

Nationella rekommendationer angående handläggning av lymfom orsakade av bröstimplantat (BIA-ALCL)

Datum: Version 2019-03-28

Ansvariga: Svensk Plastikkirurgisk Förening, via ordförande docent Emma Hansson
Docent Hans Hagberg, Onkologiska kliniken/Akademiska Sjukhuset Uppsala

Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma (BIA-ALCL) är en ovanlig form av lymfom som bildas i protes/implantatkapslar. BIA-ALCL är en egen entitet i WHO:s lymfomklassifikation [1] och är lätt att urskilja från andra lymfom genom förekomst av implantat och att lymfomcellerna är T-celler som är CD30-positiva men ALK-negativa. Det är ännu oklart vad som orsakar BIA-ALCL, men det förefaller vara en kombination av kronisk infektion, biofilmbildning, implantattextur, kronisk inflammation och genetisk predisposition [2]. Lymfomet uppstår oftast 7-10 år (variation 2-28 år) efter att patienten fått bröstimplantat första gången [3]. Incidensen ökar och en fall-kontroll studie från Nederländerna har uppskattat att den absoluta kumulativa risken för en kvinna med protes att drabbas av BIA-ALCL är 1/35000 vid 50 års ålder, 1/12000 vid 70 års ålder och 1/7000 vid 75 års ålder [4]. Incidensen förefaller dock vara beroende av rad faktorer såsom etnicitet, demografi, genetisk predisposition och implantattyp [5]. Texturerade implantat (grad 3-4 enligt Jones och Mempins klassificering [6]) bedöms orsaka flest BIA-ALCL. BIA-ALCL är inte associerad med implantat från någon särskild tillverkare. I det amerikanska BIA-ALCL registret (PROFILE) [3] finns komplett data för cirka hälften av de amerikanska fallen (n=89). I det materialet debuterade 73 (85,9%) av patienterna med serom, 13 (15,7%) med en palpabel resistens och 2 patienter var kliniskt asymtomatiska vid diagnos. I de sistnämnda fallen hittade man diagnosen en passant i samband med att patienterna behandlades för bröstcancer.

Diagnosen skall misstänkas vid ett sent eller återkommande serom > 1 år efter bröstimplantatoperation. Förstorade lymfkörtlar i axillen kan palperas hos ett fåtal.

Preoperativ information

Alla patienter som ska opereras med implantat, både kosmetiska och rekonstruktiva, ska preoperativt noggrant informeras om risken för ALCL samt vilka symptom de ska vara uppmärksamma på. Pat ska också informeras om att risken för ALCL är störst vid implantat med textureringsgrad grad 3-4 så att detta kan tas i beaktande vid implantatval. Risken för ALCL bör vägas mot risken för kapselkontraktur och kosmetiskt suboptimalt resultat och diskuteras med patienten.

Diagnostik vid misstänkt BIA-ALCL

Patienter som har serom > 1 år runt bröstimplantatet skall undersökas med

- Ultraljud (och ev. MR) av bröstet.
- Aspiration av seromvätska (minst 20 ml, helst 50 ml) och biopsi av ev. tumörer/resistenser skickas färskt till hematopatolog (snabb transport) för flödecytometri. Fråga specifikt efter BIA-ALCL, CD30- och ALK-status [7]. Överväg att handlägga inom standardiserat vårdförlopp: "SVF lymfom" vid stark klinisk misstanke.
- Palpation av lymfkörtlar, spec. närliggande axill (palpabla lymfknutor biopseras).
- Vid kapselektomi skall preparatet skickas till hematopatologisk laboratorium med frågeställning om BIA-ALCL finns längs kapseln.
- Vid negativa prover och progredierande serom utan förklaring rekommenderas ny utredning efter 3-6 månader.
- Vid svaret icke-atypiska CD30-celler tyder neutrofilrikt reaktivt serom på bakteriell infektion, makrofagrikt reaktivt serom på implantatruptur/läckage och lymfocytrikt reaktivt serom på viral/fungal infektion eller hypersensivitetsreaktion. Fynden bör värderas tillsammans med klinik och blodprover. Vid osäkerhet bör provet tas om [7].

Stadieindelning

Efter kirurgi stadieindelas BIA-ALCL enligt MD Anderssons TNM-klassificering [9]:

TNM-klassificering	
T: Tumör	
	Begränsad till serom eller ett lager på kapselns
T1	luminalsidan
T2	Tidig kapselinfiltration
T3	Cellaggregat eller tumör som infiltrerar kapseln
T4	Lymfomet infiltrerar bortom kapseln
N: Lymfknotor	
N0	Inget lymfkörtelengagemang
N1	En lymfkörtel engagerad
N2	Flera lymfkörtlar engagerade
Metastaser	
M0	Ingen spridning
M1	Spridning till andra organ/lokaler

Behandling

Beroende på resultat av utredning används flödesschemat som finns sist i detta dokument för fortsatt utredning och behandling. Flödesschemat är modifierat och översatt från National Comprehensive Cancer Network (NCCN)-riktlinjerna [8].

- Enligt det amerikanska ALCL-registret (PROFILE) har man i 2 fall (2/98) hittat kliniskt asymtomatisk kontralateral BIA-ALCL [3] och därför rekommenderas bilateral kapselektomi hos patienter med bekräftad BIA-ALCL [8].
- Bekräftad ALCL bör samopereras av onkologiskt kompetent bröstkirurg och plastikkirurg med vana att göra kapselektomi.
- ALCL registreras i bröstimplantatregistret, BRIMP.

Uppföljning

Klinisk undersökning hos onkolog/hematolog och MR/CT var 6:e månad under 2 år. Vid recidivfrihet kan kontrollerna sedan avslutas.

Det finns bekräftade dödsfall till följd av metastaserad BIA-ALCL [3, 10]. Dessa tros vara en konsekvens av en försenad diagnos eller suboptimal behandling [10]. Data från begränsade material (n=87) har uppskattat treårsöverlevnaden efter behandling till 93 procent och femårsöverlevnaden till 89 procent [9]. Recidivrisken för aggressiva lymfom brukar var mycket liten efter 2 år.

Ny rekonstruktion/nytt implantat

Det finns bara en serie publicerad där patienter har fått nya implantat efter BIA-ALCL (n=13) [11]. Eftersom det är oklart vad som orsakar ALCL och vissa individer kan vara predisponerade [2] bör försiktighet beaktas. Ett slätt implantat (grad 1 enligt Jones och Mempins klassificering [6]) bör väljas och rekonstruktionen bör rapporteras i BRIMP.

Riktlinjerna har varit på remiss hos:

- BRIMP
- Svensk förening för estetisk plastikkirurgi
- Svensk förening för bröststradiologi
- Svensk förening för bröstkirurgi
- Svensk förening för hematologi
- Svensk onkologisk förening

Identifiering

Unilateral svullnad eller resistens > 1 år efter första protesoperationen

Ultraljud av bröst och lymfkörtelstationer

Diagnostik

Serom

Resistens el lymfknutor

Aspiration av >30 ml vätska, skickas färskt

Biopsi, skickas färskt

Ny utredning efter 3-6 månader

Neg fynd och progredierande oklart serom

Second opinion hos patolog med erfarenhet av ALCL

Cytologi, histologi, flödescytometri, CD30? ALK?

Oklart fynd

Plastikkirurgisk behandling

Benigt fynd

Histologiskt bekräftad ALCL

Behandling

Blodprover inkl S-LD
PET/CT
Staging av sjukdomen

Rapport till BRIMP

Kapselektomi+ borttagande av ev lymfknutor
Även kontralateral kapselektomi och protesextraktion

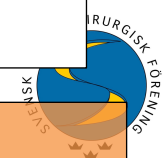
Komplett kapselektomi, T1-2, N0, M0

Icke-radikal kapselektomi

MDT-konferens
Strålbehandling
Cytostatika

Uppföljning

Klinisk kontroll samt CT eller MR (thorax, buk) var 6:e månad i 2 år



Referenser

1. Swerdlow, S.H., et al., *The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms*. Blood, 2016. **127**(20): p. 2375-90.
2. Rastogi, P., et al., *Theories of Etiopathogenesis of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma*. Plast Reconstr Surg, 2019. **143**(3S A Review of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma): p. 23S-29S.
3. McCarthy, C.M., et al., *Patient Registry and Outcomes for Breast Implants and Anaplastic Large Cell Lymphoma Etiology and Epidemiology (PROFILE): Initial Report of Findings, 2012-2018*. Plast Reconstr Surg, 2019. **143**(3S A Review of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma): p. 65S-73S.
4. de Boer, M., et al., *Breast Implants and the Risk of Anaplastic Large-Cell Lymphoma in the Breast*. JAMA Oncol, 2018. **4**(3): p. 335-341.
5. Collett, D.J., et al., *Current Risk Estimate of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma in Textured Breast Implants*. Plast Reconstr Surg, 2019. **143**(3S A Review of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma): p. 30S-40S.
6. Jones, P., et al., *The Functional Influence of Breast Implant Outer Shell Morphology on Bacterial Attachment and Growth*. Plast Reconstr Surg, 2018. **142**(4): p. 837-849.
7. Di Napoli, A., *Achieving Reliable Diagnosis in Late Breast Implant Seromas: From Reactive to Anaplastic Large Cell Lymphoma*. Plast Reconstr Surg, 2019. **143**(3S A Review of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma): p. 15S-22S.
8. Horwitz, S.M., et al., *NCCN Guidelines Insights: T-Cell Lymphomas, Version 2.2018*. J Natl Compr Canc Netw, 2018. **16**(2): p. 123-135.
9. Clemens, M.W., et al., *Complete Surgical Excision Is Essential for the Management of Patients With Breast Implant-Associated Anaplastic Large-Cell Lymphoma*. J Clin Oncol, 2016. **34**(2): p. 160-8.
10. Collins, M.S., et al., *Characteristics and Treatment of Advanced Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma*. Plast Reconstr Surg, 2019. **143**(3S A Review of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma): p. 41S-50S.
11. Lamaris, G.A., et al., *Breast Reconstruction Following Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma*. Plast Reconstr Surg, 2019. **143**(3S A Review of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma): p. 51S-58S.