

Meme kanseri radyoterapisi sonrasında gelişen organize pnömoni

Erhan Erdoğan, Figen Başaran Demirkazık, Salih Emri, Pınar Fırat

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji (E.E. ✉ cerhan99@yahoo.com, F.B.D.), Göğüs Hastalıkları (S.E.) ve Patoloji (P.F.) Anabilim Dalları, Ankara.

Son yıllarda yalnızca organize pnömoni (OP) olarak da isimlendirilen bronşiyolitits obliterans organize pnömoni (BOOP), klinik olarak grip benzeri semptom ve bulgularla başlar. Daha sonra birkaç haftadan birkaç aya kadar değişen sürelerde ateş, kuru öksürük, egzersizle ortaya çıkan nefes darlığı ve halsizlik gibi semptomlar ortaya çıkar (1). Kesin nedeni tam olarak aydınlatılmamış olan bu sendrom birçok hastalığa sekonder ortaya çıkabileceği gibi, bazen herhangi bir neden olmaksızın da gelişebilir (2). Altta yatan bir neden bulunmadığı durumlarda idyopatik OP yada kriptojenik organize pnömoni (KOP) adını alır. Radyoterapi sonrasında klinik olarak akciğer enfeksiyonuna benzer bir tablo, akciğer radyogramında konsolidasyon alanları ve BT'de buzlu cam dansitesi ve konsolidasyon alanları ile kendisini gösteren organize pnömoniler radyasyon pnömonisi ve akciğer enfeksiyonu ile karışabilir. Kortikosteroidler ile tedaviye çoğu zaman klinik ve radyolojik olarak dramatik bir şekilde cevap veren bu hastalığın doğru bir şekilde tanınması ve tedavi edilmesi son derece önemlidir. Bu yazıda giderek artan sıklıkta karşımıza çıkan, radyoterapi etkisiyle gelişen organize pnömoni olgusu sunulmuştur.

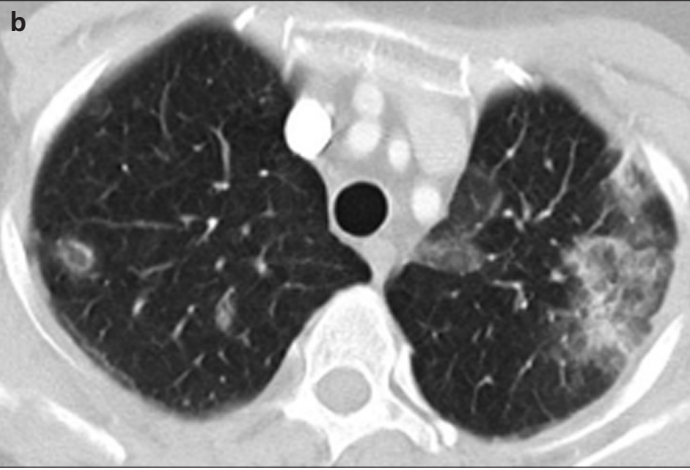
Olgu bildirisi

Meme kanseri nedeniyle 6 ay önce sol lumpektomi yapılan ve ardından sol memesine 50 Gy RT uygulanan ve tedavisi 1 ay önce tamamlanan 54 yaşındaki bayan hasta bir haftadır devam eden ve 39 °C ye varan ateş, halsizlik bel ve bacak ağrısı şikayetleri ile hastaneye başvurdu. Hastanın öksürük ya da nefes darlığı yoktu, ancak ateşinin devam etmesi ve fizik muayenede sol akciğer orta kesiminde ronküs duyulması üzerine çekilen arka-ön akciğer grafisi ve toraks BT'de radyasyon portuna uyan bölgede, sol akciğer üst lob anterior segmentte yer alan lingulaya da uzanan, periferik yerleşimli, içinde hava bronkogramları bulunan konsolidasyon saptandı (Şekil 1). Sağ akciğer normaldi. Sol akciğerdeki konsolidasyon, radyasyon pnömonisi olarak kabul edildi ve hastaya 60 mg/gün IV steroid tedavisi başlandı. Steroid tedavisi ile hastanın genel durumu hızla düzeldi ve ateşleri düştü. Hastanın bu dönemde alınan kan kültürlerinde brusella üremesi üzerine, brusellaya yönelik rifampisin ve doksisisiklin başlanarak taburcu edildi.

Hastanın taburculuğundan 15-20 gün sonra şikayeti olmaması sebebiyle steroid dozu yavaş yavaş azaltılarak 20 mg'a kadar indirildi. Ancak 10 gün içinde hastanın yeniden ateşinin ortaya çıkması ve bir



Şekil 1. Meme ca. nedeniyle radyoterapi uygulanan ve tedavisi 1 ay önce tamamlanan hastanın ateş ve halsizlik şikayetleri üzerine çekilen toraks BT'de sol akciğer üst lob lingulada konsolidasyon görülüyor.



Şekil 2. a, b. Bir aylık steroid tedavisi sonra çekilen kontrol BT'de sol akciğerdeki lezyonun kaybolduğu (a), ancak her iki akciğer üst loblarında yeni gelişen periferik yerleşimli buzlu cam dansiteleri (b) izleniyor.

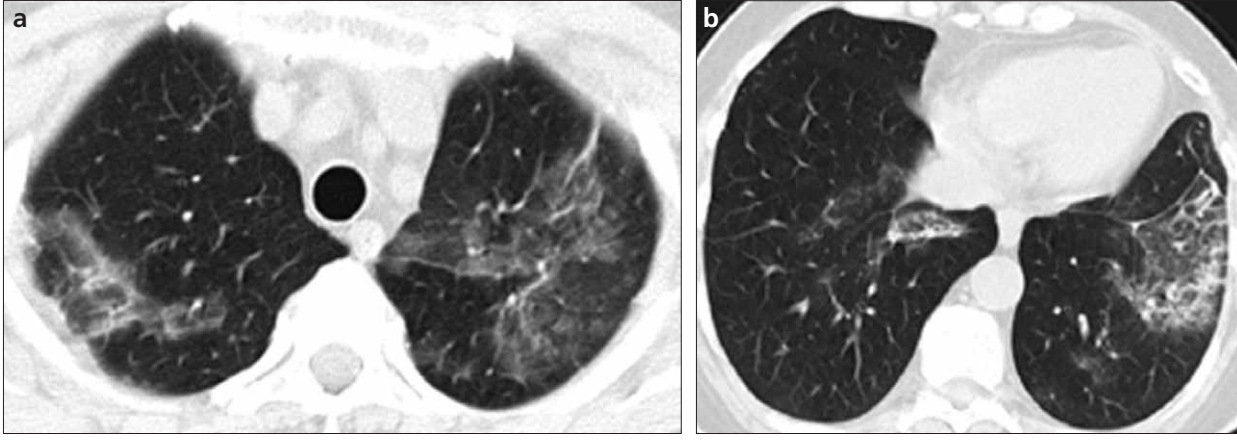
hafta kadar devam etmesi nedeniyle önce brusella için kullandığı antibiyotikler değiştirildi. İzleminde ateşinin devam etmesi üzerine yeniden hastaneye yatırıldı. Bu dönemde çekilen toraks BT'de daha önce sol akciğerde lingulada izlenen konsolidasyonun gerilediği (Şekil 2a) ancak her iki ak-

ciğer üst lobda ilk BT'de bulunmayan buzlu cam dansitelerinin ortaya çıktığı izlendi (Şekil 2b). Ayrıca her iki akciğer bazalinde küçük buzlu cam dansiteleri izlendi. Hastanın sedimantasyonu yüksek olarak bulundu. Hastaya bronkoskopi ve bronkoalveolar lavaj yapıldı. Bronkoalveolar lavaj sı-

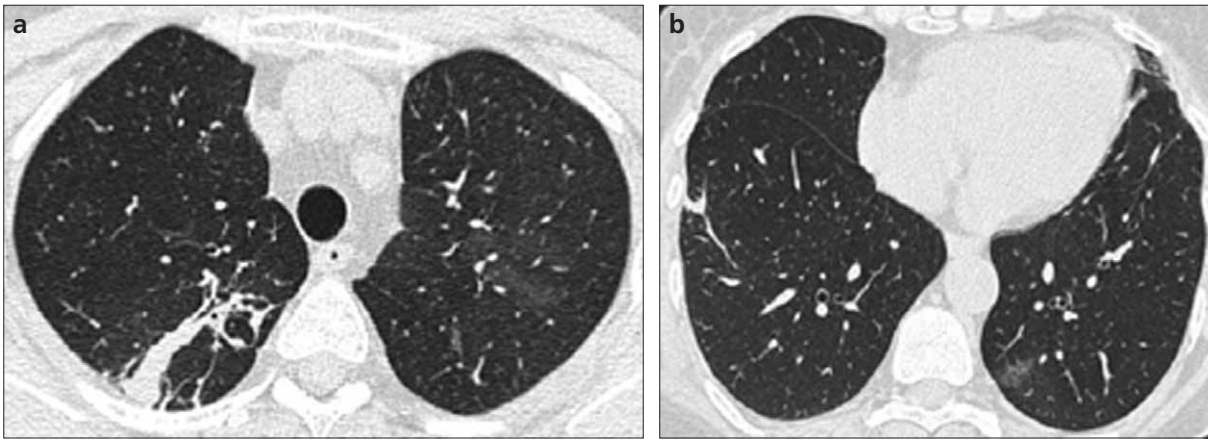
vısında malign hücre, asit rezistan basil ya da mikroorganizma saptanmadı. Ancak, toplam hücre sayısının arttığı ve lenfosit hakimiyeti bulunduğu görüldü ve hastaya 40 mg/gün IV steroid tedavisi başlandı.

Hasta steroid tedavisi alırken, bir ay sonra tekrarlanan toraks BT'de ise her iki akciğer üst loblarda izlenen buzlu cam dansitelerinin daha yaygın hale geldiği izlendi. Ayrıca solda daha yaygın olmak üzere her iki akciğer bazalinde daha önceki BT'de bulunmayan yeni buzlu cam dansitelerinin ortaya çıktığı saptandı (Şekil 3 a, b). Hastaya OP ön tanısı ile sağ akciğer üst lobdaki konsolidasyon alanından açık akciğer biyopsisi yapıldı. Patolojik incelemede distal havayolları içinde ve interstisyel alanda polipoid yapılar oluşturan beraberinde mononükleer hücre infiltrasyonu da izlenen fibroblastik proliferasyonu görüldü ve organize pnömoni tanısı doğrulandı. Hasta 60 mg/gün steroid tedavisi ile kliniğinin ve radyolojik bulgularının düzelmesi üzerine taburcu edildi ve steroid tedavisine devam etmesine karar verildi.

Hastanın bir ay sonra, taburculuğundan önce çekilen toraks BT'de bir önceki BT'de izlenen buzlu cam dansitelerinin tama yakın kaybolduğu gözlemlendi (Şekil 4 a, b). İzlemi sırasında steroid dozu yavaş bir şekilde 20 mg/gün'e düşürülen hastanın 15 gün içinde yeniden ateşi ve akciğer grafisinde konsolidasyonları ortaya çıktı. Bu dönemde çekilen BT'de her iki akciğerde üst lob anterior segmentte plevraya komşu, sol akciğer alt lob superior segmentte geniş bir alanda, sağ orta lob ve sağ lob anterobazal segmentlerde bazıları daha önceki alanlardan farklı alanlarda olmak üzere buzlu cam dansiteleri saptandı (Şekil 5). Hastanın steroid dozu yeniden 60 mg/gün'e arttırıldı. Hastanın şikayetleri kayboldu ve çekilen P-A akciğer grafisinde herhangi bir konsolidasyon alanı izlenmedi. Steroid dozu dereceli olarak azaltılarak 20 mg/gün'e düşürülen hasta iki aydır semptomsuz olarak izlenmektedir. Hastanın son toraks BT'sinde sol akciğer üst lobta hastanın ilk BT'sinde



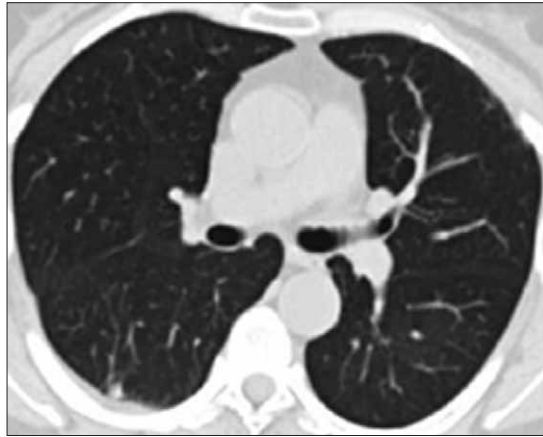
Şekil 3. a, b. Steroid dozunun azaltılmasından 20 gün sonra çekilen BT'de her iki akciğer üst lobda bulunan buzlu cam dansitelerinin daha yaygın hale geldiği (a) ve her iki alt lobda yeni ortaya çıkan buzlu cam dansiteleri görülüyor (b).



Şekil 4. a, b. Steroid dozunun yeniden artırılması sonrasında çekilen BT'de her iki akciğer üst lobdaki (a) ve alt loblardaki buzlu cam dansitelerinin (b) kaybolduğu izleniyor.



Şekil 5. Steroid dozunun azaltılmasından sonra çekilen BT'de her iki akciğerde (sağ orta lob, sol alt lob superior segment) yeni ortaya çıkan buzlu cam dansiteleri görülüyor.



Şekil 6. Steroid dozunun artırılmasından sonra yapılan BT tetkikinde, her iki akciğerin normale döndüğü izleniyor.

izlenen konsolidasyon bölgesinde periferik traksiyon bronşektazileri saptandı. Ayrıca her iki akciğerde bir önceki BT'de izlenen buzlu cam dansitelerinin tama yakın kaybolduğu gözlemlendi (Şekil 6).

Tartışma

OP oldukça nadir görülen ancak klinik ve radyolojik olarak akciğer enfeksiyonu ve diğer akciğer hastalıkları ile karışabilen bir hastalıktır. Hastalık histopatolojik olarak bron-

şiyoller, alveoler duktuslar ve alveoller içerisinde polipoid görünümde granülasyon dokusu bulunması ile tanımlanır. Hava yolları ve interstisyumun mononükleer hücreler ve köpüksü makrofajlar ile değişik miktarlarda

infiltrasyonu distal hava yolları içindeki granülasyon dokusuna eşlik eder (3,4). Hastalar çoğunlukla 29-77 yaşları arasında olup, ortalama görülme yaşı 57'dir (5). Erkek ve kadınlarda eşit sıklıkla görülür (6). Klinik olarak ateş, öksürük, nefes darlığı ve grip benzeri semptomlarla kendisini gösterir. Nadiren hemoptizi ve plöritik göğüs ağrısı da olabilir. Dinleme bulgusu olarak ince krepatasyonlar bulunabilir. Laboratuvar değerleri, artmış sedimentasyon hızı ve C-reaktif protein düzeyleri dışında genellikle normaldir (7). Solunum fonksiyon testlerinde restriktif anormallik görülür. Nadiren obstrüktif bulgular da eşlik edebilir. Bronkoalveolar lavaj nonspesifik olup genellikle daha çok lenfositlerin hakim olduğu değişik tipte hücreler görülür (8).

KOP'lerin en önemli radyolojik bulgusu bilateral yama tarzında konsolidasyon alanları yada buzlu cam dansiteleridir. Konsolidasyon ve buzlu cam alanları akciğerlerin tüm lob ve segmentlerine dağılmış şekilde izlenirse de bazı serilerde konsolidasyon alanlarının akciğerlerin orta ve bazal kesimlerinde yerleşme eğilimi gösterdiği bildirilmiştir (9). BT'de konsolidasyon alanları daha çok peribronkovasküler ve akciğerlerin periferik kesimlerinde izlenir. Hastaların %10'unda opasiteler tek taraflı ve fokal olabilir. Konsolidasyonlar yer değiştirebilir, tedavisiz kaybolabilir ve yeniden ortaya çıkabilir. Konsolidasyonlar nadiren sınırları belirsiz nodüller şeklinde görülebilir ve bu nodüller nadiren kaviteye içerebilir (10-11).

Hastalarda her iki akciğerdeki konsolidasyon alanları, ateş, öksürük ve halsizlik gibi bulgu ve şikayetler ile birlikte önce akciğer enfeksiyonunu akla getirir ve tedavi başlanır. Ancak, izlemde klinik ve radyolojik düzelme olmaması, akciğerlerde izlenen konsolidasyon alanlarının daha çok periferik ve peribronkovasküler yerleşimli olması ve zaman içinde yer değiştirmesi gibi bulgular akla OP'yi getirmelidir. Histopatolojik tanı transbronşial biyopsi, perkütan kalın iğne biyopsisi, açık akciğer biyopsisi ya

da torakoskopik biyopsi sonucunda alınan materyalin incelenmesi ile konulur.

OP'nin tedavisinde steroidler kullanılır. Hastaların %30-60'ında steroid tedavisi ile radyolojik bulgular ve semptomlar kaybolur ancak hastaların %15'inde hastalık tekrarlayabilir. Değişik serilerde %3-13 arasında solunum yetmezliğine bağlı ölüm bildirilmiştir (12). Mortalite özellikle primer ve sekonder organize pnömoninin birlikte olduğu mikst tip olgularda ve kollajen doku hastalıklarına sekonder OP'lerde daha yüksektir.

Sekonder organize pnömonileri tetikleyen pek çok hastalık ve durum vardır. Bunlar arasında çeşitli enfeksiyonlar, kollajen doku hastalıkları, hematolojik malignansiler, immüno-supresif durumlar, sitotoksik ilaçlar ve bazı antibakteriyel ilaçların kullanımı ve bizim olgumuzda da olduğu gibi radyoterapi alan hastalar sayılabilir (2,6,12). Yapılan değişik çalışmalarda sekonder organize pnömoniler ve primer organize pnömoniler arasında radyolojik, klinik ve histopatolojik açıdan herhangi bir farklılık bulunmadığı bildirilmiştir. Ancak genel olarak sekonder organize pnömoniler daha kötü prognoza sahiptir (13).

OP'nin giderek artan sıklıkta karışılan bir şekli de meme kanseri bulunan hastalarda meme koruyucu cerrahi sonrasında radyoterapiye sekonder gelişen OP'lerdir. Meme koruyucu cerrahi sonrasında radyoterapi alan 157 hastanın dahil edildiği bir çalışmada hastaların 4'ünde (%2.5) OP geliştiği gözlenmiştir (14). Meme kanseri RT'si sonrasında gelişen OP'lerin etyo-patogenezi kesin olarak bilinmemekle birlikte OP'lerin RT'ye bağlı bir otoimmün reaksiyon olduğu öne sürülmüştür. Roberts ve ark. unilateral meme kanseri ışınlanması sonrasında erken dönemde her iki akciğerde de bronkoalveolar lavaj (BAL) sıvısında CD4/CD8 oranı artmış lenfosit sayısının arttığını saptamışlar ve bunun RT ile akciğerlerden salınan bir otoanjeninin varlığına işaret edebileceğini öne sürmüşlerdir (15). Takigawa ve ark. da benzer şekilde RT ile tetiklenen tüm BOOP olgularında

BAL'da CD4/CD8 oranı artmış lenfosit, nötrofil ve eozinofil sayısında artış gözlemlenmişler ve bu çalışma sonucunda erken dönemde gözlenen lenfosit infiltrasyonunun BOOP gelişimi ile ilişkili olduğunu öne sürmüşlerdir (14). RT sonrasında gelişen BOOP olgularının tamamına yakını meme koruyucu cerrahi sonrasında memelerine tanjansiyel ışın kullanılarak RT uygulanan hastalar oluşturur (16). Lumpektomi sonrasında RT uygulanan hastalar dışında literatürde küçük hücreli akciğer kanserinin tedavisi için ya da mastektomi sonrasında RT uygulanmış birkaç hastada BOOP geliştiği bildirilmiştir (17-18). BOOP gelişiminin neden sadece memeye uygulanan tanjansiyel ışın RT'ye bağlı geliştiği bilinmemekle birlikte tanjansiyel ışınların akciğerlerin özellikle subplevral bölgelerini düşük dozlarla ışınlandığı bilinmektedir (19).

Yukarıda sunulan olguda olduğu gibi OP radyoterapi almış hastalarda radyasyon pnömonisi ile de karışabilmektedir. Radyasyon pnömonisinden farklı olarak OP'de alveoler opasiteler radyasyon portu dışında görülür ve gezici niteliktedir. Ayrıca radyasyon pnömonisine bağlı konsolidasyonlar geride fibrotik değişiklikler bırakarak iyileşir ancak OP'ye bağlı buzlu cam dansiteleri ve konsolidasyon alanları geride sekel bırakmaksızın iyileşir. Literatürde radyoterapi sonrasında OP gelişen hastalarda semptomlar ve radyolojik bulgular radyoterapinin tamamlanmasından sonra 5-6 ay arasında değişen sürelerde ortaya çıkmıştır (14). Hastalar genellikle öksürük ve ateş şikayeti ile doktora başvurmuşlardır. Radyolojik olarak da her iki akciğerde radyoterapi alanı dışında kalan bölgelerde gezici tipte infiltrasyon alanları izlenmiştir. Hastalar klinik ve radyolojik olarak kortikosteroidler ile tedaviye hızlı bir şekilde yanıt vermişlerdir. Kortikosteroid dozu azaltılınca ya da kortikosteroidler kesilince hemen her zaman semptomlar ve radyolojik bulguların geri döndüğü gözlenmiştir (14). Bizim olgumuzda, son BT tetkinde sol akciğer üst lobda periferik traksiyon bronşiyektazileri izlenmesi,

hastanın ilk BT' sinde bu alanda izlenen konsolidasyonun radyasyon pnömonisine ait olduğunu doğrulamıştır. Ancak, radyasyon pnömonisinin gerilemesinden sonra her iki akciğerde radyoterapi alanı dışında ortaya çıkan gezici tipteki infiltrasyonlar OP ile uyumludur. Hastada kortikosteroid tedavisine klinik ve radyolojik olarak tam yanıt alınması ve kortikosteroid dozu azaltılınca relaps görülmesi literatürdeki diğer olgularla paralellik göstermektedir. Bizim olgumuzda literatürdeki olgulardan farklı olarak öksürük şikayeti bulunmaması bunun yerine literatürdeki bazı olgularda da görüldüğü şekilde halsizlik bulunması dikkat çekiciydi.

Sonuç olarak doğru tanı konulduğunda tedavisi son derece kolay olan OP, meme kanserine yönelik radyoterapi gören hastaların radyasyon portu dışında kalan akciğer alanlarında gezici tarzda konsolidasyonlar saptandığında ayırıcı tanıda mutlaka akla gelmelidir.

Kaynaklar

1. Oikonomou A, Hansell DM. Organizing pneumonia: the many morphological faces. *Eur Radiol* 2002; 12:1486-1496.
2. Epler GR. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia: definition and clinical features. *Chest* 1992; 102:2-6.
3. Colby TV. Pathologic aspects of bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Chest* 1992; 102:38-43.
4. American Thoracic Society/European Respiratory Society. International multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:277-304.
5. King TE, Mortenson RL. Cryptogenic organizing pneumonitis: the North American experience. *Chest* 1992; 102:8-13.
6. Alasaly K, Muller N, Ostrow DN, Champion P, FitzGerald JM. Cryptogenic organizing pneumonia: A report of 25 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1995; 74:210-211.
7. Miyagawa Y, Nagata N, Shigematsu N. Clinicopathological study of migratory lung infiltrates. *Thorax* 1991; 46:233-238.
8. Cordier JF. Cryptogenic organizing pneumonitis. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Clin Chest Med* 1993; 14:677-692.

ORGANIZING PNEUMONIA AFTER RADIATION THERAPY FOR BREAST CANCER

ABSTRACT

We report a case of organizing pneumonia (OP) that developed after radiation therapy (RT) for breast cancer. A 54-year-old woman presented with malaise and fever within a month after the completion of RT for breast cancer. Chest radiographs and computed tomography (CT) demonstrated consolidation in the left upper lobe consistent with radiation pneumonia. The patient was given 60 mg/day IV cortisone for 15 days after which her complaints and consolidation in the left upper lobe disappeared. The daily dose of her corticosteroid was tapered down to 20 mg/day. Two weeks later, the patient again had fever and malaise. Chest X-ray and CT revealed bilateral pulmonary opacities located outside the irradiated fields, predominantly in the middle and lower lung zones. The patient's laboratory tests were normal except for her erythrocyte sedimentation rate, which was elevated. Bronchial lavage revealed moderate elevation of the total cell number with lymphocyte predominance. Open lung biopsy was performed and histopathological examination demonstrated findings consistent with OP. High dose (60 mg/day) prednisolone treatment resulted in rapid clinical and radiological improvement. When the prednisolone dose was gradually tapered down to 20 mg/day during follow-up, new pulmonary opacities developed in both lungs, as well as the recurrence of the patient's symptoms. Increased dose of prednisolone resulted in the rapid improvement of the clinical symptoms and radiological abnormalities. OP rarely presents after RT for breast and lung cancer. One should always consider OP in the clinical setting of a patient who has a history of RT completed 3-6 months prior to fever, multiple areas of consolidation, and ground glass opacities outside the RT field.

Key words: • bronchiolitis obliterans organizing pneumonia • radiation therapy • breast cancer

Diagn Interv Radiol 2006; 12:121-124

9. Kim SJ, Lee KS, Ryu YH, et al. Reversed halo sign on high resolution CT of cryptogenic organizing pneumonia: diagnostic implications. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 180:1251-1254.
10. Muller NL, Colby TV. Idiopathic interstitial pneumonias: high resolution CT and histologic findings. *Radiographics* 1997; 17:1016-1022.
11. Haddock JAA, Hansell DM. The radiology and terminology of cryptogenic organizing pneumonia. *Br J Radiol* 1992; 65:674-680.
12. Costabel U, Guzman J, Teschler H. Bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia: outcome. *Thorax* 1995; 50:59-64.
13. Cohen AJ, King TE, Downey GP. Rapidly progressive bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:1670-1675.
14. Takigawa N, Segawa Y, Saeki T, et al. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia syndrome in breast conserving therapy for early breast cancer: Radiation-induced lung toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48:751-755.
15. Roberts CM, Foulcher E, Zaunders JJ, et al. Radiation pneumonitis: A possible lymphocyte-mediated hypersensitivity reaction. *Ann Intern Med* 1993; 118:696-700.
16. Nambu A, Araki T, Ozawa K, et al. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia after tangential beam irradiation to the breast: Discrimination from radiation pneumonitis. *Radiat Med* 2002; 20:151-154.
17. Van Haecke P, Vansteenkiste J, Paridaens R, et al. Chronic lymphocytic alveolitis with migrating pulmonary infiltrates after localized chest wall irradiation. *Acta Clin Belg* 1988; 53:39-43.
18. Kaufmann J, Komorowski R. Bronchiolitis obliterans: A new clinical-pathologic complication of irradiation pneumonitis. *Chest* 1990; 97:1243-1244.
19. Crestani B, Valeyre D, Roden S, et al. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia syndrome primed by radiation therapy to the breast. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:1929-1935.