

# Anaplastisk storcellet lymfom associeret til brystimplantater

Reem Dina Jarjis & Steen Henrik Matzen

## STATUSARTIKEL

Plastikkirurgisk og  
Brystkirurgisk Afdeling,  
Roskilde Sygehus

Ugeskr Læger  
2015;177:V07150625

Brystimplantatassocieret (BIA) anaplastisk storcellet lymfom (ALCL) er en usædvanlig og sjælden form for kræftsygdom, der kan udvikle sig i den fibrøse bindevævskapsel, der danner sig rundt om et brystimplantat [1]. Tilstanden blev første gang beskrevet i 1997 [2], men først i de senere år er der set en øget rapportering i litteraturen af udvikling af BIA-ALCL. Denne øgede rapportering er sket på trods af en sporadisk forekomst og vage kliniske symptomer kombineret med en lav incidens af BIA-ALCL [3]. Der er enighed om, at der er en positiv association mellem brystimplantater og udvikling af ALCL, men ætologi og risikofaktorer er fortsat uafklarede [4]. Der er foreløbig kun rapporteret om ca. 180 tilfælde af BIA-ALCL på verdensplan, og sammenholdt med, at der alene i USA indopereres mere end 300.000 brystimplantater om året, er der tale om en særdeles lav incidens. De rapporterede tilfælde af BIA-ALCL er enten identificeret ved gennemgang af tilgængelig litteratur, ved indrapportering fra klinikere til de pågældende landes offentlige sundhedsinstanser eller ved rapportering på anden vis [4, 5]. Lymfomet forekommer i den bindevævskapsel, der dannes rundt om et brystimplantat, men den nærmere årsagssammenhæng er ikke fuldt afklaret.

Patienter med BIA-ALCL har ofte uspecifikke symptomer, som kan opfattes som almindelige implantatrelaterede komplikationer, såsom infektion med seromdannelse. Der er derfor risiko for, at en mangelfuld opmærksomhed på sygdommen kan resultere i forsinket diagnose og behandling. Vi har derfor fundet det relevant at præsentere en gennemgang af litteraturen på området og formidle anbefalinger for udredning, behandling og opfølgning af denne sjældne kliniske entitet.

## MORFOLOGI OG CYTOLOGI

ALCL er et CD30+ -lymfom, som kan opstå som følge af en abnorm aktivering og proliferation af T-lymfocytter [6]. ALCL er karakteristisk opdelt i to typer: kutan eller systemisk [7]. Rearrangement af anaplastisk lymfomkinese-genet (*ALK*) klassificerer yderligere ALCL i under typer og er afgørende for prognosen. BIA-ALCL har morfologi og cytologi, som svarer til ALK-negativ systemisk ALCL. Men mens ALK-negativ systemisk ALCL sædvanligvis har en dårlig prognose, har ALK-negativ BIA-ALCL typisk en langt bedre prognose [8]. Næsten alle kendte tilfælde af BIA-ALCL har været ALK-negative [9].

## KLINISK PRÆSENTATION

BIA-ALCL er lokaliseret i den fibrøse bindevævskapsel, der omgiver implantatet. Det er således ikke en sygdom i brystets parenkym. Det er beskrevet for alle typer af implantater (silikone, saltvand, glatte og teksturerede) og efter både kosmetiske brystaugmentationer og brystrekonstruktive indgreb. Patienterne har forskellige symptomer, og der er forskellige kliniske fund. Sent indsættende (> 6 måneder postoperativt) unilateral brystforstørrelse med serom og periprostetisk væskeansamling er det hyppigste symptom, og kun i få tilfælde ses lymfomet som en palpabel fast masse i brystet eller aksillær lymfadenopati. Der er beskrevet positivt resultat af cytologisk undersøgelse af seromvæsken i ca. 60% af tilfældene [10]. Andre uspecifikke symptomer er unilateral brystømhed, rødme eller kapselkrumpling [10].

## DISKUSSION

Da man blev opmærksom på en mulig sammenhæng mellem ALCL og brystimplantater, blev der udført et dansk populationsbaseret kohortestudie med 19.885 patienter, der i perioden 1973-2010 havde fået indopereret ét eller to brystimplantater af enten rekonstruktiv eller kosmetisk grund. Der blev ikke fundet nogen tilfælde af BIA-ALCL [11]. Efterfølgende er der rapporteret om tre danske tilfælde, hvoraf det seneste forekom i april 2015 [12].

Teksturerede implantater er forbundet med flere tilfælde af ALCL end glatte implantater [4] (**Figur 1**). Der er for nylig blevet spekuleret i, om teksturerede implantater kan forårsage en passiv potensering, mens den

## FAKTABOKS

- ▶ Det totale antal af indopererede brystimplantater på verdensplan skønnes at være 5-10 mio.
- ▶ Første tilfælde af brystimplantatassocieret anaplastisk storcellet lymfom (BIA-ALCL) blev rapporteret i 1997, og hidtil er der rapporteret om ca. 180 tilfælde på verdensplan, af disse var tre danske, og det seneste tilfælde blev diagnosticeret i april 2015 på Plastikkirurgisk og Brystkirurgisk Afdeling, Roskilde Sygehus.
- ▶ BIA-ALCL kan opstå hos kvinder, som har gennemgået brystimplantation på både rekonstruktiv eller kosmetisk indikation samt ved brug af både silikone- og saltvandsimplantater.

egentlige ætiologi til BIA-ALCL kan være en kronisk bakteriel biofilm, der omkranser implantatet.

Teksturerede implantater har et større uregelmæssigt overfladeareal end glatte implantater, hvilket øger risikoen for dannelse af en kronisk bakteriel biofilm [13], der i sig selv kan accentuere den fibrøse periprostetiske kapsel og initiere et øget T-cellerespons. Der er ved både in vivo- og in vitro-forsøg påvist dannelse af periprostetiske T-cellelymfocytinfiltrater i kapselvæv i sammenhæng med tilstedeværelse af en kronisk bakteriel biofilm [13]. Denne bakterieinducerede T-celleaktivering fremhæves som en mulig årsag til BIA-ALCL [14].

På trods af en øget årvågenhed på BIA-ALCL igennem de seneste par år er vigtige kliniske spørgsmål i forbindelse med diagnosticering og behandling af denne sjældne tilstand fortsat ikke adresseret [15]. Indtil nu foreligger der ikke nogen viden om, hvorvidt en fornyet indsættelse af et implantat er sikkert, eller hvordan det kontralaterale bryst bør behandles, fordi man i de fleste tilfælde har rapporteret om unilateral sygdom. Pga. sparsomt tilgængelige data foreligger der desuden fortsat ingen evidensbaserede retningslinjer for, hvordan denne sygdom skal diagnosticeres, behandles eller følges. Da den information, som foreligger i litteraturen om BIA-ALCL, fortsat ikke er fyldestgørende og ikke adresserer vigtige kliniske emner, gennemførte et multidisciplinært ekspertpanel i 2014 en struktureret analyse, hvor man kombinerede publiceret evidens med faglig vurdering for at sammenfatte yderligere kendskab til de kliniske problemer i forbindelse med BIA-ALCL [15]. Det er foreslået, at alle patienter med sent indsættende serom (> 6 måneder efter brystimplantation) bør gennemgå udredning med ultralydskanning og mammografi med henblik på at identificere en evt. masse eller lymfeknuder, der er mistænkelige for lymfom, herunder også i aksillerne og på halsen (**Tabel 1**). Efterfølgende bør der foretages aspiration af seromet med henblik på cytologisk analyse af væsken, herunder bl.a. dyrkning og flowcytometri [15]. Hvis den cytologiske analyse er negativ, bør patienterne monitoreres omhyggeligt for recidiv af serom, og hvis der findes en tumormasse, bør der foretages ultralydvejledt biopsi [15]. Patienterne med ALCL begrænset til kapslen har ofte et indolent forløb med god prognose efter fjernelse af implantatet og komplet excision af den periprostetiske bindevævskapsel (kapsulektomi) [4, 15, 16]. Derimod kan patienter med en tumormasse i kapslen eller en tumormasse, som strækker sig ud over kapslen, have en mere aggressiv progression af sygdommen samt dårlig prognose, og behandlingen kan evt. suppleres med kemo- og/eller stråleterapi [15, 16]. Den præcise betydning af kemo- og stråleterapi i behandlingen af BIA-ALCL er dog fortsat usikker [15, 16].

Hvis BIA-ALCL bekræftes, bør der postoperativt

**FIGUR 1**

Tekstureret anatomisk silikonebrystimplantat.



foretages en PET-CT og knoglemarvsbiopsi for at udelukke systemisk sygdom [15]. Det foreslås, at patienterne får klinisk opfølgning mindst hver sjette måned i fem år med ultralydskanning af brystet i to år, og de patienter, der får reimplantation af et brystimplantat, rådes til opfølgning ud over fem år [15].

#### KONKLUSION

Selvom ALK-negativ BIA-ALCL er sjælden, er den nøjagtige incidens meget muligt undervurderet, og det er ikke usandsynligt, at vi kan opleve en stigning af diagnosticerede tilfælde i fremtiden. Den nuværende mangel på retningslinjer skyldes få data og mangel på evidens og opmærksomhed på denne tilstand. Selvom BIA-ALCL ofte har en god prognose, er det essentielt at indrapportere alle tilfælde for dermed at indsamle data globalt og foretage langtidsopfølgning. I Danmark er det i lighed med i USA besluttet [17] at indberette alle tilfælde af BIA-ALCL til en central myndighed, og siden 2014 er der i Danmark rapporteret til Sundhedsstyrelsen om tre tilfælde [18]. Denne proaktive tilgang er vigtig for at sikre og samle forskning og viden, således

**TABEL 1**

Udredning og behandling.

Opståen af serom > 6 måneder efter brystimplantation => mammografi og ultralydskanning
Aspirat af serom til mikrobiologisk og patologisk undersøgelse
Ved tilstedeværelse af periprostetisk udfyldning => ultralydvejledt biopsi
Kirurgisk behandling med fjernelse af implantat og omgivende fibrøs kapsel (kapsulektomi). Både serom og kapselvæv sendes til patologisk undersøgelse, hvor der i patologirekvisitionen skal noteres, at der ønskes udredning specifikt for BIA-ALCL
Efter den kirurgiske behandling skal patienten henvises til hæmatologisk afdeling med henblik på evt. videre behandling/opfølgning
Postoperativt PET-CT og knoglemarvsbiopsi for at udelukke systemisk sygdom
Evt. kemo- og/eller stråleterapi ved sygdomsdebut med palpabel udfyldning af tumorvæv eller lokal spredning

BIA-ALCL = brystimplantatassocieret anaplastisk storcellet lymfom

at fremtidige faglige rekommandationer om udredning, behandling og opfølgning af denne fortsat uafklarede sygdom kan hvile på så evidensbaserede principper som muligt.

## SUMMARY

Reem Dina Jarjis & Steen Henrik Matzen:

Breast implant-associated anaplastic large-cell lymphoma  
Ugeskr Læger 2015;177:V07150625

Breast implant-associated anaplastic large-cell lymphoma (BIA-ALCL) is a rare entity. Due to the lack of awareness of BIA-ALCL, patients with prior history of breast implants who present with non-specific implant-related complications might experience a delay in diagnosis and appropriate treatment of this distinct condition. There are still no evidence-based guidelines on how this condition should be diagnosed, treated or followed because of the rarity of available data. We review current literature in order to raise awareness and discuss management options of this unique clinical entity.

**KORRESPONDANCE:** Reem Dina Jarjis. E-mail: reemdj@outlook.com

**ANTAGET:** 9. september 2015

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 23. november 2015

**INTERESSEKONFLIKTER:** ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

## LITTERATUR

1. Weathers WM, Wolfswinkel EM, Hatfield DA et al. Implant-associated anaplastic large cell lymphoma of the breast: insight into a poorly understood disease. *Can J Plast Surg* 2013;21:95-8.
2. Keech JA, Jr, Creech BJ. Anaplastic T-cell lymphoma in proximity to a saline-filled breast implant. *Plast Reconstr Surg* 1997;100:554-5.
3. Farace F, Bulla A, Marongiu F et al. Anaplastic large cell lymphoma of the breast arising around mammary implant capsule: an Italian report. *Aesthetic Plast Surg* 2013;37:567-71.
4. Brody GS, Deapen D, Taylor CR et al. Anaplastic large cell lymphoma occurring in women with breast implants: analysis of 173 cases. *Plast Reconstr Surg* 2015;135:695-705.
5. Rupani A, Frame JD, Kamel D. Lymphomas associated with breast implants: a review of the literature. *Aesthet Surg J* 2015;35:533-544.
6. Smith CA, Gruss HJ, Davis T et al. CD30 antigen, a marker for Hodgkin's lymphoma, is a receptor whose ligand defines an emerging family of cytokines with homology to TNF. *Cell* 1993;73:1349-60.
7. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J et al. The World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues. *Ann Oncol* 1999;10:1419-32.
8. Kim B, Roth C, Chung KC et al. Anaplastic large cell lymphoma and breast implants: a systematic review. *Plast Reconstr Surg* 2011;127:2141-50.
9. Lechner MG, Lade S, Liebertz DJ et al. Breast implant-associated, ALK-negative, T-cell, anaplastic, large-cell lymphoma: establishment and characterization of a model cell line (TLBR-1) for this newly emerging clinical entity. *Cancer* 2011;117:1478-89.
10. Gidengil CA, Predmore Z, Mattke S et al. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma: a systematic review. *Plast Reconstr Surg* 2015;135:713-20.
11. Vase MO, Friis S, Bautz A et al. Breast implants and anaplastic large-cell lymphoma: a danish population-based cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013;22:2126-9.
12. Jarjis RD, Hansen LB, Matzen SH. The non-specific symptoms of breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma resulting in delayed diagnosis: a case-based review. *JPRAS Open* 2015;12:1-4.
13. Jacombs A, Tahir S, Hu H et al. In vitro and in vivo investigation of the influence of implant surface on the formation of bacterial biofilm in mammary implants. *Plast Reconstr Surg* 2014;133:471e-80e.
14. Hu H, Jacombs A, Vickery K et al. Chronic biofilm infection in breast implants is associated with an increased T-cell lymphocytic infiltrate: implications for breast implant-associated lymphoma. *Plast Reconstr Surg* 2015;135:319-29.
15. Kim B, Predmore ZS, Mattke S et al. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma: updated results from a structured expert consultation process. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 2015;3:e296.
16. Miranda RN, Aladily TN, Prince HM et al. Breast implant-associated anaplastic large-cell lymphoma: long-term follow-up of 60 patients. *J Clin Oncol* 2014;32:114-20.
17. Center for Devices and Radiological Health, U.S. Food and Drug Administration. Anaplastic large cell lymphoma (ALCL) in women with breast implants: preliminary FDA findings and analyses. 2011. <http://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/ImplantsandProsthetics/BreastImplants/ucm239996.htm> (28. jul 2015).
18. Sundhedsstyrelsen. Brystimplanterede kvinder har minimal øget risiko for udvikling af lymfekræft – sundhedsfaglig information til relevante specialer. 2015. <https://sundhedsstyrelsen.dk/da/medicin/medicinskuddstyr/orientering/brystimplanterede-kvinder-har-minimal-oeget-risiko-for-udvikling-af-lymfekraeft-sundhedsfaglig> (28. jul 2015).