Breast Implants Associated

Anaplastic Large Cell Lymphoma (BIA-ALCL)

NCCN USA vypracovalo v rámci doporučení pro non-Hodgkin T-buněčné lymfomy také doporučení pro BIA-ALCL. Tento standard vznikl jako konsenzus onkologů, radiologů, hematologů a plastických chirurgů.

NCCN je aliance 27 národních center pro léčbu karcinomů v USA, které každoročně upgradují a publikují doporučení pro prevenci, diagnostiku a management malignit. Guidelines se užívají celosvětově a odhaduje se, že se jimi řídí léčba cca 97 % všech pacientů s malignitou.

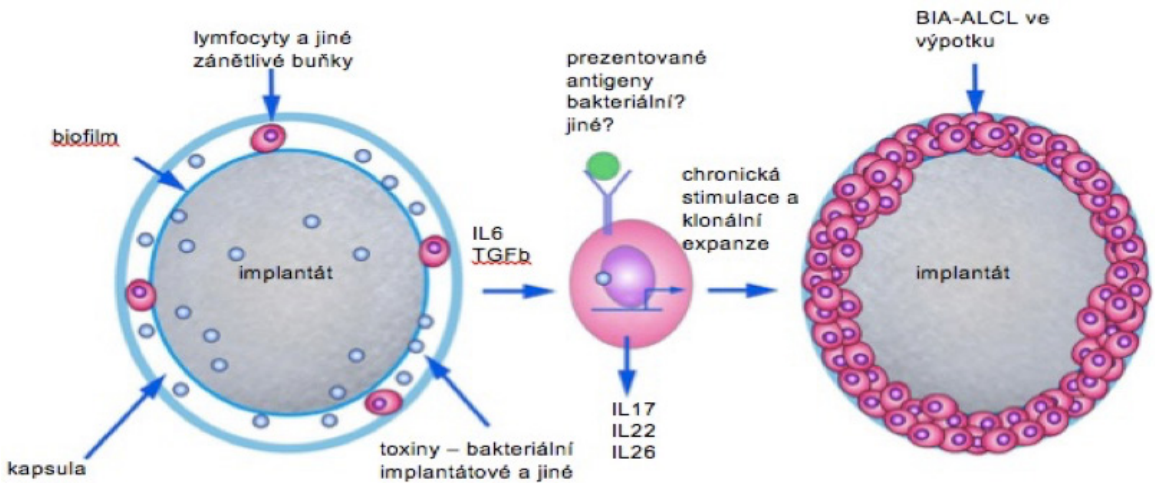
Úvodní informace

- V roce 2011 vydalo FDA USA varovné prohlášení, že u žen s prsními implantáty je malé, ale zvýšené riziko vzniku ALCL. Varování bylo založeno na základě kazuistiky popsané Keechem a Creechem v roce 1997 a dalších kazuistik výskytu specifického T-lymfomu u žen s implantáty za posledních 18 let.
- V roce 2011 Carthy poprvé popsal úmrtí z důvodu BIA-ALCL.
- V roce 2016 WHO začlenilo BIA-ALCL jako předběžnou novou entitu v klasifikaci lymfomů.
- V roce 2016 NCCN vypracovalo poprvé guidelines pro diagnostiku a léčbu BIA-ALCL.
- Většina případů BIA-ALCL je spojena s užitím texturovaných implantátů – zatím nebyl prokázán žádný případ u pacientů pouze s hladkým implantátem.
- Do období 1997–2019 bylo diagnostikováno cca 650 případů z 33 zemí světa a odhaduje se, že na světě je cca 11–30 milionů pacientů s implantáty.
- Stadia onemocnění doposud podle studií: IA (35–70 %), IB (3–11 %), IC (8–13 %), IIA (8–25 %), IIB (3–5 %), III (3–9 %), IV (1–2 %).

Příčiny vzniku BIA-ALCL

Nejsou jednoznačně potvrzeny, současné údaje vedou k suspekci:

1. Texturovaný povrch (zejména povrch Biocell Allergan)
2. Volné silikonové partikuly (zejména povrch Biocell Allergan)
3. Biofilm (subklinické mikrobiální osídlení implantátů)
4. Genetická predispozice



Obr.: Možná patogeneze vzniku BIA-ALCL.

Klinické projevy

- Nejčastěji kolekce tekutiny kolem implantátu v průměru 7–10 let po implantaci (ale i dříve a později:1–28 let). Tekutina je vlastně výpotek z rozpadlých nekrotických lymfocytů s velkou příměsí bílkovin.
- Kapsulární masa se vyskytuje u 8–24 % pacientů.
- Lymfadenopatie se vyskytuje u cca 4–12 % pacientů.
- Další symptomy (méně než 5 % výskytu): bolesti, kožní zarudnutí, kapsulární kontraktura, ulcerace.
- Celkové projevy: pocení, hubnutí, zvýšená teplota, únava.

Suspektní pacienti

- Všichni pacienti s větším výpotkem kolem implantátů (lze předpokládat možnost vzniku ALCL již 6 měsíců po implantaci). Kolem každého implantátu může být malá kolekce tekutiny (5–10 ml), proto pacienti s minimální kolekcí tekutiny bez dalších příznaků nevyžadují biopsii nebo další vyšetřování.
- Všichni pacienti s kapsulární masou (tumor vyrůstající z kapsuly).

Informace pro pacienty

- BIA-ALCL není nádor prsní žlázy, ale imunitního systému – lymfom.
- Může se vyskytnout v prsu i bez implantátů (extrémně vzácné – 27 popsaných případů).
- ALCL se může vyskytnout i u jiných implantátů než prsních, například ortopedických, zubních, kardiochirurgických apod.
- Část pacientů s BIA-ALCL měla již v anamnéze lymfom a část byla po léčbě karcinomu prsu (rekonstrukce po ablaci).
- Riziko vzniku BIA-ALCL je v průběhu života u žen s texturovaným implantátem cca 1 : 3 800 – 1 : 30 000.
- Absolutní riziko vzniku je 1/500 tisíc – 1/3 milionu za rok.
- Riziko úmrtí na BIA-ALCL je u žen s oboustrannou augmentací 2krát menší než při vypití půl litru vína, při lyžování jeden den v USA, nebo při pobytu na dva dny v New Yorku (riziko úmrtí 1/1 milionu, tzv. micromort, je pro BIA-ALCL 0,4).
- Nádor bývá dobře léčitelný, většinou stačí chirurgické odstranění kapsuly a implantátu.
- Riziko úmrtí je velmi malé a vždy při nezjištěném, neléčeném nebo špatně léčeném, a proto pokročilém nádoru.

Diagnostika při suspekci na BIA-ALCL

1. Klinické vyšetření a anamnéza.
2. Identifikace implantátů, pokud lze (implantátový pas, dokumentace).
3. Ultrazvukové vyšetření výpotku, kapsulární masy, prsní žlázy a regionálních uzlin (UZ je v případě BIA-ALCL podobně senzitivní jako MRI nebo CT, proto se tato vyšetření doporučují pouze v případě neprůkazného vyšetření UZ).
4. Fine-needle aspirace výpotku pod kontrolou UZ alespoň 50 ml, odeslat ve zkumavce bez přísady, rychlý transport do 2 hodin.
5. V případě tumorózní masy vhodná chirurgická nebo core-cut biopsie pod UZ.
6. Patologicko-anatomické vyšetření:
   a. cytologie, histologie
   b. molekulárně-genetické vyšetření
   c. imunohistochemie
   d. průtoková cytometrie
   i. screening zahrnující základní T-buněčné znaky (CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8) a specifický znak CD30 (typicky je silně pozitivní, není to ale specifický marker, může být i u zánětu)
   ii. při suspektním screeningu doplnění kompletního panelu na T-lymfomy
   iii. vyšetření ALK (typická je negativita, ale také není specifická)
7. Mikrobiologické vyšetření výpotku a kapsuly (aerobní, anaerobní).

MKN 10 číselná diagnóza

Suspektní pacient:
N64.9 Onemocnění prsu NS

Potvrzená diagnóza:
C84 Lymfom ze zralých T/NK-buněk
.7 Anaplastický lymfom z velkých buněk ALK-negativní

Nález negativní na BIA-ALCL

Standardní plasticko-chirurgický postup podle výsledků a léčba benigního výpotku nebo kapsuly (infekce, kapsulární kontraktura...).

Nález pozitivní na BIA-ALCL

1. Konzilium – plastický chirurg, mammolog, onkolog, hematoonkolog...
2. Všeobecný staging tumorů – UZ břišní dutiny, RTG hrudníku...
3. Vyšetření druhého prsu (cca u 2–4 % pacientů je lymfom oboustranně).
4. Zvážit PET CT vyšetření – T-lymfomy mají často extranodální postižení a CT je méně spolehlivé (ve spolupráci s onkologem).
5. Komplexní interní vyšetření před zahájením léčby (ve spolupráci s onkologem podle typu eventuálně plánované chemoterapie).
6. Specifické krevní testy u podezření na lymfom: KO + DIFF, LDH, B2M, průtoková cytometrie (FASC) periferní krve, ELFO bílkovin séra.

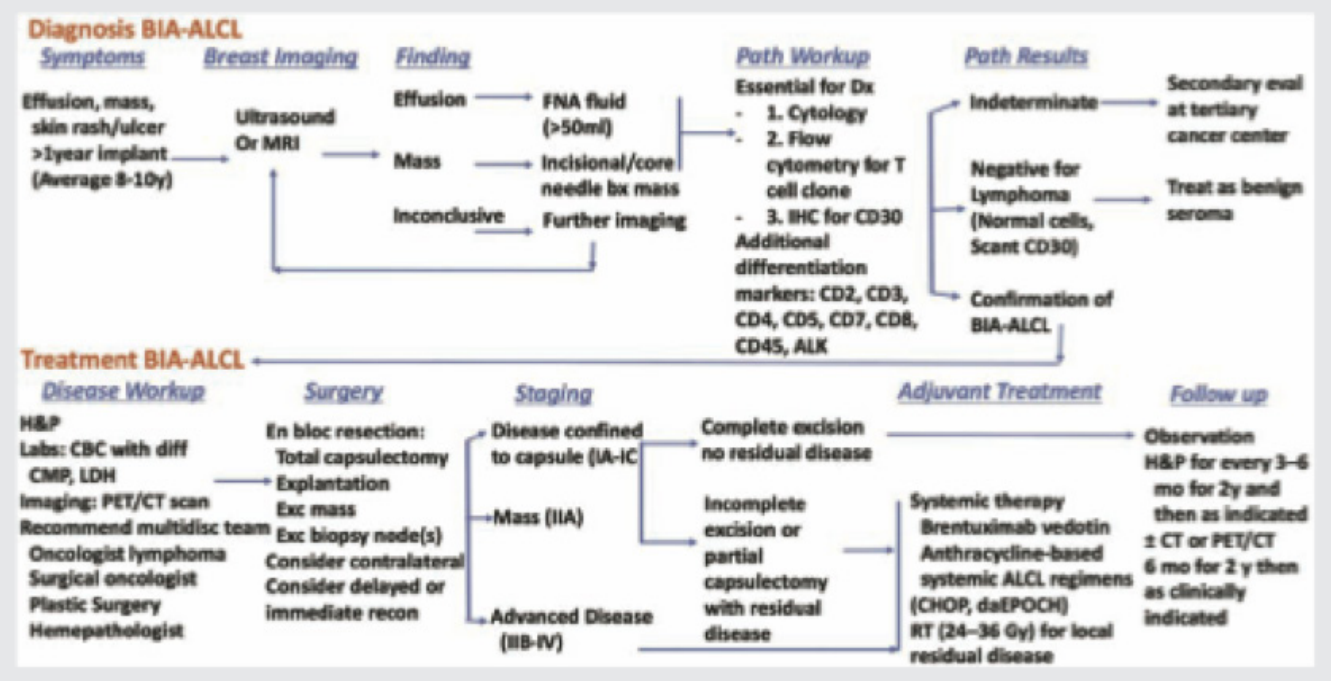
Terapie potvrzeného BIA-ALCL

- Veškeré úsilí musí být vedeno ke kompletní chirurgické resekci tumoru – kompletní excize je spojena s výborným dlouhodobým disease-free přežíváním.
- Při kompletní excizi je riziko recidivy 0 % u T1–T3 a 14,3 % u T4.
- Chirurgické odstranění kompletní kapsuly s výpotkem (pokud možno bez porušení úplnosti kapsuly). U pacientů s kompletní kapsulektomií je pětileté přežívání 98,8 %, u pacientů s nekompletní kapsulektomií 57,2 %.
- Kompletní odstranění přítomných kapsulárních nebo jiných tumorózních mas.
- Odstranění postižených uzlin (pětileté přežívání u pacientů s pozitivními uzlinami je 75 %, bez pozitivních uzlin je 97,9 %).
- Lze zvážit druhostrannou kompletní kapsulektomii s odstraněním implantátu (cca u 2–4 % pacientů je lymfom oboustranně).
  - Současná data poukazují na to, že chirurgické odstranění tumorů u případů pouze s kapsulárním postižením je dostačující.
  - V současnosti není prokázán benefit radikální mastektomie, sentinelové uzliny nebo axilární disekce.
- V případě pozitivních uzlin zvážit kompletní exenteraci a/nebo radioterapii ve spolupráci s onkologem.
- V případě nemožné nebo obtížné lokální radikální chirurgické terapie vhodná radioterapie ve spolupráci s onkologem (24-36Gy):
  - prorůstání do hrudní stěny
  - u pozitivních okrajů
  - u lokálního rezidua
- U diseminované formy je vhodná chemoterapie ve spolupráci s onkologem (brentuximab vedotin v kombinaci s anthracyclinovou chemoterapií).

Sledování po léčbě

- Klinické co 3–6 měsíců, 2 roky, dále podle nálezu.
- CT nebo PET-CT co 6 měsíců, 2 roky, dále podle nálezu.

BIA-ALCL algoritmus podle NCCN 201



Tab.: BIA-ALCL algoritmus podle NCCN 2019.

TNM

T1 – výpotek nebo postižení pouze vnitřní vrstvy kapsuly
T2 – časná infiltrace kapsuly
T3 – tumorózní buňky infiltrují celou kapsulu
T4 – lymfom prorůstá přes kapsulu do okolních tkání

N0 – bez infiltrace uzlin
N1 – pouze jedna regionální uzlina
N2 – vícečetné regionální uzliny

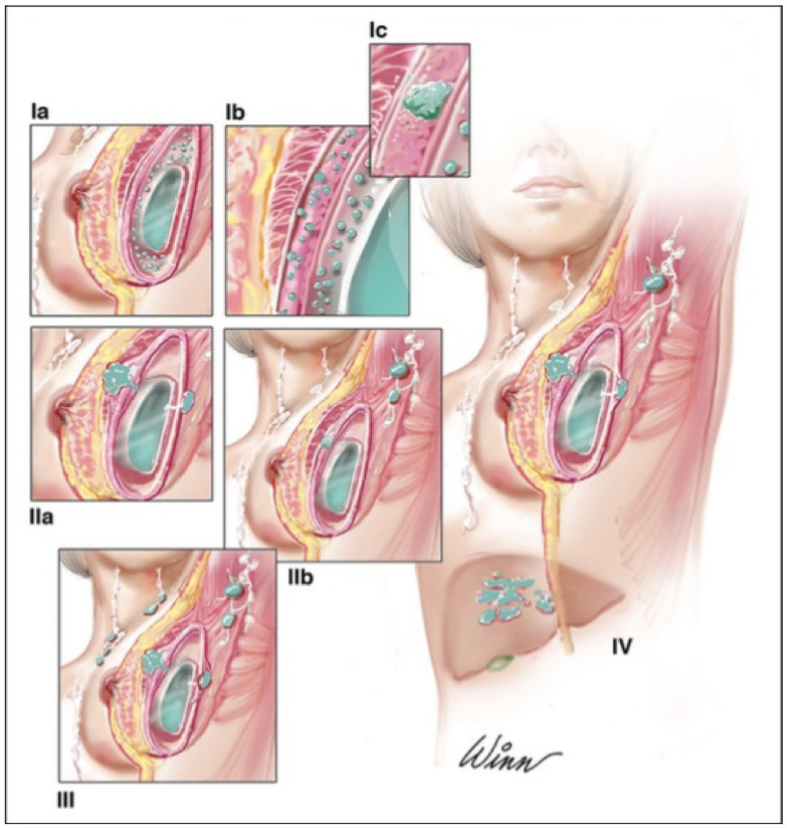
M0 – bez vzdálených metastáz
M1 – šíření do jiných orgánů, vzdálená místa, jiné než regionální uzliny

Staging

IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0
IC	T3	N0	M0
IIA	T4	N0	M0
IIB	T1-3	N1	M0
III	T4	N1-2	M0
IV	T1-4	N0-2	M1

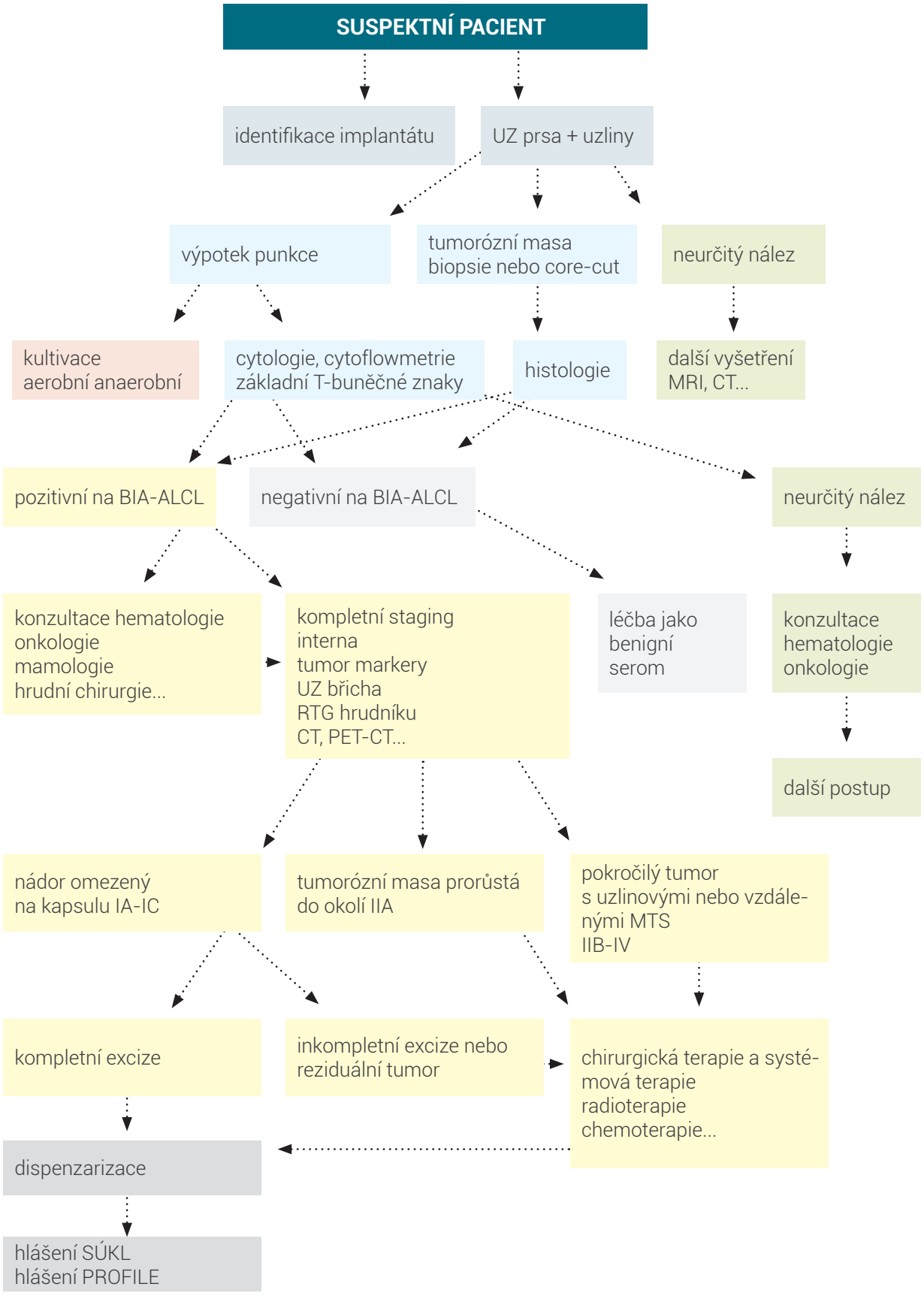
TNM classification		TNM stage	
T: Tumor extent		IA	T1 N0 M0
T1	Confined to effusion or a layer on luminal side of capsule	IB	T2 N0 M0
T2	Early capsule infiltration	IC	T3 N0 M0
T3	Cell aggregates or sheets infiltrating the capsule	IIA	T4 N0 M0
T4	Lymphoma infiltrates beyond the capsule	IIB	T1-3 N1 M0
N: Lymph node		III	T4 N1-2 M0
N0	No lymph node involvement	IV	Tany Nany M1
N1	One regional lymph node (+)		
N2	Multiple regional lymph nodes (+)		
M: Metastasis			
M0	No distant spread		
M1	Spread to other organs/distant sites		

Tab.: BIA-ALCL algoritmus podle NCCN 2019.



Obr.: Stadia nemoci podle NCCN 2019.

BIA-ALCL algoritmus podle NCCN 201



Hlášení BIA-ALCL

1. SÚKL ČR http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.
2. BIA-ALCL PROFILE REGISTRY (Patient Registry and Outcomes for Breast Implants and ALCL Etiology and Epidemiology) The American Society of Plastic Surgeons www.thepsf.org/PROFILE.

Literatura

- Breast implants and Anaplastic Large Cell Lymphoma (ALCL).
- Carty MJ, Pribaz JJ, Antin JH, et al. A patient death attributable to implant-related primary anaplastic large cell lymphoma of the breast. Plast Reconstr Surg. 2011;128:112e–8e.
- Clemens MW, Horwiths SM. NCCN Consensus Guidelines for the Diagnosis and Management of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma. Aesth. Surg J, 2017, Vol 37(3) 285–289 http://doi.org/10.1097/01.prs.0000481103.45976.b1.
- Clemens MW, Jacobsen ED, Horwitz SM. 2019 NCCN consensus guidelins on the diagnosis and treatment of breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma (BIA-ALCL) Aesthetic Surgery Journal 2019; 39(S1): S3-S13.
- Clemens MW, Miranda RN. Coming of age. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma after 18 years of investigation. Clin Plast Surg. 2015 Oct; 42(4):605-13. doi: 10.1016/j.cps.2015.06.006. Epub 2015 Aug 11.
- Clemens, M. W., Medeiros, L. J., Butler, C. E., Hunt, K. K., Fanale, M. A., Horwitz, S., et al. Complete Surgical Excision Is Essential for the Management of Patients With Breast Implant-Associated Anaplastic Large-Cell Lymphoma. Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology, 2016, 34(2), 160–168. http://doi.org/10.1200/JCO.2015.63.3412.
- FDA. Anaplastic Large Cell Lymphoma (ALCL) in Women with Breast Implants: Preliminary FDA Findings and Analyses. http://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/ ImplantsandProsthetics/ BreastImplants/ (2011).
- Ferrurino-Schmidt MC, Medeirol LJ, Liu H, Clemens MW, Hunt KK, Laurent C, Lofts J, Amin MB, MingChai S, Morine A, Di Napoli A, Dogan A, Parkash V, Bhagat G, Tritz D, Quesada AE, Pina-Oviedo S, H Q, Garcia Gomez FJ, Joche Borrero J, Horna P, Thakral B, Harbaitz M, Hughes RC, Yang LJ, Fromm JR, Wu D, Zhang D, Sohani AR, Hunt J, Fadlamani IU, Morgan EA, Ferry JA, Szigeti KH, Miranda RH. Clinicopathologic Features and Prognostic Impact of Lymph Node Involvemnen in Patients With Breast Implant-associated Anaplastic Large Cell Lympohma. Am J Surg Pathol. 2018 Mar;42(3): 293-305. doi: 10.1097/PAS.0000000000000985.
- Fitzal F, Turner SD, Kenner L. Is breast implant –associated anaplastic large cell lymphoma a hazard of breast implant surgery:. Open Biology 9, 190006, http://dx.doi.org/10.1098/rsob.190006.
- Frequently Asked Questions (FAQ): A Guide to Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma. http://plasticsurgery.ca/wp-content-csps/uploads/2016/05/ALCL_MDACC_FAQ_2015_1103.pdf. online zdroj: accessed 26.12.2018
  https://www.gov.uk/guidance/breast-implants-and-anaplastic-large-cell-lymphoma-alcl. online zdroj: accessed 26.12.2018.
- ISAPS News Vol 12, No 2. Official newsletter of the International Society of Aesthetic Plastic Surgery https://www.isaps.org/wp-content/uploads/2018/06/ISAPS.News_No12.2.pdf online zdroj: accessed 26.12.2018.
- ISAPS patient information on textured allergan breast implants 23 december 2018 – for immediate release. http://www.yokohama-bay.or.jp/recommend/patient-information-on-textured-allergan-breast-implants -23-december-2018-for-immediate-release/ online zdroj: accessed 26.12.2018.
- Keech JA Jr, Creech BJ. Anaplastic T-cell lymphoma in proxi- mity to a saline-filled breast implant. Plast Reconstr Surg. 1997;100:554–5.
- Medical Device Reports of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma https://www.fda.gov/ MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/ImplantsandProsthetics/BreastImplants/ucm481899.htm online zdroj: accessed 26.12.2018.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - T-Cell Lymphomas, Version 2.2019 – December 16. 2018.
- Quesada AE, Medeiros LJ, Clemens MW, Ferrufino-Schmidt MC, Miranda RN. Breast implant-associtated anaplastic large cell lymphoma: a review. Modern pathology. https://doi.org/10.1038/s41379-018-0134-3.
- Ye X, Shokrollahi K, Rozen WM, Conyers R, Wright P, Kenner L, Turner S, Whitaker IS. Anaplastic large cell lymphoma (ALSL) and breast implants: Breaking down the evidence. Mutation Research, 2014; 762:123-132.