Remisión espontánea de cáncer de pulmón no-microcítico avanzado, progresivo y poco diferenciado: reporte de un caso y revisión de la literatura

Hee-Young Yoon^a Heae Surng Park^b Min Sun Cho^b Sung Shin Shim^c
Yookyung Kim^c Jin Hwa Lee^a

^aDivision of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, College of Medicine, Ewha Womans University, Seúl, República de Corea;

^bDepartment of Pathology, College of Medicine, Ewha Womans University, Seúl, República de Corea;

^cDepartment of Radiology, College of Medicine, Ewha Womans University, Seúl, República de Corea

Palabras clave

Estadio avanzado · Quimioterapia · Pronóstico · Inmunidad · Progresión de la enfermedad

Resumen

Antecedentes: La remisión espontánea (RE) del cáncer es un fenómeno muy raro, cuyo mecanismo se desconoce. En particular, hay escasos reportes de RE de cáncer de pulmón no-microcítico (CPNM). Presentamos el caso de una mujer de 74 años con CPNM avanzado, poco diferenciado (con alta expresión del ligando 1 de muerte programada [PD-L1]), que progresó a pesar de administrar múltiples de líneas quimioterapia y posteriormente remitió de manera espontánea.

Presentación del caso: La paciente presentaba hemoptisis y se le diagnosticó CPNM poco diferenciado en estadio IIIA mediante biopsia broncoscópica. No había características notables en su historial médico y su estado funcional era moderado. El plan inicial de tratamiento consistió en cirugía después de quimioterapia neoadyuvante. A pesar de la quimioterapia convencional, la tomografía computada (TC) de seguimiento mostró una progresión gradual

del tumor, y la paciente decidió no continuar con el tratamiento después de la quimioterapia de quinta línea. Sin embargo, el tamaño de la masa tumoral disminuyó marcadamente en una TC torácica de seguimiento un año después de suspender la quimioterapia. Asimismo, imágenes de tomografía por emisión de positrones tomadas en el seguimiento mostraron una menor actividad metabólica en la masa tumoral, y una muestra de biopsia percutánea de la masa pulmonar reducida no reveló células tumorales viables. Se confirmó el diagnóstico de RE de CPNM, y la paciente no mostró progresión tumoral en el seguimiento, nueve meses después. Más tarde, la inmunotinción para PD-L1 mostró una alta positividad (>99%) en las células tumorales iniciales.

Conclusión: Nuestro caso, que muestra la RE de CPNM avanzado, poco diferenciado y refractario a múltiples líneas de quimioterapia, sugiere una asociación entre la inmunidad y la regresión tumoral.

© 2019 El (los) autor(es)

Antecedentes

La remisión espontánea (RE) del cáncer se define como la desaparición parcial o completa de un tumor maligno sin ningún tratamiento estándar para el control del cáncer o con tratamiento

inadecuado. Cole y Everson informaron por primera vez sobre 47 casos de RE de cáncer, confirmados por biopsia, y propusieron el término y los criterios para RE en 1956 [1]. Aunque el neuroblastoma, el cáncer de vejiga y el linfoma han mostrado incidencias relativamente altas de RE [2], la RE de cáncer de pulmón no-mi-

Fig. 1. Radiografías torácicas e imágenes por tomografía computada seriales de una mujer de 74 años con remisión espontánea de cáncer de pulmón no-microcítico. (a): la radiografía en enero de 2015 muestra una masa en el pulmón izquierdo (flecha blanca). (b): Una masa pulmonar de 5.1 × 2.9 cm en el lóbulo superior izquierdo (flecha negra) se observa en las imágenes por tomografía computada (TC) en la época de la radiografía torácica inicial (a). (c) y (d): Después de administrar quimioterapia de quinta línea, la radiografía de seguimiento (c) y las imágenes por TC (d) en abril de 2017 mostraron un incremento en el tamaño de la masa pulmonar. (e) y (f): un año después de discontinuar la quimioterapia, se demostró una reducción significativa en una radiografía de seguimiento (e) e imágenes de TC (f) tomadas en julio de 2018.

crocítico (CPNM) es rara, y solamente se han reportado unos pocos casos en todo el mundo [3–19]. En este trabajo presentamos el caso de una mujer de 74 años diagnosticada con CPNM avanzado, poco diferenciado, que remitió espontáneamente después del fracaso de múltiples líneas de quimioterapia.

Reporte del caso

Una mujer de 74 años ingresó en nuestra institución con el antecedente de una masa pulmonar de acuerdo con una radiografía torácica practicada en otro hospital para evaluar una hemoptisis recurrente. La paciente no tenía historial médico relevante y no tomaba medicamento. Era ama de casa y nunca había fumado. No había antecedentes de exposición ambiental u ocupacional. Al momento del ingreso, el examen físico reveló sonidos pulmonares disminuidos en el campo pulmonar inferior izquierdo. Las pruebas de laboratorio no arrojaron resultados anormales, excepto por una ligera elevación de la proteína C reactiva (0.44 mg/dL, referencia: 0–0.3 mg/dL). La radiografía torácica y la tomografía computada (TC) iniciales revelaron una masa pulmonar de 5.1 × 2.9 cm en el lóbulo superior izquierdo, con un halo circundante de atenuación en vidrio esmerilado (Fig. 1a y b). También se encontraron pequeños nódulos pulmonares en los lóbulos superior e inferior derechos de los que no pudo descartarse la malignidad, y un

crecimiento del nódulo linfático hiliar izquierdo (11 L). Las imágenes de tomografía por emisión de positrones/tomografía computada (PET/TC) mostraron una masa en el pulmón izquierdo con actividad metabólica aumentada (Fig. 2a y b).

La broncoscopia diagnóstica reveló una masa polipoide con obstrucción luminal del bronquio segmentario inferior de la llingula izquierda (Fig. 3a). Se practicó una biopsia broncoscópica de la masa pulmonar, sin complicaciones. El examen histológico de la biopsia broncoscópica inicial mostró un carcinoma poco diferenciado con muchos linfocitos infiltrantes tumorales (Fig. 4a). La tinción inmunohistoquímica para la citoqueratina (CK)-7, CK-20, el factor 1 de transcripción tiroidea, napsina A, p63, p40 y CD56 fue negativa. El diagnóstico patológico inicial fue carcinoma no-microcítico, sin mayor especificación. El tumor era de tipo silvestre con respecto al receptor del factor de crecimiento epidérmico. No se determinó el reordenamiento de la cinasa de linfoma anaplásico (anaplastic large-cell lymphoma kinase, ALK) de células grandes, porque no se disponía del inhibidor de ALK. Se diagnosticó a la paciente con cáncer de pulmón en enero de 2015, mucho antes de que el inhibidor de ALK se aprobara para el tratamiento del cáncer pulmonar. La inmunotinción retrospectiva del ligando 1 de muerte programada (programmed-death ligand 1, PD-L1) (ensayo Ventana PD-L1 SP263, Roche Diagnostics, Suiza) mostró una alta expresión de PD-L1, con una puntuación de proporción tumoral de 99% (Fig. 4b).

Fig. 2. Comparación de imágenes de tomografía por emisión de positrones con 18F-fluorodesoxiglucosa/tomografía computada antes y después de la remisión espontánea de la masa en el pulmón izquierdo. **(a)** y **(b)**: La imagen coronal de tomografía por emisión de positrones en enero de 2015 reveló una masa con intensa actividad metabólica (punta de flecha) en el pulmón izquierdo **(a)** correspondiente a la densidad de tejido blando en una imagen combinada de fusión PET y TC (flecha) **(b)**. **(c)** y **(d)**: Después de la remisión espontánea, se identificó una reducción en tamaño y en actividad de la masa en el pulmón izquierdo en una imagen coronal de PET **(c)** y una imagen combinada de fusión PET y TC (flecha) **(d)** en octubre de 2018.

Fig. 3. Comparación de hallazgos bronoscópicos al momento del diagnóstico de cáncer de pulmón y después de la remisión espontánea. **(a)**: En la broncoscopia inicial, una masa polipoide endobronquial bloqueaba casi completamente el orificio bronquial del segmento lingular. **(b)**: Después de la remisión espontánea del tumor, una lesión cicatricial reemplazó la entrada del bronquio.

Fig. 4. Hallazgos histopatológicos de las biopsias broncoscópicas inicial y posterior. (a): La biopsia broncoscópica inicial mostró un carcinoma poco diferenciado con muchos linfocitos infiltrantes tumorales. (b): A la tinción inmunohistoquímica, casi todas las células tumorales expresaron PD-L1. (c): La segunda biopsia broncoscópica mostró inflamación crónica con infiltración histiocítica espumosa, sugiriendo la regresión del tumor. (d): La biopsia percutánea de pulmón con aguja reveló una marcada fibroelastosis sin células tumorales, otra característica histológica que indica regresión tumoral.

Después de una exploración por resonancia magnética del pulmón para estadificación del cáncer, que reveló una lesión no-metastásica, se propuso un diagnóstico tentativo de cáncer de pulmón con T3N1M0 (estadio IIIA de acuerdo con el sistema TNM, séptima edición). Al principio, la paciente planeaba someterse a cirugía después de dos ciclos de paclitaxel más carboplatino como terapia neoadyuvante, induciendo una reducción en el tamaño de la masa pulmonar de 5.1×2.9 cm a 4.1×1.5 cm. Sin embargo, la paciente desarrolló hepatitis tóxica, con títulos de aspartato aminotransferasa (AST) / alanina aminotransferasa (ALT) de 110 / 182 IU/L debido a un medicamento herbal autoprescrito, y la fecha de la cirugía se aplazó por dos semanas, mientras disminuían los títulos de AST / ALT. En ese periodo, la masa tumoral creció ligeramente (4.1×2.6 cm), y la paciente dudó de la conveniencia de someterse a cirugía. De esta manera, a continuación recibió dos ciclos adicionales de paclitaxel más carboplatino, lo que significa que recibió en total cuatro ciclos de paclitaxel más carboplatino. Sin embargo, el tumor aún progresó, y se administró quimioterapia de manera secuencial, hasta la quinta línea, según el siguiente esquema: segunda línea con cuatro ciclos de gemcitabina más carboplatino; tercera línea con dos ciclos de pemetrexed, cuarta línea con cuatro ciclos de docetaxel semanal, y quinta línea con un ciclo de vinorelbina semanal. Después de la monoterapia con vinorelbina, la paciente se negó a recibir quimioterapia adicional, debido a que presentaba debilidad general. Cuatro meses después de discontinuar la quimioterapia, el tamaño del tumor se había incrementado marcadamente (6.8×6.0 cm) en una radiografía torácica

(Fig. 1c) y una TC (Fig. 1d) de seguimiento, invadiendo directamente la arteria pulmonar principal izquierda, la aurícula izquierda y el lóbulo inferior. Así, la paciente inició tratamiento nuevamente, con irinotecán más carboplatino como quimioterapia de sexta línea. Aunque el tamaño del tumor disminuyó luego de cuatro ciclos de quimioterapia, la paciente decidió detener la quimioterapia debido a su mala condición general y a los efectos colaterales de los fármacos, y se programó una cita de seguimiento regular para vigilancia del tumor.

Un año después de discontinuar el tratamiento, una radiografía torácica mostró que el tamaño de la masa tumoral se había reducido (Fig. 1e). La paciente había recibido medicación herbal (extractos de *Orostachys japonicus*) en meses previos. Las imágenes por TC tomadas durante la admisión para la reevaluación del estado de la enfermedad revelaron que el tamaño de la masa en el segmento de la lingula izquierdo se redujo a 3.6×2.5 cm (Fig. 1f). La PET/TC también demostró una reducción en el tamaño y la actividad metabólica de la masa pulmonar (Fig. 2c y d) y el nódulo linfático hiliar. Para planear el tratamiento posterior, practicamos una broncoscopia e intentamos repetir la biopsia del tumor, pero solamente encontramos una cicatriz fibrótica bloqueando el segmento de la lingula, en vez de una masa endobronquial (Fig. 3b). El examen histológico de la segunda biopsia broncoscópica reveló inflamación crónica con infiltración histiocítica espumosa (Fig. 4c). Posteriormente, realizamos una biopsia de pulmón por fluoroscopia de la masa en el pulmón izquierdo. Una biopsia percutánea por aguja de la lesión en el pulmón izquierdo mostró

Tabla 1. Revisión de la literatura sobre remisión espontánea de cáncer de pulmón no-microcítico, confirmado histológicamente

Referencia	Edad/ Sexo	Tipo celular	Estadio	Fumador	Comorbilidades	Tratamiento
Presente estudio	74/F	CPNM, P/D	III	No	Ninguna	Medicamento herbal luego de cesar quimioterapia de múltiples líneas
Matsui et al. 2018 [11]	56/F	CCEs, M/D	III	Fumador	EPI-ETC y hepatitis autoinmune	Ninguno
Ooi et al. 2018 [16]	77/M	CPNM, P/D	III	No	Ninguna	Ninguno
Marques et al. 2017 [10]	75/M	AC, NA	I	Fumador	EPOC, insuficiencia cardíaca	Ninguno
Park et al. 2016 [17]	79/M	CCEs, NA	IV	NA	Hipertensión, diabetes	Ninguno
Chung et al. 2015 [5]	67/M	CCEs, NA	IV	NA	Ninguna	Quimioterapia y medicamento herbal
Ogawa et al. 2015 [15]	65/M	CPNM, P/D	IV	Fumador	Ninguna	Radioterapia
Menon et al. 2015 [12]	44/M	CPNM, P/D	IV	Fumador	VIH	Ninguno excepto TARGA en una infección combinada por VIH
Lopez-Pastorini et al. 2015 [9]	76/M	CG, P/D	III	Fumador	Hipertensión	Ninguno
Hwang et al. 2013 [8]	62/M	CPNM, P/D	III	Fumador	FPI, diabetes	Ninguno
Mizuno et al. 2011 [13]	62/M	CG, NA	IV	NA	Ninguna	Ninguno después de cirugía para un cáncer de pulmón inicialmente de estadio I
Furukawa et al. 2011 [6]	56/M	CCEs, NA	I	Fumador	EPOC	Ninguno
Gladwish et al. 2010 [7]	81/F	CCEs, M/D	III	Fumador	Hipotiroidismo	Medicamento herbal (té de Essiac)
Nakamura et al. 2009 [14]	71/M	AC, P/D	III	NA	Enfermedad inmunitaria Anti-NY-ESO-1	Ninguno
Pujol et al. 2007 [18]	75/F	CCEs, NA	I	Fumador	Síndrome de anticuerpo anti-Hu, diabetes	Ninguno
Cafferata et al. 2004 [4]	68/M	AC, P/D	I	Fumador	EPOC, insuficiencia cardíaca isquémica	Ninguno
Kappauf et al. 1997 [3]	61/M	CG, P/D	IV	NA	Ninguno	Ninguno
Sperduto et al. 1988 [19]	61/M	CCEs, NA	IV	Fumador	EPOC, cáncer de células basales	Ninguno

AC, Adenocarcinoma; CCEs, Carcinoma de células escamosas; CG, Carcinoma de células grandes; EPI-ETC, Enfermedad pulmonar intersticial asociada a enfermedades del tejido conectivo; EPOC, Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; F, Femenino; FPI, Fibrosis pulmonar idiopática; M, Masculino; M/D, Moderadamente diferenciado; NA, No aplicable; P/D, Poco diferenciado; TARGA, terapia antirretroviral de gran actividad; VIH, Virus de la inmunodeficiencia humana.

un marcado depósito de colágeno y fibras elásticas, sin células tumorales (Fig. 4d). Los hallazgos histopatológicos de la segunda biopsia broncoscópica y la biopsia percutánea con aguja fueron sugestivos de regresión tumoral.

Se llegó a un diagnóstico de RE de CPNM, y la paciente se encontró sin progresión del cáncer en una consulta externa de seguimiento, nueve meses después de detectar la RE.

Discusión y conclusión

Nuestra paciente experimentó RE de CPNM avanzado, poco diferenciado, positivo a PD-L1 y refractario a la quimioterapia convencional. La RE del cáncer es un fenómeno singular, y hay pocos estudios sobre RE. Se estima que la RE se presenta en uno de cada

60,000 a 100,000 pacientes de cáncer, dependiendo del tipo de neoplasia [2, 20]. Una revisión de la literatura por Challis y Stam, que incluyó 741 casos de RE entre 1900 y 1987, documentó que nueve tipos de cáncer (de riñón, neuroblastoma, melanoma, coriocarcinoma, de vejiga, retinoblastoma, linfoma, leucemia y cáncer de mama) concentraron 69% de todos los casos de RE, mientras que la RE del cáncer de pulmón solamente ocurrió en 2.6% de todos los pacientes con RE [20]. Debido a la muy rara ocurrencia de RE en el cáncer de pulmón, sólo se han reportado unos cuantos casos de RE de CPNM confirmados por biopsia (Tabla 1). El mecanismo de la RE aún no está claro. Curiosamente, el cáncer poco diferenciado es común en los casos reportados de RE en pacientes con CPNM. Por sí misma, la microscopía óptica puede ser insuficiente para diagnosticar el carcinoma poco diferenciado,

que tiene mal pronóstico [21, 22]. El diagnóstico de carcinoma poco diferenciado depende sustancialmente de la interpretación adicional del patólogo y de un tamaño adecuado de la muestra. El hallazgo de que muchos casos de RE involucran tumores con características poco diferenciadas, a pesar de las pruebas con nuevos marcadores inmunoquímicos desarrollados recientemente, sugiere que los cánceres de este origen pueden haber sido mal clasificados. Adicionalmente, el CPNM poco diferenciado muestra una alta incorporación de fluorodesoxiglucosa (FDG) en la tomografía por emisión de positrones y un índice de proliferación Ki-67 elevado en comparación con el CPNM bien diferenciado [23]. Asimismo, ha habido varios casos de cáncer de pulmón poco diferenciado acompañado de una reacción leucemoide [24–26]. La inflamación es fisiológicamente autolimitante; la inflamación aguda termina cuando los neutrófilos activados generan mediadores especializados pro-resolución (specialized pro-resolving mediators, SPM), incluyendo lipoxinas, resolvinas, protectinas y maresinas, que se derivan de ácidos grasos esenciales [27, 28]. Hay evidencia in vitro de que los SPM controlan tanto la inmunidad innata como la adaptativa, reduciendo la producción de citocinas inflamatorias (p.ej., factor de necrosis tumoral alfa e interferón gamma) y la producción de anticuerpos por parte de las células B [29, 30]. Considerando la asociación entre el progreso del cáncer y la inflamación, un aumento en la proliferación celular en el carcinoma poco diferenciado podría, paradójicamente, inducir la supresión del crecimiento tumoral por medio de SPM, dando lugar a la RE del cáncer.

En contraste con otros casos de RE, que involucraron a pacientes fumadores, nuestra paciente era no-fumadora. Varios estudios informaron recientemente la eficacia superior de la inmunoterapia en fumadores con respecto a no-fumadores, pero no clarificaron el mecanismo de este efecto [31]. Asimismo, en este caso se identificó una intensa positividad para PD-L1 y la fuerte presencia de linfocitos infiltrantes tumorales (tumor infiltrating lymphocytes, TIL), que son biomarcadores predictivos para la inmunoterapia [32]. Considerados en conjunto, nuestros hallazgos y los resultados de estudios previos apoyan la asociación entre la inmunidad y el control del cáncer.

Nuestra paciente tomó medicamento herbal (extractos de *O. japonicus*) luego de discontinuar la quimioterapia. Gladwish et al. reportó el caso de un paciente con RE de CPNM IIB estable luego de recibir un medicamento herbal (té de Essiac) [7], que a alta concentración muestra un efecto antiproliferativo in vitro en células tumorales [33]. Chung et al. también reportaron el caso de un paciente con RE de CPNM que tomó medicamento herbal durante la quimioterapia y después de ella [5]. *O. japonicus* es una planta

fanerógama, que contiene diversas sustancias extraíbles con solventes orgánicos, incluyendo el acetato de etilo, con efectos anticancerígenos en células de cáncer gástrico humano [34]. Un estudio con un modelo in vivo también sugiere el papel de *O. japonicus* en un aumento de la inmunidad, al incrementar la propagación de células inmunes y la producción de citocinas relacionadas con la inmunidad [35]. En nuestro caso, el tumor tenía muchos TIL y una alta expresión de PD-L1, indicando que la paciente mostraba una respuesta inmune antitumoral y habría sido elegible para tratamiento con un inhibidor de puntos de control inmune. Aunque no hay datos disponibles para demostrar la eficacia de *O. japonicus* en humanos, la RE en nuestro caso podría haber sido influida por la ingestión de *O. japonicus*.

Debido a que nuestra paciente había recibido múltiples ciclos de quimioterapia antes de la ocurrencia de RE, existe la posibilidad de una pseudoprogresión o una respuesta retrasada a la quimioterapia. Sin embargo, el régimen de quimioterapia había cambiado varias veces, y la regresión del tumor se observó un año después del último tratamiento, lo que sugiere una alta probabilidad de RE. Adicionalmente, todos los agentes quimioterapéuticos administrados a nuestra paciente tienen pocas probabilidades de mostrar pseudoprogresión, porque son medicamentos convencionales, no inhibidores de puntos de control inmune.

En conclusión, documentamos un caso de RE en una paciente con CPNM refractario a la quimioterapia convencional. Aunque el mecanismo preciso de la RE en este caso es desconocido, una alteración de la inmunidad puede ser una explicación. Un solo caso no puede conducir a una conclusión definitiva; sin embargo, nuestro caso indica la importancia de la inmunidad en el cáncer de pulmón.

Conflicto de interés

Los autores declaran que no tienen conflicto de interés.

Información de licencias

Hee-Young Yoon, Heae Surng Park, Min Sun Cho, Sung Shin Shim, Yookyung Kim, Jin Hwa Lee: Spontaneous remission of advanced progressive poorly differentiated non-small cell lung cancer: a case report and review of literature. BMC Pulm Med. 2019;19(1):210 (DOI: 10.1186/s12890-019-0978-4). © 2019 El (los) autor(es) (traducción; agradecimientos, contribución de los autores, financiamiento, disponibilidad de datos y materiales, aprobación del comité de ética, permiso para publicar, nota del editor abreviada), protegido por licencia de CC BY 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.es>).

Referencias

- 1 Cole WH, Everson TC: Spontaneous regression of cancer: preliminary report. Ann Surg. 1956;144(3):366–383.
- 2 Cole WH: Efforts to explain spontaneous regression of cancer. J Surg Oncol. 1981; 17(3):201–209.
- 3 Büschel G, Kaiser G, Kappauf H, et al.: Complete spontaneous remission in a patient with metastatic non-small-cell lung cancer: case report, review of literature, and discussion of possible biological pathways involved. Ann Oncol. 1997;8(10):1031–1039.
- 4 Cafferata MA, Chiramondia M, Monetti F, et al.: Complete spontaneous remission of non-small-cell lung cancer: a case report. Lung Cancer. 2004;45(2):263–266.

- 5 Chung C, Park DI, Kim SY, et al.: Spontaneous regression of non-small cell lung cancer that progressed after multiple chemotherapies: a case report. *Thoracic Cancer*. 2015; 6(6):805–807.
- 6 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.
- 7 Gladwish A, Clarke K, Bezjak A: Spontaneous regression in advanced non-small cell lung cancer. *BMJ Case Rep*. 2010; 2010:p111:bcr0720103147.
- 8 Hwang ED, Kim YJ, Leem AY, et al.: Spontaneous regression of non-small cell lung cancer in a patient with idiopathic pulmonary fibrosis: a case report. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2013; 75(5):214–217.
- 9 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.
- 10 Marques C, Queiroga H, Marques M, et al.: Spontaneous regression of a pulmonary adenocarcinoma after core needle biopsy. *Autops Case Rep*. 2017;7(3):20–25.
- 11 Matsui T, Mizuno T, Kuroda H, et al.: Spontaneous regression of lung squamous cell carcinoma with synchronous mediastinal progression: a case report. *Thorac Cancer*. 2018; 9(12):1778–1781.
- 12 Menon MP, Eaton KD: Spontaneous Regression of Non-Small-Cell Lung Cancer in AIDS After Immune Reconstitution. *J Thorac Oncol*. 2015;10(1):e1–e2.
- 13 Mizuno T, Usami N, Okasaka T, et al.: Complete spontaneous regression of non-small cell lung cancer followed by adrenal relapse. *Chest*. 2011;140(2):527–528.
- 14 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(1):119–122.
- 15 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.
- 16 Ooi KH, Cheo T, Soon GST, et al.: Spontaneous regression of locally advanced non-small cell lung cancer: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(31):e11291.
- 17 Park YH, Park BM, Park SY, et al.: Spontaneous regression in advanced squamous cell lung carcinoma. *J Thorac Dis*. 2016; 8(3):E235–E239.
- 18 Pujol JL, Godard AL, Jacot W, et al.: Spontaneous complete remission of a non-small cell lung cancer associated with anti-Hu antibody syndrome. *J Thorac Oncol*. 2007; 2(2):168–170.
- 19 Sperduto P, Vaezy A, Bridgman A, et al.: Spontaneous regression of squamous cell lung carcinoma with adrenal metastasis. *Chest*. 1988; 94(4):887–889.
- 20 Challis GB, Stam HJ: The spontaneous regression of cancer. A review of cases from 1900 to 1987. *Acta Oncol*. 1990;29(5):545–550.
- 21 Sun Z, Aubry MC, Deschamps C, et al.: Histologic grade is an independent prognostic factor for survival in non-small cell lung cancer: an analysis of 5018 hospital-and 712 population-based cases. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006; 131(5):1014–1020.
- 22 Chung CK, Zaino R, Stryker JA, et al.: Carcinoma of the lung: evaluation of histological grade and factors influencing prognosis. *Ann Thorac Surg*. 1982;33(6):599–604.
- 23 Vesselle H, Salskov A, Turcotte E, et al.: Relationship between non-small cell lung Cancer FDG uptake at PET, tumor histology, and Ki-67 proliferation index. *J Thorac Oncol*. 2008;3(9):971–978.
- 24 Riesenberger H, Müller F, Görner M: Leukemoid reaction in a patient with adenocarcinoma of the lung: a case report. *J Med Case Rep*. 2012; 6(1):211.
- 25 Shalom G, Sion-Vardy N, Dudnik J, et al.: Leukemoid reaction in lung cancer patients. *IMAJ*. 2010;12(4):255–256.
- 26 Sreevatsa A, Babu S, Babu G, et al.: Hyperleukocytosis, an unusual paraneoplastic manifestation of lung cancer: case report and review of literature. *J Cancer Res Ther*. 2015;11(3):669.
- 27 Norling LV, Serhan CN: Profiling in resolving inflammatory exudates identifies novel anti-inflammatory and pro-resolving mediators and signals for termination. *J Intern Med*. 2010;268(1):15–24.
- 28 Zhang Q, Zhu B, Li Y: Resolution of Cancer-promoting inflammation: a new approach for anticancer therapy. *Front Immunol*. 2017;8:71.
- 29 Ramon S, Bancos S, Serhan CN, et al.: Lipoxin a(4) modulates adaptive immunity by decreasing memory B-cell responses via an ALX/FPR2-dependent mechanism. *Eur J Immunol*. 2014;44(2):357–369.
- 30 Chiruchiu V, Leuti A, Dalli J, et al.: Pro resolving lipid mediators resolvin D1, resolvin D2, and maresin 1 are critical in modulating T cell responses. *Sci Transl Med*. 2016; 8(353):353ra111.
- 31 Li B, Huang X, Fu L: Impact of smoking on efficacy of PD-1/PD-L1 inhibitors in non-small cell lung cancer patients: a meta-analysis. *Onco Targets Ther*. 2018;11:3691–3696.
- 32 Yu H, Boyle TA, Zhou C, et al.: PD-L1 expression in Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2016; 11(7):964–75.
- 33 Tai J, Cheung S, Wong S, et al.: In vitro comparison of Essiac and floressence on human tumor cell lines. *Oncol Rep*. 2004; 11(2):471–476.
- 34 Ryu DS, Lee HS, Lee GS, et al.: Effects of the ethyl acetate extract of *Orostachys japonicus* on induction of apoptosis through the p53-mediated signaling pathway in human gastric cancer cells. *Biol Pharm Bull*. 2012; 35(5):660–665.
- 35 Lee HY, Park YM, Kim J, et al.: *Orostachys japonicus* A. Berger Extracts Induce Immunity-Enhancing Effects on Cyclophosphamide-Treated Immunosuppressed Rats. *Biomed Res Int*. 2019;2019:9411960.