


# Pulmonale Infiltrate nach Radiotherapie eines Mammakarzinoms

Dagmar Pablé<sup>a</sup>, Markus Vogt<sup>a</sup>, Peter Dür<sup>a</sup>, Konrad Ernst Bloch<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Medizinische Klinik, Zuger Kantonsspital, <sup>b</sup> Pneumologie, Departement für Innere Medizin, Universitätsspital Zürich

## Fallbeschreibung

Eine 46jährige Patientin beklagte seit 4 Wochen einen trockenen Reizhusten, atemabhängige Thoraxschmerzen, Anstrengungsdyspnoe, subfebrile Temperaturen, Müdigkeit und eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes mit Gewichtsverlust von 3 kg innerhalb der letzten 3 Wochen. Trotz antibiotischer Behandlung mit Azithromycin (Zithromax<sup>®</sup>) waren die Symptome progredient. Die radiologische Kontrolle des Thorax wies beidseitige, rechtsbetonte pulmonale Infiltrate auf (Abb. 1 )<sup>1</sup>, weshalb zur weiteren Abklärung die Hospitalisation erfolgte. Die persönliche Anamnese ergab, dass vor 8 Monaten ein invasives lobuläres Mammakarzinom rechts, pT1c, pNO (0/7), MO, G2, RO,

mittels Tumorektomie, Axillastaging und Sentinel-Lymphonodektomie behandelt worden war. Anschliessend war eine Radiotherapie mit 54 Gy mit Aufsättigung im Tumorbereich bis 60 Gy während 2 Monaten durchgeführt worden. Ausserdem wurde eine hormonelle Behandlung mit Tamoxifen (Nolvadex<sup>®</sup>) 20 mg/d und Gosere-linacetat (Zoladex<sup>®</sup>) 3,6 mg s.c. alle 3 Monate eingeleitet. Das präoperative Staging und die Verlaufskontrollen hatten keine Hinweise für eine Metastasierung gezeigt.

Bei Eintritt präsentierte sich die Patientin in reduziertem Allgemeinzustand mit einem Gewicht von 50,5 kg bei einer Grösse von 171 cm. Die axilläre Temperatur betrug 37,6 °C, der Puls 109/Min. und der Blutdruck 134/81 mmHg. Zudem bestand eine Tachypnoe von 20/Min., ein abgeschwächter Klopfeschall, ein verschärftes Atemgeräusch rechts basal mit positiver Bronchophonie und in diesem Bereich ein reduzierter Stimmfremitus. Die Mamma rechts zeigte unauffällige Narbenverhältnisse. Das Eintrittslabor wies eine normochrome, normozytäre Anämie mit einem Hb von 104 g/L (120–160 g/L), eine Leukozytose von 11,0 G/L (4,0–10,0 G/L) mit Neutrophilie von 9,57 G/L (2,0–7,0 G/L) und ein deutlich erhöhtes CRP mit 215 mg/L (<10 mg/L) auf. Im Gram-Ausstrich des Sputums waren keine Erreger nachweisbar. Das Legionellen-Antigen im Urin war negativ. Die Computertomographie des Thorax zeigte grössere, fleckige Konsolidationen im rechten Unter- und Mittellappen sowie im apikalen Segment des linken Unterlappens. Ausserdem bestand ein mässiger Pleuraerguss rechts. Für Lungenembolien oder metastatische Läsionen lagen keine Anhaltspunkte vor. Es wurde eine antibiotische Therapie mit Amoxicillin/Clavulansäure (Augmentin<sup>®</sup>) parenteral eingeleitet. Wegen fehlender Entfieberung unter dieser Therapie und Zunahme der Infiltrate rechts wurde die antibiotische Therapie mit Clarithromycin (Klacid<sup>®</sup>) peroral unter Erhöhung der Dosis von Amoxicillin/Clavulansäure (Augmentin<sup>®</sup>) auf 3 × 2,2 g i.v. täglich ausgebaut. Darunter zeigte sich aber weiterhin ein protrahierter klinischer Verlauf, weshalb der Wechsel auf Ciprofloxacin (Ciproxin<sup>®</sup>) und Clindamycin (Dalacin<sup>®</sup>) erfolgte. Wegen anhaltend erhöhter Entzündungsparameter wurde die Computertomographie des Thorax wiederholt. Die Befunde ergaben den Verdacht auf ein Pleuraempyem rechts und eine Progredienz der



**Abbildung 1.** Eintrittsthoraxbild p.a. stehend mit beidseitigen, rechtsbetonten azinären Infiltraten und mässigem pleuralem Erguss rechts.

rechtsseitigen Infiltrate. Deshalb erfolgte gleichentags die Verlegung in die chirurgische Klinik zur thorakoskopischen Frühdekortikation. Intraoperativ zeigte sich ein abgekapselter Interlobärerguss von ca. 1 Liter, ein vollständig kollabierter, mit einer dünnen Schwarte überzogener Mittellappen und gallertige Schwarten an der gesamten Pleura parietalis. Die Kultur des Pleuraergusses blieb steril. Im Verlauf waren die CRP-Werte unter Weiterführung der antibiotischen Therapie deutlich regredient; die Patientin konnte 2 Wochen später einen Rehabilitationsaufenthalt antreten. Die antibiotische Therapie mit Ciprofloxacin (Ciproxin®) und Clindamycin (Dalacin®) wurde nach insgesamt 4 Wochen gestoppt. Eine Woche später beklagte die Patientin erneut einen trockenen Husten, Dyspnoe und eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes. Eine radiologische Verlaufskontrolle ergab regrediente pneumonische Infiltrate rechts bei deutlich progredienten Infiltraten links. Bei erneut angestiegenen Entzündungsparametern wurde die antibiotische Therapie mit Ciprofloxacin (Ciproxin®)/Clindamycin (Dalacin®) wieder aufgenommen. Wegen fehlender klinischer und radiologischer Besserung und anhaltend erhöhten Entzündungsparametern wurde die Indikation zur Bronchoskopie gestellt.



**Abbildung 2.** Geringfügige Residuen beidseits nach Zwöchiger Therapie mit 50 mg Prednison täglich.

Die Untersuchung, welche wegen vorübergehender Abwesenheit des Zuger Pneumologen im Universitätsspital Zürich durchgeführt wurde, zeigte ein normales Bronchialsystem mit entzündlichen Schleimhautveränderungen und Auflagerungen von gelblichem Sekret. In der bronchoalveolären Lavage betrug die Zellzahl 700/µl mit 14% neutrophilen Granulozyten, 24% Eosinophilen, 14% Makrophagen und 46% Lymphozyten. Die transbronchialen Lungenbiopsien zeigten Bindegewebszapfen in den Alveolen und wenige intraalveoläre Schaumzellaggregate. Es waren weder Tumorzellen noch Granulome oder Mikroorganismen nachweisbar. Lungenfunktionell zeigte sich eine mittelschwere Restriktion mit schwer eingeschränkter Diffusionskapazität: Vitalkapazität 2,07 L (58% des Sollwertes), FEV<sub>1</sub> 1,85 L (61% des Sollwertes), CO-Diffusionskapazität 2,7 mmol/kPa × Min. (30% des Sollwertes). Das 7 Monate nach Bestrahlung eines Mammakarzinoms aufgetretene Krankheitsbild mit wechselnden Lungeninfiltraten ohne Nachweis einer Infektion und ohne Exposition gegenüber pulmonal toxischen Medikamenten wurde als eine «Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonia» (BOOP) nach Radiotherapie interpretiert. Es wurde eine Therapie mit Prednison (Prednison®) 50 mg täglich eingeleitet, worunter sich innerhalb von 2 Wochen eine Normalisierung der Lungenfunktion, der erhöhten Entzündungsparameter und eine Regredienz der Lungeninfiltrate zeigte (Abb. 2 ). Im weiteren Verlauf konnten die peroralen Steroide über 7 Monate sukzessive ausgeschlichen werden ohne lungenfunktionelle, labormässige oder radiologische Hinweise für eine residuelle Aktivität oder ein Rezidiv der organisierenden Pneumonie.

## Diagnose

1. Bronchiolitis obliterans mit organisierender Pneumonie (BOOP) nach Radiotherapie der Mamma rechts vor 7 Monaten
  - St. n. Pleuradekortikation bei Verdacht auf Pleuraempyem.
2. St. n. Mammakarzinom rechts pT1c, pN0, M0, G2, RO
  - St. n. Tumorektomie Juni 02;
  - St. n. Radiotherapie der Mamma rechts mit 30 × 1,8 Gy Juli bis September 02.

## Kommentar

Die Bronchiolitis obliterans mit organisierender Pneumonie (BOOP) wurde 1985 von Epler et al. beschrieben [1]. Sie entspricht einem histopathologischen Prozess in den distalen Atemwegen (Bronchiolen, Ductuli alveolares und Alveolen) mit Ausbildung von Granulationsgewebzapfen – in Kombination mit einer chronischen Entzündung der umgebenden Alveolen mit Makropha-

gen und reaktiven Typ-II-Zellen. Diese organisierende Pneumonie ist eine nicht spezifische Entzündung, die zu den klinischen und radiologischen Manifestationen einer BOOP führt. Eine idiopathische (auch kryptogene, organisierende Pneumonie genannt) und eine sekundäre BOOP (nach infektiöser Pneumonie, medikamentös induziert oder assoziiert mit verschiedenen systemischen Erkrankungen) werden unterschieden.

Ein Syndrom, das der idiopathischen organisierenden Pneumonie sehr ähnlich ist, wurde in den letzten Jahren wiederholt bei Patientinnen mit Mammakarzinom und nachfolgender adjuvanter Radiotherapie beschrieben. Die Ursache des Syndroms ist nicht klar, jedoch wird vermutet, dass die Mammabestrahlung den Weg für die Entwicklung der BOOP im darunter liegenden Lungenparenchym bereitet [2]. Gemäss Takigawa et al. entwickeln 2,5% (4 von 157 Patientinnen) ein BOOP-Syndrom nach postoperativer Radiotherapie eines Mammakarzinoms [3]. Das mittlere Intervall zwischen Beendigung der Radiotherapie und Symptombeginn beträgt 14 Wochen [4]. Im Unterschied zur typischen Strahlenpneumonitis, welche nach direkter Bestrahlung auftritt und sich meist mit Dyspnoe präsentiert, zeigen Patienten mit einer Radiotherapie-induzierten BOOP nach tangentialer Bestrahlung der Mamma Fieber, nicht produktiven Husten, milde Anstrengungsdyspnoe, Müdigkeit und Gewichtsverlust. Das typische radiologische Muster besteht in fleckförmigen alveolären Infiltraten, zum Teil mit Luftbronchogrammen, allenfalls mit Pleuraerguss. Sie treten initial auf der Seite der bestrahlten Mamma auf, um sich dann auf die kontralaterale Seite auszudehnen [4]. Lungenfunktionell zeigt sich eine leichte restriktive Ventilationsstörung und meist eine Reduktion der

CO-Diffusionskapazität. Die Blutsenkungsreaktion und das CRP sind erhöht, und es besteht eine moderate Leukozytose mit Neutrophilie. Die bronchoalveoläre Lavage zeigt typischerweise ein gemischtzelliges Bild mit erhöhten Lymphozyten (bis 40%), Neutrophilen (>5%), Eosinophilen (>5%) und vereinzelt Mastzellen. Zur endgültigen Diagnosestellung werden Lungenbiopsien benötigt, die entweder thorakoskopisch oder transbronchial in radiologisch pathologischen Arealen gewonnen werden. Sie dienen vor allem dem Ausschluss anderer Pathologien (Tumorinfiltrationen, Infektionen). Die Therapie des BOOP-Syndroms besteht in der Gabe von Kortikosteroiden, worunter sich eine bemerkenswert rasche Verbesserung der klinischen Symptomatik innerhalb 1 Woche und der pulmonalen Infiltrate innerhalb 2 Wochen zeigt [4]. Als Initialdosis wird 0,75 mg/kg/Körpergewicht Prednison pro Tag peroral empfohlen. Nach 2 bis 4 Wochen wird die Dosis sukzessive reduziert [5]. Die erforderliche Therapiedauer beträgt mehrere Monate [4]. Rezidive sind häufig; sie treten in bis zu 67% der Fälle auf und sind charakterisiert durch Fieber und neue pulmonale Infiltrate in vorher nicht betroffenen Lungenanteilen [6]. Sie treten meist innert 1 bis 6 Wochen nach Sistieren der Kortikosteroidtherapie auf und erfordern eine Wiederaufnahme der Medikation. Zusammenfassend ist die BOOP eine seltene Form einer Radiotherapie-assoziierten entzündlich-infiltrativen Lungenerkrankung, die mehrere Wochen nach Bestrahlung eines Mammakarzinoms auftreten kann. Differentialdiagnostisch muss insbesondere eine infektiöse Ursache ausgeschlossen werden. Eine Behandlung mit Prednison führt meist zur raschen klinischen und radiologischen Besserung.

#### Literatur

- 1 Epler GR, Colby TV, McLoud TC, Carrington CB, Gaensler EA. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *N Engl J Med* 1985;312:152-8.
- 2 Majori M, Poletti V, Curti A, Corradi M, Falcone F, Pesci A. Bronchoalveolar lavage in bronchiolitis obliterans organizing pneumonia primed by radiation therapy to the breast. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:239-44.
- 3 Takigawa N, Segawa Y, Saeki T, Kataoka M, Ida M, Kishino D, Fajiwara K, Ohsumi S, Eguchi K, Takashi S. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia syndrome in breast-conserving therapy for early breast cancer: radiation-induced lung toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:751-5.

- 4 Crestani B, Valeyre D, Roden S, Wallaert B, Dalphin JC, Cordier JF. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia syndrome primed by radiation therapy to the breast. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1929-35.
- 5 Cordier JF. Update on cryptogenic organising pneumonia (idiopathic bronchiolitis obliterans organising pneumonia). *Swiss Med Wkly* 2002;132:588-91.
- 6 Radiation-induced bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *PCCU Lesson 10*, Vol. 17.
- 7 Cordier JF. Organizing pneumonia. *Thorax* 2000;55:318-28.

Korrespondenz:  
Prof. Dr. med. Markus Vogt  
Medizinische Klinik  
Zuger Kantonsspital  
CH-6300 Zug  
[markus.vogt@zugerkantons-  
spital.ch](mailto:markus.vogt@zugerkantons-<br/>spital.ch)