie mężczyzna jest w dobrym stanie zdrowia, od 31 miesięcy znajduje się pod kontrolą lekarską, zdjęcie RTG potwierdziło dalsze zmniejszenie się zmiany.

### Omówienie

Zgodnie z powszechnie przyjętą definicją, spontaniczna regresja choroby nowotworowej oznacza całkowity lub częściowy, okresowy lub trwały zanik wszystkich lub co najmniej niektórych istotnych parametrów rozpoznanej choroby nowotworowej, niebędący skutkiem zastosowanego leczenia lub występujący po

leczeniu, które jest uważane za nieadekwatne do uzyskanego wyniku regresji [1]. Zgodnie z tą definicją przedstawiony przypadek może być zaklasyfikowany jako częściowa regresja spontaniczna. Everson i wsp. [1] odnotowali tylko 176 przypadków spontanicznej regresji zarejestrowanych pomiędzy 1900 a 1964 rokiem, z szacowaną częstością występowania 1/60 000–100 000 osób chorych na raka. Z kolei Challis i Stam [2] donieśli o 741 przypadkach samoistnego cofnięcia się nowotworu opisanych w piśmiennictwie pomiędzy 1900 a 1987 rokiem. Przypadki spontanicznej regresji były obserwowane w różnych chorobach nowotworowych [2]. Chociaż samoistne cofnięcie się schorzenia zdarza się w wielu chorobach nowotworowych, w przypadku raka płuc jest uważane za wyjątkowo rzadkie zjawisko [1–10]. Istnieją doniesienia na temat spontanicznej regresji guzów potwierdzonych w badaniu FDG/PET [10–13]. Wszystkie dotyczyły osób chorych na nowotwory krwi [11–13], z wyjątkiem jednego pacjenta z rakiem płuc [10]. U chorego na raka płuc rak płaskonabłonkowy został potwierdzony histopatologicznie po wycięciu chirurgicznym wykonanym kilka miesięcy po badaniu PET/TK [10].

Nasuwa się pytanie, w jaki sposób można udowodnić, że regresja widoczna u opisanego pacjenta w badaniu obrazowym nie była spowodowana remisją stanu zapalnego. Autorzy niniejszej pracy uważają, że za tym, iż spontaniczna regresja nie była związana ze stanem zapalnym, przemawia sześć następujących faktów: 1) w przebiegu choroby nie występowały symptomy kliniczne wskazujące na obecność stanu

zapalnego, 2) w przebiegu klinicznym choroby nie było serologicznych lub bakteriologicznych danych sugerujących obecność stanu zapalnego, 3) wynik badania bronchoskopowego nie wykazał obecności stanu zapalnego, 4) w biopsji próbki pobranej ze zmiany nie ujawniono komórek nacieku zapalnego, 5) nie było potrzeby podawania antybiotyków w celu zmniejszenia masy guza, 6) guz uległ zmniejszeniu w części, gdzie skan FDG/PETTK wykazywał wynik dodatni. Wcześniej autorzy niniejszej pracy pisali o dwóch pacjentach w wieku 74 i 65 lat, którzy chorowali na gruczolakoraka płuc i u których wystąpiło samoistne cofnięcie choroby [3, 4]. W pierwszym przypadku spontaniczna regresja zmiany przerzutowej na skórze głowy nastąpiła miesiąc po wykonanej biopsji pobranej próbki, zaś regresja pierwotnej zmiany w płucach także miała miejsce miesiąc po biopsji przezoskrzelowej [3]. W drugim przypadku samoistne cofnięcie się choroby dotyczyło nie tylko zmiany przerzutowej w węzłach chłonnych szyjnych, ale również miesiąc po uzyskaniu materiału biopsyjnego, regresji uległa pierwotna zmiana w płucach [4]. Warto odnotować, że spontaniczna regresja u tych dwóch pacjentów nastąpiła wkrótce po bezpośredniej ingerencji inwazyjnej, co w dużym stopniu sugeruje związek między początkiem regresji a zmianą mechanizmu immunologicznego wewnątrz guza nowotworu pomiędzy gospodarzem a guzem. Zjawisko to można wyjaśnić istnieniem bodźca związanego z bezpośrednim inwazyjnym podejściem do zmiany, który zapoczątkowuje spontaniczną regresję. W prezentowanym przypadku samoistne cofnięcie choroby nastąpiło 27 miesięcy po bezpośredniej inwazyjnej ingerencji, czyli zupełnie inaczej, niż miało to miejsce w przypadku dwóch chorych opisywanych wcześniej. Dlatego sugeruje się, że w przedstawionym przypadku zadziałał inny mechanizm niż „bodziec związany z bezpośrednią inwazyjną ingerencją wobec zmiany”, jednak jego działanie nie jest obecnie znane.

Sugeruje się, że w procesie samoistnej regresji uczestniczy pewien proces immunologiczny [14]. W praktyce klinicznej stały się dostępne inhibitory punktów kontrolnych układu odpornościowego i szczególne zainteresowanie wzbudza udział mechanizmów odpornościowych w regresji guzów. Przebieg spontanicznej regresji nie jest dokładnie znany i potrzeba dalszych badań, aby wyjaśnić ten proces. Chociaż zdarza się to niezwykle rzadko, udokumentowano 6 opisów przypadków, w których nastąpiło samoistne cofnięcie się nowotworu płuc u pacjentów w wieku powyżej 70 lat [3, 5–9]. Najstarsza była 84-letnia kobieta

chora na niedrobnokomórkowego raka płuca [7]. Możliwe, że kolejne badania ujawnią przyczyny i poszerzą wiedzę na temat tego niecodziennego zjawiska. Jak donoszą inne opisy przypadków, a także niniejszy, nawet u osób starszych może nastąpić spontaniczna regresja. W takim przypadku chory powinien być objęty wnikliwą obserwacją medyczną, aby można było monitorować przebieg kliniczny tego wyjątkowego zjawiska.

### Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

### Piśmiennictwo:

1. Everson TC, Cole WH. Spontaneous regression of malignant disease. *J Am Med Assoc.* 1959; 169(15): 1758–1759, indexed in Pubmed: [13640936](#).
2. Challis GB, Stam HJ. The spontaneous regression of cancer. A review of cases from 1900 to 1987. *Acta Oncol.* 1990; 29(5): 545–550, indexed in Pubmed: [2206563](#).
3. Miyazaki K, Masuko H, Satoh H, et al. Lung cancer with spontaneous regression of scalp metastasis. *Respiratory Medicine Extra.* 2007; 3(2): 83–85, doi: [10.1016/j.rmedx.2007.03.004](#).
4. Ogawa R, Watanabe H, Yazaki K, et al. Lung cancer with spontaneous regression of primary and metastatic sites: A case report. *Oncol Lett.* 2015; 10(1): 550–552, doi: [10.3892/ol.2015.3243](#), indexed in Pubmed: [26171067](#).
5. Lopez-Pastorini A, Plönes T, Brockmann M, et al. Spontaneous regression of non-small cell lung cancer after biopsy of a mediastinal lymph node metastasis: a case report. *J Med Case Rep.* 2015; 9: 217, doi: [10.1186/s13256-015-0702-9](#), indexed in Pubmed: [26377170](#).
6. Choi SMi, Go H, Chung DH, et al. Spontaneous regression of squamous cell lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013; 188(4): e5–e6, doi: [10.1164/rccm.201208-1417IM](#), indexed in Pubmed: [23947528](#).
7. Gladwish A, Clarke K, Bezjak A. Spontaneous regression in advanced non-small cell lung cancer. *BMJ Case Rep.* 2010; 2010, doi: [10.1136/bcr.07.2010.3147](#), indexed in Pubmed: [22802473](#).
8. Lee YS, Kang HM, Jang PS, et al. Spontaneous regression of small cell lung cancer. *Respirology.* 2008; 13(4): 615–618, doi: [10.1111/j.1440-1843.2008.01294.x](#), indexed in Pubmed: [18422866](#).
9. Nomura M, Fujimura M, Matsuda T, et al. Spontaneous regression of small cell lung cancer. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi.* 1994; 32(4): 324–327, indexed in Pubmed: [8041040](#).
10. Furukawa M, Oto T, Yamane M, et al. Spontaneous regression of primary lung cancer arising from an emphysematous bulla. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2011; 17(6): 577–579, indexed in Pubmed: [21881362](#).
11. Khashab T, Sehgal L, Medeiros LJ, et al. Spontaneous regression of interdigitating dendritic sarcoma in a patient with concurrent small lymphocytic lymphoma. *BMJ Case Rep.* 2015; 2015, doi: [10.1136/bcr-2014-209014](#), indexed in Pubmed: [26071439](#).
12. Birendra 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, doi: [10.12659/AJCR.892883](#), indexed in Pubmed: [26046822](#).
13. Kumar R, Bhargava P, Zhuang H, et al. Spontaneous regression of follicular, mantle cell, and diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphomas detected by FDG-PET imaging. *Clin Nucl Med.* 2004; 29(11): 685–688, indexed in Pubmed: [15483478](#).
14. Bodey B. Spontaneous regression of neoplasms: new possibilities for immunotherapy. *Expert Opin Biol Ther.* 2002; 2(5): 459–476, doi: [10.1517/14712598.2.5.459](#), indexed in Pubmed: [12079483](#).