

Breast implant-associated anaplastic large-cell lymphoma – rare but real



Prof. Margarita Guenova, MD, PhD

National Specialised Hospital for Active Treatment of Haematological Diseases, Sofia, Bulgaria

Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma (BIA-ALCL) is one of the latest nosological entities that raises extremely interesting interdisciplinary biomedical questions as well as important ethical issues in medicine. BIA-ALCL is a rare T-cell lymphoma, representing 0.5% of all breast cancers. The risk to develop the disease is about 1: 4414–2943. The average onset is 8 to 10 years after implantation, presenting as a late onset of symptomatic effusions, fluid collections, or solid lesions around the breast implant, sometimes accompanied by breast enlargement, systemic symptoms, capsular contracture, or lymphadenopathy. The therapeutic and diagnostic approach is multidisciplinary. The therapeutic management is determined by the clinical stage and includes surgical treatment for localized BIA-ALCL, and systemic chemotherapy – for generalized disease. In patients unsuitable for radical surgical treatment or with residual capsular masses, radiation therapy is considered. In general, BIA-ALCLs have indolent course and favorable prognosis, but in some cases the disease can be fatal. Although the absolute risk of developing BIA-ALCL remains extremely low, the identification of this nosology and the possible clinical implications require adequate knowledge from a wide range of healthcare professionals.

АНАПЛАСТИЧЕН ЕДРОКЛЕТЪЧЕН ЛИМФОМ, СВЪРЗАН С ИМПЛАНТИ НА ГЪРДАТА – РЯДЪК, НО РЕАЛЕН



**проф. д-р
Маргарита Генова**

Специализирана болница за активно лечение на хематологични заболявания (СБАХЗ), гр. София

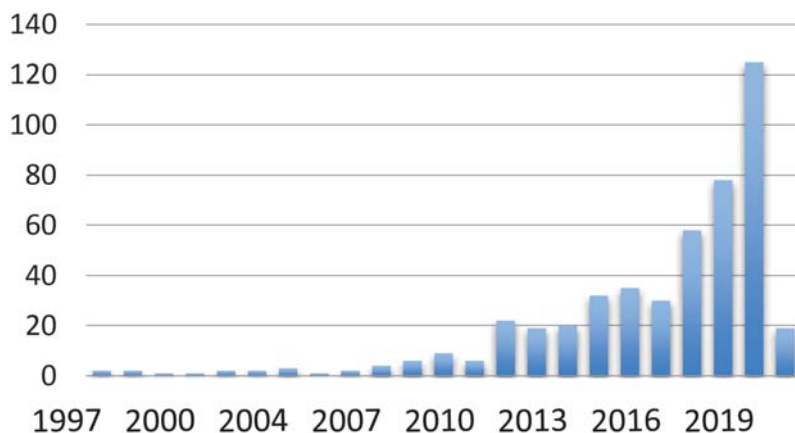
Свързаният с импланти на гърда анапластичен едроклетъчен лимфом (Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma, BIA-ALCL) представлява една от най-новите нозологични единици, която поставя изключително интересни интердисциплинарни медико-биологични проблеми, както и важни етични въпроси в медицината. BIA-ALCL е рядък Т-клетъчен лимфом, представляващ 0.5% от всички злокачествени болести на гърдата. Рискът от появата му е около 1:4 414–2 943, средно 8–10 години след поставянето на импланта. Клиниката включва късна поява на симптоматични изливи, течни колекции или на солидни лезии около имплант на гърда, понякога съпроводени от уголемяване на гърдите системна симптоматика, капсуларна контрактура или лимфаденопатия. Лечебно-диагностичният подход е мултидисциплинарен. Терапевтичното поведение се определя от клиничния стадий и включва хирургично лечение при локализирано в капсулата на импланта форми на BIA-ALCL, и системна химиотерапия при генерализирано заболяване. При пациенти, неподходящи за радикално хирургично лечение или с резидуални капсуларни маси се обсъжда лъчелечение. Като цяло, BIA-ALCL имат индолентно протичане и благоприятна прогноза, но в отделни случаи заболяването може да завърши фатално. Въпреки че абсолютният риск от развитие на BIA-ALCL остава изключително нисък, идентифицирането на тази нозология и възможните клинични последствия изискват адекватна информираност на широк кръг медицински специалисти.

Първичните лимфоми на гърдата са редки неоплазии и включват спектър от нозологични категории, предимно с В-клетъчен фенотип (напр. дифузен В-едроклетъчен лимфом, маргинално-зонов лимфом и др.), но с идентифицирането на Т-клетъчния анапластен вариант и асоциирането му с поставени импланти на гърда.

Силиконовите гърдни импланти са разработени от *Dow Corning Corporation* в 1961 г. и се използват в естетичната хирургия от 1962 г., като оттогава са поставени над 30 млн. импланта^[1]. Годишно над 1.5 милиона жени се подлагат на процедурата^[2]. Според агенцията на САЩ за храните и лекарствата (*Food and Drug Administration, FDA*) гърдните импланти имат „разумна гаранция за безопасност и ефикасност“, но не са без възможни краткосрочни или дългосрочни усложнения. Имплантите се състоят от гладка или текстурирана силиконова обвивка, изпълнена със силиконов гел или изотоничен физиологичен разтвор. Силиконът се е смятал за идеална инертна субстанция, която не причинява възпаление и не е имуногенна или канцерогенна^[3]. Независимо от това, още след първото използване на тези протези се наблюдават локализирани и далечни грануломатозни реакции, дължащи се на изтичане на силиконови микрочастици през обвивката на импланта, което демонстрира имуногенния потенциал на силикона^[4]. По отношение на онкогенния риск, редица големи изследвания и мета-анализи не показват повишен риск от рак на гърдата при жени с гърдни импланти^[5]. Въпреки това данните показват устойчива тенденция на нарастване на честотата на лимфомите, която се свързва с идентифицира-

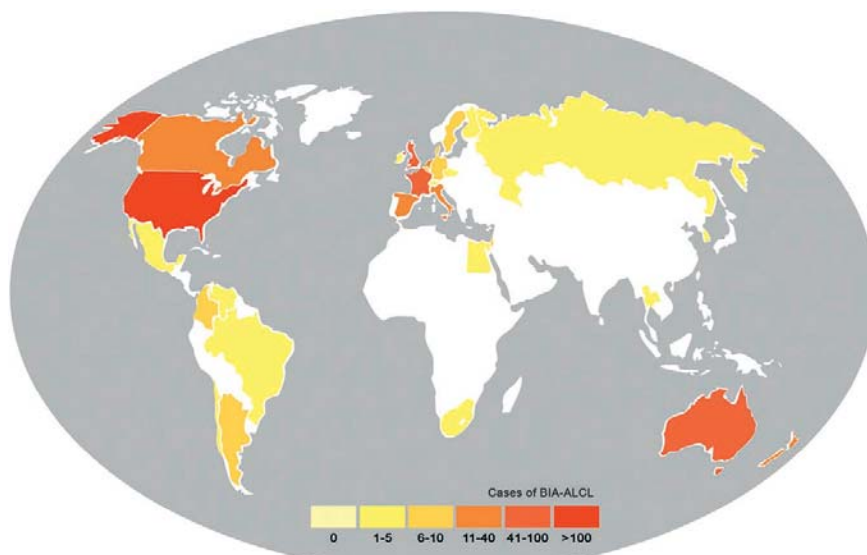


Брой публикации PubMed



фигура 1:

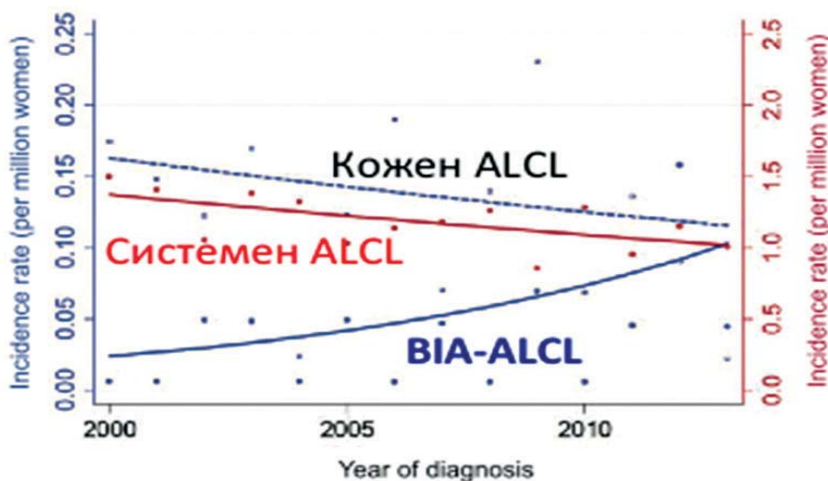
Наг 460 публикации в PubMed.gov – US National Library of Medicine National Institutes of Health с ключова дума „IA-ALCL“



фигура 2:

Глобална заболеваемост към месец септември 2018 г. съгласно данните на глобалната BIA-ALCL мрежа^[13]

Infographic by Ayesha McComb



фигура 3:

Нарастване на честотата на BIA-ALCL в съпоставка със заболяемостта от системен и кожен едроклетъчен анапластен лимфом (ALCL) Thomas et al, J Natl Cancer Inst. 2017 Jun 1; 109(6)

нето на нов подтип, обособен като анапластен едроклетъчен лимфом, свързан с импланти на гърда (Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma, BIA-ALCL)^[6].

За първи път през 1997 г. Keetch and Creech описват цялостно характеризирания случай на CD30(+) ALCL, който обхваща имплант на гърда, поставен 5 години по-рано при 41-годишна жена и е успешно повлиян с прилагане на конвенционална анти-лимфомна химиотерапия и локално лъчелечение, без необходимост от хирургично отстраняване на импланта^[7]. Асоциацията между заболяването и имплантите е идентифицирана от FDA през 2011 г.^[8]. През 2016 г. Световната здравна организация за пръв път класифицира BIA-ALCL като обособена нозологична категория, която не произхожда от паренхима на гърдата, а е неопластичен процес с произход от Т-клетките на имунната система^[9,10]. Вниманието към тази специфична неоплазия нарасна значително през последните години (Фиг. 1)^[11,12].

Епидемиология

BIA-ALCL е много рядко заболяване и все още е трудно да се определи действителният брой случаи. В тази връзка все повече страни по света провеждат задълбочени анализи чрез свои правителствени агенции и създават национални регистри, към които се подава детайлна информация за BIA-ALCL, напр. Великобритания (Breast and Cosmetic Implant Registry и към правителствената Medicines & Healthcare products Regulatory Agency), Франция (French Lymphopath network), Италия (General Directorate of Medical Devices and Pharmaceutical Services of the Italian Ministry of Health – IMoH), Холандия (Dutch

National Breast Implant Registry и др.).

Фондацията за пластична хирургия (Plastic Surgery Foundation), базирана в Съединените американски щати, в сътрудничество с Американското гружество на пластичните хирурзи (American Society of Plastic Surgeons – ASPS) и FDA създават база данни за събиране и проследяване на всички случаи на BIA-ALCL в световен мащаб – Patient Registry and Outcomes for Breast Implants and Anaplastic Large Cell Lymphoma Etiology and Epidemiology (PROFILE), и силно препоръчват потвърдените случаи да бъдат включени в този регистър, след съгласие на пациента (Фиг. 2).

BIA-ALCL представлява 0.5% от всички злокачествени заболявания на гърдата, като през последните години се съобщава за нарастване на броя на случаите, вероятно поради широкото използване на импланти, от една страна, и поради по-голямото познаване на заболяването, което води до по-добра диагностика, от друга (Фиг. 3).

Годишно 0.1 до 0.3 на 100 000 жени с импланти развиват BIA-ALCL, независимо дали индикациите за протезирането са били козметични или за реконструкция при неоплазия. Към настоящия момент не е възможно да бъде прецизиран общият риск през целия живот на жената, но данните показват, че той е около 18.2-67.6 пъти по-висок в сравнение с този при жени без импланти^[14,15]. С увеличаване на броя късни сероми, които насочено се изследват за BIA-ALCL, вероятно и регистрираната честота ще расте^[16].

Данните от достъпните епидемиологични проучвания показват, че лимфомът се диагностицира средно 8-10 год. след поставяне на имплан-

та, като в над 90% от случаите прогнозата е не по-рано от 4^{-та} година. Интерес представлява анализът на италианската серия от случаи, при които е установено, че средното време от появата на симптомите до поставяне на диагнозата е 6.8 години (от 1 до 22 години)^[6,17,18]. Средната възраст на пациентите с BIA-ALCL е около 50-61 год. (от 30-83 год.)^[19]. Трайната тенденция към нарастване на заболяемостта през последните години се дължи основно на възрастовата група под 50-годишна възраст с годишна процентна промяна (APC) от 14.4% (95%CI=3.1% до 26.9%, P=0.02, t test)^[6]. Като цяло, проучванията към момента включват жени, преминали интервенции за поставяне на импланти, но в литературата се съобщават няколко случая при транс-сексуални индивиди, което насочва вниманието към потенциален риск в тази категория^[20].

BIA-ALCL може да се развие независимо от индикациите, за които е проведено протезирането. Данните показват, че съотношението между интервенциите за реконструкция след предходно злокачествено заболяване и естетичното протезиране варира от 1:0.6-1.7 в зависимост от национални особености или пълнотата на данните в регистрите^[6,19]. Значими различия обаче се наблюдават по отношение на характеристиките на използвания имплант. Анализът на данните от MAUDE database показва, че за случаите, за които има данни, текстурираните импланти се асоциират в значително по-висока степен с развитието на лимфом (50% vs. 4.2%, p=0.0001)^[17]. Въпреки че първият публикуван случай на BIA-ALCL е при пациент със солеви импланти, данните показват, че по отношение на вътрешното съдържание на

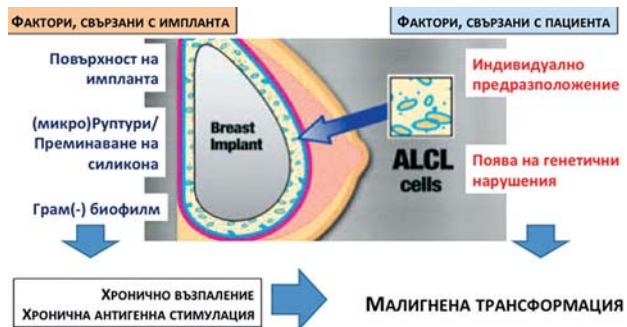
импланта, лимфомът може да се развие независимо от пълнежния материал^[21].

По литературни данни заболяването е индолентно, с добра прогноза и 5-годишната обща преживяемост се оценява на 75% при наличие на туморни маси в паренхимата на гърдата и на 100% при ограничено ангажиране на капсулата. Описаните летални случаи се свързват основно с късна диагноза и неадекватно лечение^[1,22].

Патогенеза

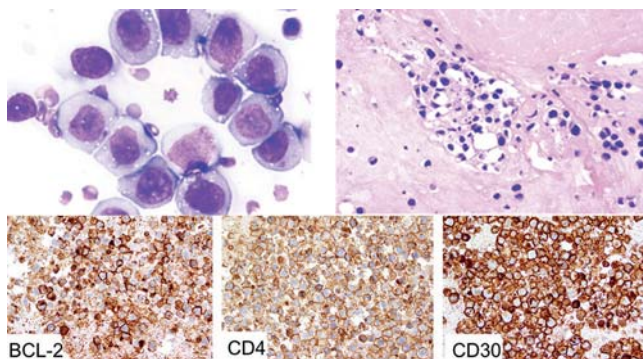
Патогенезата на BIA-ALCL не е напълно изяснена. От значение са както фактори, свързани с импланта, така и индивидуалното предразположение и настъпването на генетични нарушения при пациента (Фиг. 4). Една от хипотезите включва ролята на хроничното възпаление. Присъстващите в тумора лимфоцити показват признаци на хронична антигенна стимулация. Хроничното възпаление е свързано с индуциране на оксидативен стрес, нестабилност на микро РНК и епигенетични промени, които могат да доведат до генетична нестабилност, с последваща поява и пролиферация на неопластичен клон^[23].

Една от хипотезите включва потенциала на грам-отрицателни микроорганизми, свързани с биофилма, да водят до засилен Т-клетъчен отговор и антигенна стимулация на toll-like рецепторите на имунокомпетентните клетки, с последваща експанзия на Т-клетъчен клон, който дава началото на лимфопролиферативното нарушение^[24]. Ролята на евентуална инфекциозна етиология се подкрепя от изследване, в което *Hu et al.* откриват значимо количе-



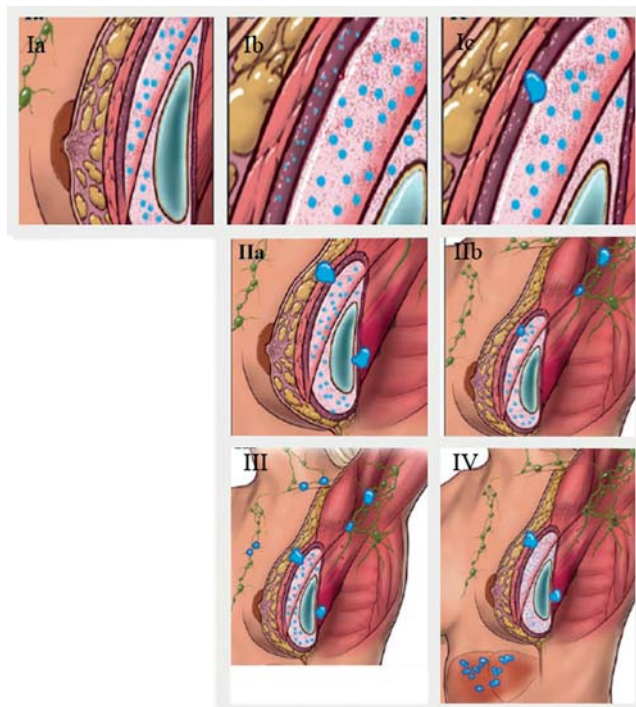
фигура 4:

Основни фактори в патогенезата на BIA-ALCL



фигура 5:

Цитологичен и хистологичен образ на BIA-ALCL. Положително имунохистохимично маркиране за CD30(+), CD4(+), bcl-2(+)



фигура 6:

Адаптирана стадираща система за BIA-ALCL (модификация по Clemens, 2016 г.)

ство бактерии в проби от капсулна контрактура и проби от ALCL и доказват значима разлика в микробиома на туморната тъкан в съпоставка с този на капсулата при липса на неоплазия. Независимо от предположението, което се прави на тази база, че бактериалното замърсяване може да допринесе за образуването на BIA-ALCL, ролята, която хроничната биофилм инфекция играе в развитието на BIA-ALCL, остава неясна и вероятно са необходими и други ко-фактори, които участват в цялостния процес.

Обсъжда се ролята на евентуална руптура или преминаване на силикон през обвивката на импланта, което може да доведе до активиране на антиген-представящите клетки и хронична Т-клетъчна стимулация при пациенти с генетично предразположение^[9]. Съществуват данни, че силиконът може да индуцира имуногенни реакции, участва във формирането на перикапсуларната фиброза и поддържането на хронично възпаление^[25], индуцира образуване на автоантитела и поликлонална хипер-замаглобулинемия. А при дълготрайна експозиция е възможно да доведе до моноклонност и развитие на хематологични неоплазии^[6] на което се гради хипотезата за възникване на BIA-ALCL, като фаза в еволюцията на възпалително състояние, предизвикано от силикон.

От гледна точка на импланта, съществено значение вероятно има и повърхността на импланта и реакцията на заобикалящите го тъкани, подкрепено от солидни епидемиологични данни за връзката между появата на BIA-ALCL и използването на текстурирани импланتي. Досега това е може би най-убедителното доказателство, подкрепящо хипо-

тезата за появата на BIA-ALCL като следствие от повтаряща се травма, причинена от взаимодействието между неравната повърхност на импланта и вътрешния слой на капсулата. За съжаление, типът на имплантите не е посочен във всички публикувани случаи, но до момента не са съобщени случаи с BIA-ALCL при използване на гладък имплант^[15]. Прикрепянето на импланта към капсулата се съпровожда от повтарящо се нарушаване на фиксацията поради микротравма, което може да предизвика гразнене, пролиферация на Т-клетки и образуване на късен сером, който се наблюдава при над 30% от имплантите с асоцииран лимфом в сравнение със само 0.1% в общата група^[26].

Данни, че анапластичните туморни клетки продуцират IL-13 и експресират Th2 транскрипционния фактор GATA3 дават основание и за друга хипотеза, според която в основата на патогенезата на BIA-ALCL може да стои амплифициран имунен отговор с белези на хронична алергична реакция при пациенти с определено предрасположение^[27].

Диагноза и стадирание

Клинична изява

Най-честата изява на BIA-ALCL е спонтанната поява на течна колекция около импланта или капсуларна маса, обикновено години след поставяне на гърдния имплант. Други опосани симптоми включват: уголемяване на гърдите, поява на уплътнения или асиметрия, кожен обрив, сърбеж, болка, еритема, капсуларна контрактура и/или напрежение и опъване,

фебрилитет, лимфаденопатия^[28].

По-голямата част от пациентите (около 70-80%) се представят като „сером“ и лимфомната инфилтрация е ограничена до капсулата на импланта и се определя като „BIA-ALCL in situ“. Протичането е индолентно и при адекватно терапевтично поведение 2-годишната преживяемост е 100%. При останалите 20-30% от пациентите се установява туморна маса със средни размери около 3.5 см с дифузна инфилтрация на капсулата и съседните тъкани, които се определят като „инфилтриращ i-ALCL“. Тази форма се характеризира с обилен възпалителен клетъчен фон и относително голям брой еозинофили. Клиничното протичане е по-неблагоприятно и 2-годишната обща преживяемост е значително по-кратка (52.5%)^[29].

Диагностични процедури

Обикновено случаите с BIA-ALCL се диагностицират по време на хирургична ревизия на имплант по повод на появила се късна симптоматика след оперативната интервенция. Съгласно препоръките на NCCN и FDA пациентите с доказан BIA-ALCL следва да бъдат насочени към мултидисциплинарен екип^[35], с участието на онкохирург, хематолог, лъчетерапевт, хематопатолог.

При установяване на течна колекция или капсуларна маса, както и на уголемени регионални лимфни възли (аксиларни, супраклавикуларни и вътрешни мамарни) следва да се приеме ултразвукова оценка. Чувствителността и специфичността на ултразвуковото изследване за откриване на течна колекция (84% и 75% съответно) или маса (46% и 100%) са сходни или по-добри от тези на компютърната томография (СТ) или

ядрено-магнитния резонанс (MRI). Основното ограничение на мамографията е неспособността на метода да разграничи характера на процеса – течна колекция или тумор^[30]. Активният BIA-ALCL се визуализира положително при PET-CT и изследването често е от полза за установяване на асоциирани интракапсуларни маси и ангажиране на гърдната стена, като понастоящем е предпочитаният подход за оценка за системно разпространение в регионалните или далечни лимфни възли, както и за оценка на евентуално органно ангажиране. Преоперативният PET-CT се препоръчва от NCCN (2019) при всички потвърдени случаи за насочване на обема на хирургичната интервенция^[35], а някои автори го препоръчват и за контрол на терапевтичния отговор, но не по-рано от 2-3 месеца след операцията поради риск от фалшиво положителен резултат^[31].

За окончателно поставяне на диагнозата е необходима тънкоиглена аспирационна биопсия от течните колекции около импланта под ултразвуков или рентгенов контрол, материалът от която подлежи на интегрирано изследване чрез морфологични, имунофенотипни, генетични и молекулярни методи и оценка на основните диагностични критерии. В случаите със суспектни туморни маси се осъществява биопсия, подложена на хистологична обработка и оценка чрез микроскопско и имунофенотипно изследване (имунохистохимично и/или флоуцитометрично) за идентифициране на Т-клетъчни маркери и CD30 и отграничаване от доброкачествен сером, която следва да бъде направена от специалисти в областта на хематопатологията.

През 2020 г. панел от експерти

подготвя „Указания за патолого-анатомичната диагноза” („Guidelines for Pathology Diagnosis”). Панелът изтъква значението на ранната диагноза на ВІА-ALCL, тъй като болестта може да прогресира и малко и малко, налице са съобщения за смъртни случаи. Тъй като най-честото представяне на ВІА-ALCL е подуване на гърдата със събиране на течности, точната диагноза изисква цитологична оценка на теч-

ността около засегнатия имплант. Приоритетно се препоръчва изготвяне на цитоцентрифужни препарати от свеж, нефиксиран материал от излива, които се оцветяват по Wright-Giemsa или по Romanowsky и подлежат на микроскопска оценка от опитен хематопатолог. Силно препоръчително е подготвянето на клетъчен блок от останалия материал, който ще даде възможност за оцветяване с хематоксилин и еозин,

имунохистохимичен анализ на фиксирани с формалин и включени в парафин хистологични срези, както и молекулярно-генетични изследвания.

ВІА-ALCL е изграден от средни до едри (1.5-5 пъти по-големи от зрял лимфоцит) плеоморфни Т-клетки с анапластична морфология, неправилни ядра и видими нуклеоли, чести митози. Характерен белег на лимфома са клетки с подковообразни ядра, двужагрени форми, наподобяващи Reed-Sternberg клетки или многоягрени, при които ядрата са подредени по формата на венец. Неопластичните Т-клетки са CD30(+), обикновено са CD4(+) и CD43(+) (80%), и демонстрират силно имуномаркиране за BCL2 (Фиг. 5). CD3 и CD2 експресия се установява съответно при 30-46% и 30% от случаите, Рах-5 може да бъде положителен, а CD5, CD7, CD8 и CD15 често липсват. ВІА-ALCL по правило са ALK отрицателни^[32,33].

таблица 1

АДАптиРАНА ЗА ВІА-ALCL СТАДИРАЩА СИСТЕМА ANN ARBOUR – LUGANO МОДИФИКАЦИЯ (CHESON BD, 2015) ^[32,41]		
Стагий	Дефиниция	Честота
IE	Процесът е ограничен до ангажиране на гърдата или капсулата	83-84%
IIIE	Засягане на регионални лимфни възли	10-16%
IV	Далечно засягане	0-7%

таблица 2

АДАптиРАНА ТНМ КЛАСИФИКАЦИЯ ЗА ВІА-ALCL. CLEMENS, 2019 ^[32,51]				
Стагиране				
Туморни размери	T1	T2	T3	T4
T	Ограничен до излив или един слой от луминалната страна на капсулата	Ранна капсуларна инвазия	Клетъчни агрегати или повлекла, инфилтриращи капсулата	Лимфомна инфилтрация извън капсулата
Лимфни възли	N0	N1	N2	
N	Без засягане на лимфни възли	Засягане на една група лимфни възли	Засягане на повече от една група лимфни възли	
Метастази	M0	M1		
M	Без далечно засягане	Засягане на други органи/далечни локализации		
Стагии				
Стагий IA:T1N0M0 Стагий IIA:T4N0M0 Стагий III: T4N1-2M0 Стагий IB:T2N0M0 Стагий IIB:T1-3N1M0 Стагий IV:TanyNanyM1 Стагий IC:T3N0M0				



НОВИНИ

Молекулярният анализ показва клонални пренареждания на гените на T-клетъчните рецептори.

Стагиране

В практиката се използват агантирани стагиращи системи, използвани както за лимфоидни неоплазии (Табл. 1), така и при солидни тумори (Табл. 2, Фиг. 6).

ЛЕЧЕНИЕ

За разлика от общата терапевтична концепция при лимфоидните неоплазии, водещо направление в лечението на BIA-ALCL е хирургичното, целта на което е пълно отстраняване на импланта и на заболяването, като обемът на интервенцията зависи от клиничния стадий (отстраняване на капсулата ± налични екстракапсуларни формации ± регионални лимфни възли). Независимо от това решенията за лечението и проследяването на терапевтичния отговор следва да се вземат от мултидисциплинарен екип с участието на хематолози, лабораторни специалисти, хирурзи, лъчетерапевти.

Терапевтичен подход при пациенти с ограничен клиничен стадий и подходящи за радикална ексцизия

Основното терапевтично поведение при пациенти с ограничен клиничен стадий (II) включва хирургично лечение, осъществено по възможност от онкохирург – тотална капсулектомия и отстраняване на импланта; ексцизия на евентуална капсуларна туморна маса и инфилтрати^[35]. Сравнена с който и да е терапевтичен метод, пълната хирургична ексцизия удължава значимо както общата ($p=0.001$), така и преживяемостта, свободна от

събития ($p=0.001$). В дългосрочен план терапевтичните резултати до голяма степен зависят от клиничния стадий – пълнен терапевтичен отговор се постига в 93% от пациентите, при които процесът е ограничен до наличието на излив без формиране на туморна маса. При тях медианната преживяемост не е достигната при дълго проследяване в сравнение с медианна обща преживяемост от около 12 години и 72% пълнен отговор при пациентите, при които стагирането показва наличието на такава^[35,36].

Терапевтичен подход при пациенти, неподходящи за радикална ексцизия, с резидуални капсуларни маси, ангажиране на гръдна стена или положителни резекционни линии

Все още данните са крайно ограничени, за да бъдат формулирани ясни насоки за избор на оптимално лечение на пациенти, при които не е възможна радикална хирургична интервенция или при които заболяването е в една или друга степен разпространено. Към момента се приема, че лечението може да е от полза при пациентите с локална остатъчна болест, положителни резекционни линии или с нерезектабилно заболяване с инвазия в гръдната стена^[35].

Терапевтичен подход при пациенти с разпространено заболяване

Пациентите с разпространено заболяване, което не подлежи на радикално хирургично лечение, подлежат на системна химиотерапия и/или лъче-

Brigatinib одобрен за първа линия монотерапия при пациенти с АВАНСИРАЛ НЕДРЕБНОКЛЕТЪЧЕН КАРЦИНОМ НА БЕЛИТЕ ДРОБОВЕ

Фармацевтична компания Такеда обяви решението на EMA за одобрение на ALUNBRIG (brigatinib) като монотерапия за лечение на възрастни пациенти с положителен за анапластична лимфомна киназа (ALK), авансирал недребноклетъчен карцином на белите дробове (НДКРБД), които не са лекувани с ALK инхибитор. Решението следва позитивното мнение на Комитета за лекарствени продукти за хуманна употреба (CHMP), взето на 27.02.2020 г.

Одобрението е на база резултатите от фаза 3 клинично проучване ALTA, което оценява безопасността и ефикасността на ALUNBRIG спрямо crizotinib при пациенти с ALK+ локално авансирал или метастичен НДКРБД, които не са лекувани с ALK инхибитор.

ALUNBRIG е мощен селективен тирозин киназен инхибитор от следващо поколение, който таргетира и инхибира генетичните алтерации на анапластичната лимфом киназа. През април 2017 г., ALUNBRIG е одобрен по ускорена процедура от FDA за лечение на пациенти, които са прогресирали на фона на лечение с crizotinib или имат непоносимост към crizotinib.

Новата индикация осигурява допълнителна терапевтична възможност за над 10 000 пациента с ALK+ НДКРБД в Европа.



лечение. Липсват достатъчно медицински доказателства за прилагане на конкретни химиотерапевтични схеми, като към момента основно се прилагат схеми, препоръчани при лечението на системнен ALCL или други Т-клетъчни лимфоми. Най-често терапията включва антрациклин съдържащи химиотерапевтични режими (суслорфосфамиде, дохогубицин, vincristine, prednisone – CHOP; CHOP с etoposide – CHOEP, ifosfamide, carboplatin и etoposide – ICE, хиперфракционирани суслорфосфамиде, vincristine, doxorubicin и дexamethasone – НурегCVAD). Положителната експресия на CD30 върху неопластичната популация при BIA-ALCL е солидно основание за включване на моноклоналното антитяло Brentuximab vedotin в терапевтичния подход. Съобщава се постигане на пълен терапевтичен отговор както при прилагането му като първа, така и като втора линия на лечение^[37,38]. Включването в клинични проучвания винаги, когато това е възможно, е силно препоръчително при всички пациенти с тази рядко срещана нозологична единица, каквато представлява BIA-ALCL^[39,40].

Заклучение

BIA-ALCL представлява една от най-новите нозологични единици, която поставя изключително интересни интердисциплинарни проблеми относно генезата на туморите, възможностите ни да ги диагностицираме и лекуваме, както и важни етични въпроси в медицината.

BIA-ALCL е изключително рядко срещана към момента неоплазия, която по правило е с индолентен клиничен ход. Въпреки че абсолютният риск от развитие на BIA-ALCL остава изключително нисък, идентифицира-

нето на тази нозология и възможните клинични последици изискват адекватна информираност на широк кръг медицински специалисти. В тази връзка, през октомври 2019 г. FDA публикува декларация, в която предлага да бъде включено „предупреждение за опаковка“ върху етикетите на гръдните импланти, което следва да включва информация за рискове, в т.ч. за риска от BIA-ALCL. Предложението съдържа и форма, която подпомага пациента при вземане на решение и дава възможност да потвърди, че приема „индивидуалните рискове от импланти на гръдта“, в т.ч. риска от BIA-ALCL^[41]. ■

Книгопис:

- Sieber DA, Adams WP Jr. What's Your Micromort? A Patient-Oriented Analysis of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma (BIA-ALCL). *Aesthet Surg J*. 2017 Sep 1;37(8):887-891.
- Cronin TD, Gerow FJ. Augmentation mammoplasty: A new "natural feel" prosthesis. In Transactions of the 1rd International Congress of Plastic Surgery (Excerpta Medica International Congress Series No 66) Amsterdam, Excerpta Medica 1964: 41-49.
- Bizjak M, Selmi C, Praprotnik S, Bruck O, Pericone C, Ehrenfeld M, Shoenfeld Y. Silicone implants and lymphoma: The role of inflammation. *J Autoimmun*. 2015 Dec;65:64-73.
- Fleury FF, Ribeiro MM, Ramalho LC, Ayres VJ, Seleti RO, Ferreira CA, Rowada D Jr. Silicone-induced granuloma of breast implant capsule (SIGBIC): similarities and differences with anaplastic large cell lymphoma (ALCL) and their differential diagnosis. *Breast Cancer* (Dove Med Press). 2017 Mar 10;9:133-140.
- Noels EC, Lapid O, Lindeman JH, Bastiaaen E. Breast implants and the risk of breast cancer: a meta-analysis of cohort studies. *Aesthet Surg J*. 2015 Jan;35(1):55-62.
- Thomas A, Link BK, Altekrose S, Romitti PA, Schroeder MC. Primary Breast Lymphoma in the United States: 1975-2013. *J Natl Cancer Inst*. 2017 Jun 1;109(6):djw294.
- Keech JA Jr and Creech BJ. Anaplastic T-cell lymphoma in proximity to a saline-filled breast implant. *Plast Reconstr Surg* 100: 554-555, 1997.
- Anaplastic Large Cell Lymphoma (ALCL) In Women with Breast Implants: Preliminary FDA Findings and Analyses. <http://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/ImplantsandProsthetics/BreastImplants/ucm239996.htm>
- Swerdlow, S. H. et al. (eds). WHO classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th edn, (International Agency for Research on Cancer, Lyon, France, 2017).
- Clemens MW, Miranda RN. Coming of age: Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma after 18 years of investigation. *Clin Plast Surg*. 2015;42(4):605-613.
- Caon J, Wai ES, Hart J, Alexander C, Truong PT, Sehn LH, Connors JM. Treatment and outcomes of primary breast lymphoma. *Clin Breast Cancer*. 2012 Dec;12(6):412-9.
- Cheah CY, Campbell BA, Seymour JF. Primary breast lymphoma. *Cancer Treat Rev*. 2014 Sep;40(8):900-8.
- Collett DJ, Rakhorsh H, Lennox P, Magnusson M, Cooler R, Deva AK. *Plast Reconstr Surg*. 2019 Mar;143(3S A Review of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma):30S-40S.
- Kaartinen I, Sunela K, Alanko J, Hukkinen K, Karjalainen-Lindsberg ML, Svarcar C. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma – From diagnosis to treatment. *Eur J Surg Oncol*. 2017 Aug;43(8):1385-1392.
- Leberfinger AN, Behar BJ, Williams NC, et al. Breast Implant-Associated Large Cell Lymphoma: a systematic review. *JAMA Surg*. 2017;152(12):1161-1168.
- Loch-Wilkinson A, Beath KJ, Knight RJW, Wessels WLF, Magnusson M, Papadopoulos T, Connell T, Locks M, Hopper I, Cooler R, Vickery K, Joshi PA, Prince HM, Deva AK. Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma in Australia and New Zealand: High-Surface-Area Textured Implants Are Associated with Increased Risk. *Plast Reconstr Surg*. 2017 Oct;140(4):645-654.
- McGuire P, Reisman NR, Murphy DK. Risk factor analysis for capsular contracture, malposition, and late seroma in subjects receiving natrelle 410 form-stable silicone breast implants. *Plast Reconstr Surg*. 2017;139(1):1-9.
- Cordeiro PG, Ghione P, Ni A, Hu Q, Ganesan N, Galasso N, Dogan A, Horwitz SM. Risk of breast implant associated anaplastic large cell lymphoma (BIA-ALCL) in a cohort of 3546 women prospectively followed long term after reconstruction with textured breast implants. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2020 Jan 20. pii: S1748-6812(20)30001-2. doi: 10.1016/j.bjps.2019.11.064.

- Campanale A, Boldrini R, Marletta M. 22 Cases of Breast Implant-Associated ALCL: Awareness and Outcome Tracking from the Italian Ministry of Health. *Plast Reconstr Surg*. 2018 Jan;141(1):11e-19e.
- Paltzel M, Zarubova L, Klener P, Barta J, Benkova K, Brandejsova A, Trnny M, Gürlich R, Sukop A. Anaplastic Large-Cell Lymphoma Associated with Breast Implants: A Case Report of a Transgender Female. *Aesthetic Plast Surg*. 2018 Apr;42(2):451-455.
- Srinivasa DR, Miranda RN, Kaura A, Francis AM, Campanale A, Boldrini R, Alexander J, Deva AK, Gravina PR, Medeiros LJ, Nasti K, Butler CE, Clemens MW. Global Adverse Event Reports of Breast Implant-Associated ALCL: An International Review of 40 Government Authority Databases. *Plast Reconstr Surg*. 2017 May;139(5):1029-1039.
- Swanson E, Mackay DR. Why the Micromort Concept Falls Short in Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma (BIA-ALCL) Risk Analysis. *Aesthet Surg J*. 2018 Feb 15;38(3):NP68-NP70.
- Lowe DB, Storkus WJ. Chronic inflammation and immunologic-based constraints in malignant disease. *Immunotherapy*. 2011 Oct;3(10):1265-74.
- Kadin ME, Deva A, Xu H, Morgan J, Khare P, MacLeod RA, Van Natta BW, Adams WP Jr, Brody GS, Epstein AL. Biomarkers Provide Clues to Early Events in the Pathogenesis of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma. *Aesthet Surg J*. 2016 Jul;36(7):773-81.
- Goren I, Segal G, Shoenfeld Y. Autoimmune/ inflammatory syndrome induced by adjuvant (ASIA) evolution a ser silicone implants. Who is at risk? *Clin Rheumatol* 2015; 34 (10): 1661-6.
- Ye X, Shokrollahi K, Rozen WM, Conyers R, Wright P, Kenner L, et al. Anaplastic large cell lymphoma (ALCL) and breast implants: Breaking down the evidence. *Mutat Res Mutat Res*. 2014 Oct;762:123-32.
- Kadin ME, Morgan J, Xu H, Epstein AL, Sieber D, Hubbard BA, Adams WP Jr, Bacchi CE, Goes JCS, Clemens MW, Medeiros LJ, Miranda RN. IL-13 is produced by tumor cells in Breast Implant Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma: implications for pathogenesis. *Human Pathology*. 2018 Aug; 78: 54-62.
- Xu J, Wei S. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma: review of a distinct clinicopathologic entity. *Arch Pathol Lab Med*. 2014 Jun;138(6):842-6.
- Pieszko K, Kuczynski M, Murawa D. Breast-implant-associated anaplastic large cell lymphoma (BIA-ALCL) – How to diagnose and treat? *NOWOTWORNY Journal of Oncology*. 2018; 68(1):15-21.
- Adrada BE, Miranda RN, Rauch GM, et al. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma: sensitivity, specificity, and findings of imaging studies in 44 patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;147(1):1-14.
- Ladani S, Valassiadou K, Griffin Y, Miall F. Use of 18F-fludeoxyglucose positron emission tomography-CT in the management of breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma. *BJR Case Rep* 2016; 2: 20150424.
- Ronchi A, Montella M, Argenzio V, Lucia A, De Renzo A, Alfano R, Franco R, Cozzolino I. Diagnosis of anaplastic large cell lymphoma on late peri-implant breast seroma: Management of cytological sample by an integrated approach. *Cytopathology*. 2018 Jun;29(3):294-299.
- Ferrufino-Schmidt MC, Medeiros LJ, Liu H, Clemens MW, Hunt KK, Laurent C, Lofis J, Amin MB, Ming Chai S, Morine A, Di Napoli A, Dogan A, Parkash V, Bhagat G, Tritz D, Quesada AE, Pina-Oviedo S, Hu Q, Garcia-Gomez FJ, Jose Borrero J, Horna P, Thakral B, Narbaitz M, Hughes RC 3rd, Yang LJ, Fromm JR, Wu D, Zhang D, Sohani AR, Hunt J, Vadlamani IU, Morgan EA, Ferry JA, Szigeti R, C Tardio J, Granados R, Dertinger S, Olfner JA, Pircher A, Hosy J, Young KH, Miranda RN. Clinicopathologic Features and Prognostic Impact of Lymph Node Involvement in Patients With Breast Implant-associated Anaplastic Large Cell Lymphoma. *Am J Surg Pathol*. 2018 Mar;42(3):293-305.
- Cheson BD. Staging and response assessment in lymphomas: the new Lugano classification. *Chin Clin Oncol*. 2015 Mar;4(1):5.
- Clemens MW, Jacobsen ED, Horwitz SM. 2019 NCCN Consensus Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma (BIA-ALCL). *Aesthet Surg J*. 2019 Jan 31;39(Supplement 1):S3-S13.
- Laurent C, Delas A, Gaulard P, Haioun C, Moreau A, Xerri L, Travaise-Glehen A, Rousset T, Quintin-Roue I, Petrella T, Emile JF, Amara N, Rochaix P, Chenard-Neu MP, Tassei AM, Menet E, Chomarar H, Costes V, Andrac-Meyer L, Michiels JF, Chassagne-Clement C, de Leval L, Brousset P, Delsol G, Lamant L. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma: two distinct clinicopathological variants with different outcomes. *Ann Oncol*. 2016 Feb;27(2):306-14.
- Johnson L, O'Donoghue JM, McLean N, Turton P, Khan AA, Turner SD, Lennard A, Collis N, Butterworth M, Gui G, Bristol J, Hurren J, Smith S, Grover K, Spyrou G, Krupa K, Azmy IA, Young IE, Staiano JJ, Khalil H, MacNeill FA. Breast implant associated anaplastic large cell lymphoma: The UK experience. Recommendations on its management and implications for informed consent. *Eur J Surg Oncol*. 2017 Aug;43(8):1393-1401.
- Alderuccio JP, Desai A, Yepes MM, Chapman JR, Vega F, Lossos IS. Frontline brentuximab vedotin in breast implant-associated anaplastic large-cell lymphoma. *Clin Case Rep*. 2018 Feb 16;6(4):634-637.
- Richardson K, Alrifai T, Grant-Szymanski K, Kouris GJ, Venugopal P, Mahon B, Karmali R. Breast implant-associated anaplastic large-cell lymphoma and the role of brentuximab vedotin (SGN-35) therapy: A case report and review of the literature. *Richardson K, Alrifai T, Grant-Szymanski K, Kouris GJ, Venugopal P, Mahon B, Karmali R. Mol Clin Oncol*. 2017 Apr;6(4):539-542.
- Chihara D, Fanale MA. Management of Anaplastic Large Cell Lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2017 Apr;31(2):209-222.
- Statement on the agency's continued efforts to protect women's health and enhance safety information available to patients considering breast implants, 10/23/2019. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/statement-agencys-continued-efforts-protect-womens-health-and-enhance-safety-information-available>.
- FDA Breast Implant Associated-Anaplastic Large Cell Lymphoma (BIA-ALCL) – Letter to Health Care Providers, 07/24/2019. <https://www.fda.gov/medical-devices/letters-health-care-providers/breast-implant-associated-anaplastic-large-cell-lymphoma-bia-alcl-letter-health-care-providers>.