



FREQUENTLY ASKED QUESTIONS: BIA-ALCL (BREAST IMPLANT ASSOCIATED – ANAPLASTIC LARGE CELL LYMPHOMA)

M de Boer
MAM Mureau
RRWJ van der Hulst
JP De Boer
D De Jong
HA Rakhorst

WERKPROTOCOL BIA-ALCL; FREQUENTLY ASKED QUESTIONS BIA-ALCL
Nederlandse vereniging voor Plastische Chirurgie versie 4 januari 2018

1. ACHTERGROND

BIA-ALCL is een zeldzaam lymfoom dat ontstaat in de peri-prothetische ruimte rondom borstimplantaten. Bij het overgrote merendeel van de patiënten met BIA-ALCL treedt complete remissie op na adequate behandeling.¹ Er zijn echter gevallen waarbij patiënten door ziekteprogressie overleden zijn.^{2,3} Begin 2018 waren ongeveer 359 casus bij de FDA bekend.⁴ In een Nederlandse studie uit 2018, gepubliceerd in de JAMA Oncology, werden de actuele risico's op BIA-ALCL onderzocht.⁵ Het is van groot belang dat er klinische awareness is over deze ziekte-entiteit, opdat adequate diagnostiek en therapie tijdig ingezet kan worden en alle bestaande casus geregistreerd worden. Naar aanleiding van de recente publicatie heeft de NVPC de volgende uitgangsvragen en antwoorden opgesteld aangaande BIA-ALCL volgens een internationale richtlijn.⁶

2. UITGANGSVRAGEN EN ANTWOORDEN

Wat is 'Breast Implant Associated - Anaplastic Large Cell Lymphoma' (BIA-ALCL)?

'Breast Implant Associated - Anaplastic Large Cell Lymphoma' (BIA-ALCL) is een zeldzame complicatie bij borstprothesen.⁷ BIA-ALCL is een grootcellig anaplastisch T-cel lymfoom (CD30 positief) dat voorkomt in de peri-prothetische vloeistof of in het peri-prothetische kapsel. BIA-ALCL ontstaat gemiddeld 10 jaar na implantatie. Het is een lymfoom dat zich uit als seroom of een vaste zwelling (massa) in het kapsel van het borstimplantaat meer dan 1 jaar na implantatie.^{8,9}

Hoe vaak komt BIA-ALCL voor?

Jaarlijks worden in Nederland 25.000 tot 30.000 borstprothesen geplaatst,¹⁰ waarbij wordt aangenomen dat ongeveer 3% van de vrouwen in Nederland borstprothesen heeft.⁵ Er wordt geschat dat in de wereld ongeveer 10 tot 11 miljoen vrouwen borstprothesen hebben. Momenteel zijn er wereldwijd 359 casus BIA-ALCL bij de FDA gerapporteerd.² BIA-ALCL is een zeldzaam lymfoom, waarbij het relatieve risico, of wel het risico dat een vrouw met een borstprothese in vergelijking met een vrouw zonder borstprothese ALCL in de borst krijgt, 421,8 is (OR = 421,8 [95% CI 52,6-3385,2, P<0.001]).⁵ Er werd vastgesteld dat vrouwen met een borstimplantaat in Nederland een kans hebben van 1 op de 35.000 om dit type lymfklierkanker voor hun 50^e levensjaar te ontwikkelen. Dit loopt op tot 1 op de 7.000 als vrouwen met een implantaat de leeftijd van 75 jaar hebben bereikt.⁵ Zowel in deze studie als in andere internationale studies lijkt BIA-ALCL vaker voor te komen bij macro-getextureerde prothesen,⁵ echter BIA-ALCL is bij alle typen prothesen beschreven, maar het minst bij gladde prothesen.²

Wat voor maatregelen moeten er aangaande BIA-ALCL bij het informed consent vooraf aan borstprothese chirurgie worden genomen?

Voorafgaand aan een mamma-augmentatie of mamma-reconstructie waarbij borstprothesen gebruikt worden, wordt aanbevolen het risico op BIA-ALCL aan de patiënt mede te delen. De patiënt moet zich bewust zijn van het bestaan van BIA-ALCL en de symptomen, zodat er bij klachten tijdig een plastisch chirurg geconsulteerd kan worden. Hiernaast is het van groot belang dat er shared-decision making en informed consent omtrent BIA-ALCL is voorafgaand aan implantatie van een borstprothese.¹¹ Deze informatie is verwerkt in de chirurgische bijsluiters van de NVPC: (http://www.nvpc.nl/uploads/chirurgische_bijsluiters/3141414DOC-PL-DEFINITIEF%20Chirurgische%20bijsluiters%20Borstvergroting%20versie%201.2%20FORMAT%20WEB-SITE.pdf).

Wat zijn risicofactoren?

Momenteel is enkel het gebruik van macro-getextureerde borstprothesen geïdentificeerd als risicofactor die bijdraagt aan het ontwikkelen van BIA-ALCL. Echter, BIA-ALCL komt bij alle typen borstprothesen voor, maar het minst bij gladde prothesen.

Hoe herkent men BIA-ALCL?

BIA-ALCL staat in de differentiaal diagnose als er onbegrepen periprosthetische seroomvorming is of als er in het periprosthetische kapsel massa's gevonden worden.¹ Bij elke patiënt die zich na een mamma-augmentatie of mammarreconstructie presenteert met onbegrepen seroomvorming of massavorming rondom de prothese, moet adequaat lichamelijk onderzoek (seroom, massa, axillaire lymfadenopathie) en diagnostiek (echo geleide punctie) worden ingezet. De a priori kans op BIA-ALCL blijft laag, maar het is van belang diagnostisch onderzoek in te zetten naar BIA-ALCL.^{5,12}

Hoe wordt de diagnose BIA-ALCL gesteld?

In figuur 1 wordt een algoritme gepresenteerd over hoe je een vrouw met onbegrepen seroom of zwelling rond een prothese kunt behandelen. De diagnose BIA-ALCL wordt gesteld op basis van cytologisch onderzoek van het seroom (periprosthetische vloeistof) of histologisch onderzoek van een massa (peri-prosthetische kapsel). Dit materiaal moet door middel van cytologische punctie of biopsie verkregen worden. Het verdient aanbeveling te bellen met uw PA-lab en het op te sturen naar een hematopatholoog of te verwijzen naar Prof D de Jong (hematopatholoog in het VUMC).^{5,9,12}

Hoe wordt BIA-ALCL behandeld?

Wanneer er daadwerkelijk sprake is van BIA-ALCL is het van belang de patiënt door te verwijzen naar een hemato-oncoloog voor verdere oncologische work-up.⁹ In de praktijk betekent dit meestal dat door de hemato-oncoloog (locoregionale) beeldvorming zoals een MRI of echo, dan wel een (PET-)CT scan van thorax en abdomen verricht zal worden met eventueel beenmergonderzoek (biopt en aspiratie).⁹ Ook kan de patiënt besproken worden in een multidisciplinair overleg, bij voorkeur het mamma-MDO of MDO-hematologie.⁹ Meestal is de ziekte beperkt tot het periprosthetische vocht en/of het kapsel.

Hieruit zal het verdere geïndiceerde plastisch chirurgische beleid (explantatie en capsulectomie) en hemato-oncologische beleid (chemotherapie, radiotherapie en/of stamcel transplantatie) volgen.^{1,9} Afhankelijk van het stadium van het lymfoom, mede bepaald door de eventuele disseminatie van het lymfoom naar axillaire klieren of elders, wordt de therapie ingezet. De therapie bestaat vrijwel altijd uit explantatie van de prothese met het kapsel in de vorm van een capsulectomie.

Wat zijn de implicaties voor borstreconstructie bij patiënten na BIA-ALCL?

Er bestaat weinig wetenschappelijk bewijs om een advies te baseren over reconstructie van de mamma na BIA-ALCL op wens van de patiënt. Afhankelijk van de ondergane therapie (o.a. radiotherapie) zal per casus een beleid bepaald moeten worden, waarbij onder andere autologe mogelijkheden voor reconstructie dienen te worden overwogen.

Indien een vrouw toch (een) borstprothese(n) wenst, is op dit moment de internationale aanbeveling gladde prothesen te overwegen.

Wat is de prognose van BIA-ALCL?

De prognose is afhankelijk van het stadium van de ziekte en eventuele aanwezige disseminatie. Bij het overgrote merendeel (90-95%) van de patiënten treedt complete remissie op na adequate behandeling. Er zijn echter gevallen waarbij patiënten met uitgebreide stadium 4 ziekte, veelal na late diagnose, door ziekteprogressie overleden zijn.^{5,6} Daarom heeft de NVPC in samenwerking met de IGJ i.o. zich tot doel gesteld om meer over het voorkomen, de diagnostiek en de behandeling van BIA-ALCL te weten te komen.

Waaruit bestaat de follow-up na BIA-ALCL?

Het heeft de aanbeveling om patiënten elke 6 maanden voor een periode van in ieder geval 2 jaar te vervolgen door een hemato-oncoloog voor controle op een locoregionaal recidief, bijvoorbeeld door middel van mammografie en/of echo van de axillae en eventueel door middel van PET-scan en/of CT-scan.^{9,13}

Wat zijn de aanbevelingen ten aanzien van veiligheid van borstprothesen naar aanleiding van de recente publicatie?

(onderstaand antwoord werd mede door IGJ i.o. opgesteld)

In de Europese Unie beoordelen aangemelde instanties (notified bodies) of borstprothesen aan de gestelde wettelijke eisen voldoen. De Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd in oprichting (IGJ i.o.) houdt toezicht op de Nederlandse notified bodies. In Amerika is de Food and Drug Administration (FDA) hiervoor verantwoordelijk. De Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd in oprichting informeert over borstprothesen als volgt op haar website:^{14,15}

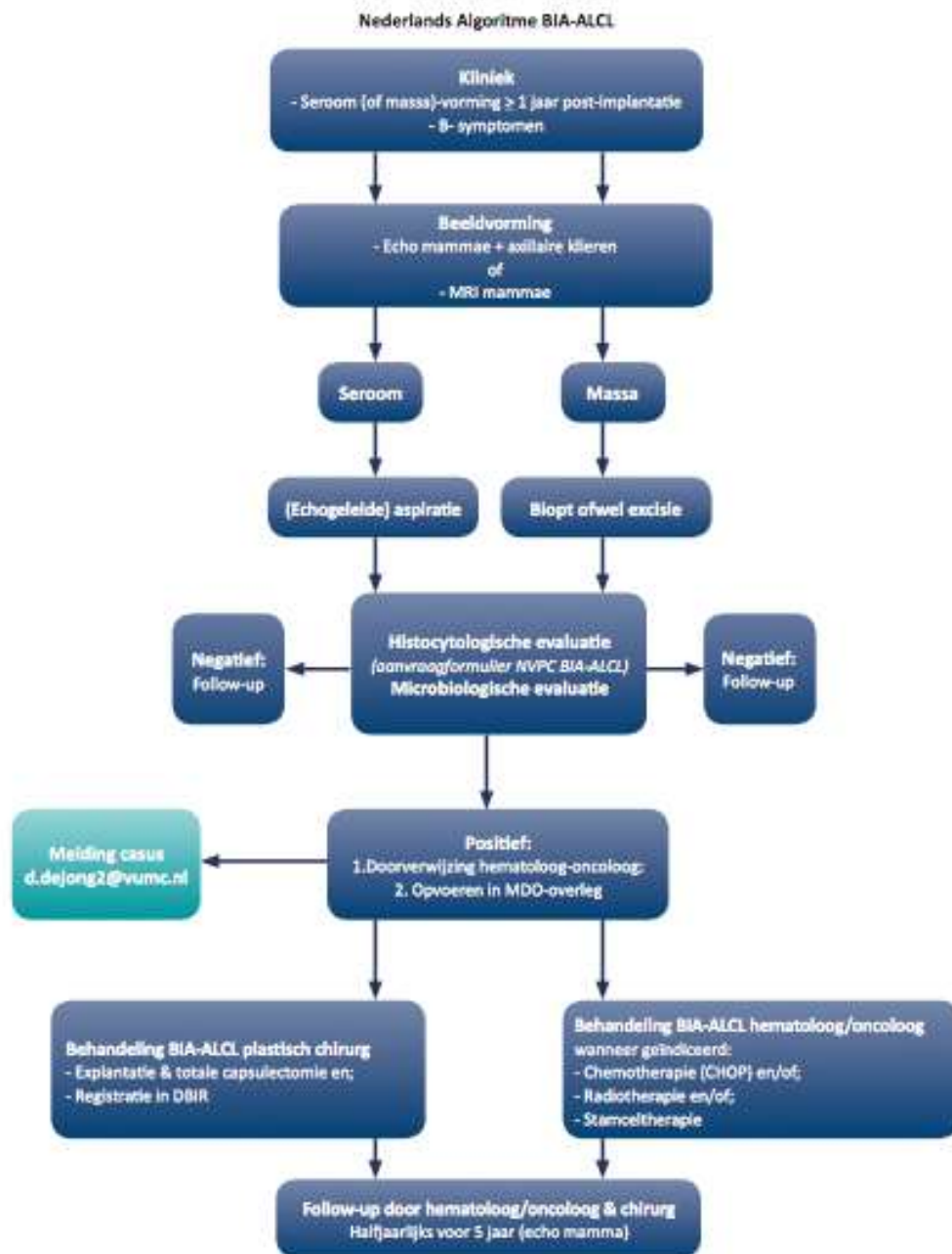
- A. Borstprothesen mogen worden gebruikt;
- B. Borstprothesen hebben bijwerkingen en vrouwen die (een) borstprothese(n) wensen moeten hierover adequaat worden ingelicht;
- C. Vrouwen met borstprothesen hoeven deze niet preventief te laten verwijderen;
- D. Goede voorlichting over de mogelijkheden bij een borstreconstructie of borstvergroting met borstprothesen is belangrijk. Hierbij is het ook belangrijk alternatieve technieken te overwegen, zoals het gebruik van lichaamseigen weefsel (vrije lap) of lichaamseigen vet (lipofilling);
- E. Vrouwen die veranderingen (zoals een zwelling of knobbel) rondom hun borstprothese opmerken, moeten contact opnemen met de huisarts en eventueel met de plastisch chirurg om zich te laten onderzoeken.

De Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd in oprichting geeft dus aan dat borstprothesen voldoen aan de geldende regelgeving en dat prothesen niet preventief verwijderd hoeven te worden.^{8,9} Dit is gebaseerd op informatie die sinds begin 2017 beschikbaar is. Vervolgonderzoek op Europees niveau naar aanleiding van bovengenoemde publicatie uit 2018 zal worden ingezet om deze huidige adviezen verder te onderbouwen. Als een patiënt overweegt om haar prothese(n) wel te laten verwijderen, is dit een individuele afweging waarbij meerdere aspecten meetellen, zoals de indicatie voor de prothese en de medische voorgeschiedenis (bijv. borstkanker). Belangrijk is te weten dat alleen bij specifieke medische redenen, waaronder BIA-ALCL, de operatie om de prothese(n) en het kapsel te verwijderen wordt vergoed. In andere gevallen zal de patiënt zelf de kosten van een dergelijke procedure moeten betalen.^{14,15}

MELD DE CASUS

Het is van groot belang om, na het stellen van de diagnose of na de explantatie, de BIA-ALCL casus te registreren in DBIR. Hiernaast wordt aanbevolen de casus te melden aan het Nederlandse BIA-ALCL onderzoek consortium (contact M de Boer; mintsje.de.boer@mumc.nl), prof Daphne de Jong (email) of het NVPC bureau. J.P. De Boer (j.d.boer@nki.nl), hematoloog in het NKI-AVL is beschikbaar voor nader overleg.

Figuur 1: Klinisch algoritme voor de diagnostiek en behandeling van BIA-ALCL



LITERATUUR

1. 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(2):114-120.
2. US Food and Drug Administration. Anaplastic Large Cell Lymphoma (ALCL) (2016) <http://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/ImplantsandProsthetics/Breast-Implants/ucm239995.htm>
3. Carty MJ, Pribaz JJ, Antin JH, Volpicelli ER, Toomey CE, Farkash EA, Hochberg EP. A patient death attributable to implant-related primary anaplastic large cell lymphoma of the breast. *Plast Reconstr Surg.* 2011 Sep;128(3):112e-118
4. Cox-Limpens KEM, Nijhof A, van Kampen RJW, Meesters-Caberg MAJ. A rare but serious complication of breast implants: anaplastic large cell lymphoma. *Nederlands tijdschrift voor Plastische Chirurgie,* 2015(2): 87 [Dutch]
5. de Boer M, Leeuwen FE, Hauptman M, et al. Breast implants and the risk of anaplastic large cell lymphoma in the breast. *JAMA Oncology;* 2018;4 (3):1-7
6. American Society of Plastic Surgeons. Frequently Asked Questions (FAQ): A Guide to Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma (2016). <http://www.theapsf.org/Documents/Clinical/PROFILE/profile-faq.pdf>
7. Keech JA Jr, Creech BJ. Anaplastic T-cell lymphoma in proximity to a saline-filled breast implant. *Plast Reconstr Surg.* 1997;100:554–555.
8. Thompson PA, Lade S, Webster H, Ryan G, Prince HM . Effusion-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma Of The Breast: Time For It To Be Defined As A Distinct Clinico-Pathological Entity. *Haematologica.* 2010 Nov;95(11):1977-9
9. Kim B, Predmore ZS, Mattke S, van Busum K, Gidengil CA. Breast Implant-associated Anaplastic Large Cell Lymphoma: Updated Results from a Structured Expert Consultation Process. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2015 Feb 6;3(1):e296.
10. Hommes JE, Mureau MAMA, Harmsen M, Rakhorst HA. Which breast implant do I have? The importance of the Dutch Breast Implant Registry. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2016;160:A9728 [Dutch]
11. Clemens MW, Miranda RN, Butler CE. Breast Implant Informed Consent Should Include the Risk of Anaplastic Large Cell Lymphoma. *Plast Reconstr Surg.* 2016 Apr;137(4):1117-22.
12. de Jong D, Vasmel WL, de Boer JP, Verhave G, Barbé E, Casparie MK, van Leeuwen FE. Anaplastic large-cell lymphoma in women with breast implants. *JAMA* 2008;300:2030–35.
13. Thompson PA, Prince HM. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma: a systematic review of the literature and mini-meta analysis. *Curr Hematol Malig Rep.* 2013 Sep;8(3):196-210.
14. Food and Drug Administration (FDA). Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma (BIA-ALCL). Geraadpleegd op 23.08.2017 via <https://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/ImplantsandProsthetics/BreastImplants/ucm239995.htm>
15. Inspectie voor de Gezondheidszorg. Borstimplantaten. Grootcellig Anaplastisch lymfoom (ALCL) Geraadpleegd op 28.09.2017. <https://www.igi.nl/onderwerpen/borstimplantaten/grootcellig-anaplastisch-lymfoom-alcl> & <https://www.igi.nl/documenten/publicaties/2017/09/28/veelgestelde-vragen-over-alcl-gerelateerd-aan-borstimplantaten>