
Brystimplantat-assosiert anaplastisk storcellet lymfom

KLINISK OVERSIKT

LARS FRICH

lfrich@ous-hf.no

Seksjon for rekonstruktiv og onkologisk plastikkirurgi

Kreftkirurgisk avdeling

Oslo universitetssykehus, Radiumhospitalet

Forfatterbidrag: idé, utforming/design, tolking av data, litteratursøk, utarbeiding/revisjon av manus og figurer samt godkjenning av innsendt manusversjon.

Lars Frich er dr. med., spesialist i generell kirurgi og plastikkirurgi, overlege og medisinsk redaktør i Tidsskriftet.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

ROBERT HERMANN

Seksjon for rekonstruktiv og onkologisk plastikkirurgi

Kreftkirurgisk avdeling

Oslo universitetssykehus, Radiumhospitalet

Forfatterbidrag: utarbeiding/revisjon av manuset og godkjenning av innsendt manusversjon.

Robert Hermann er spesialist i generell kirurgi og plastikkirurgi og overlege.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

TRULS RYDER

Seksjon for rekonstruktiv og onkologisk plastikkirurgi

Kreftkirurgisk avdeling

Oslo Universitetssykehus, Radiumhospitalet

Forfatterbidrag: utarbeiding/revisjon av manuset og godkjenning av innsendt manusversjon.

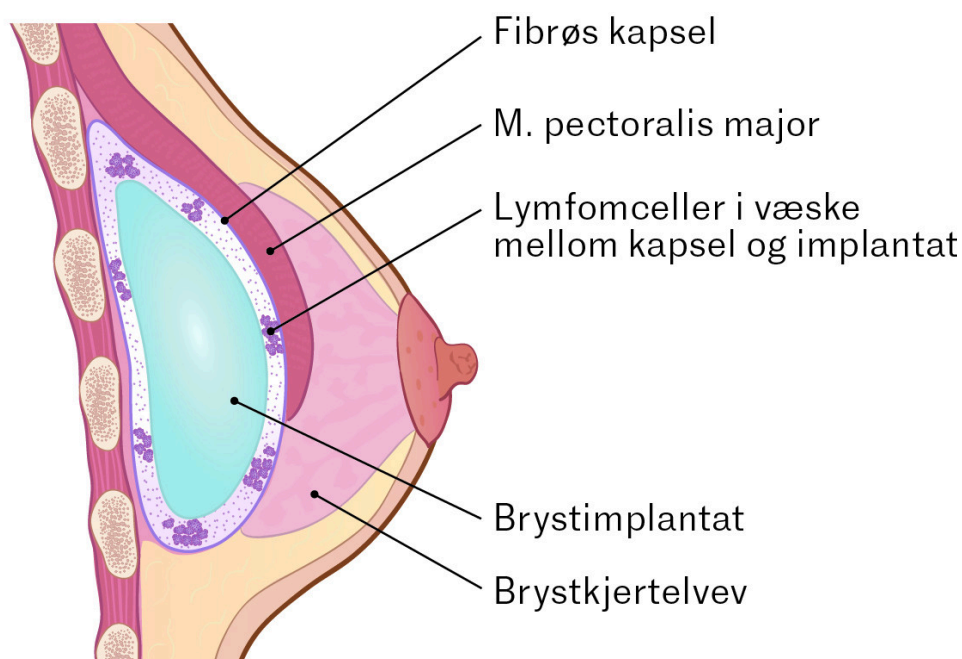
Truls Ryder er spesialist i plastikkirurgi og seksjonsoverlege. Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Brystimplantat-assosiert anaplastisk storcellet lymfom er en undergruppe av non-Hodgkins lymfom som kan oppstå rundt overflaten på teksturerte brystimplantater eller hos pasienter som tidligere har hatt teksturerte brystimplantater. Tilstanden bør mistenkes ved sent debuterende brystasymmetri og seromdannelse rundt et brystimplantat. Hvis implantatet med omliggende bindevevskapsel fjernes, er prognosen som oftest svært god. Formålet med denne kliniske oversiktsartikkelen er å gi en kortfattet oversikt over diagnostikk og behandling av brystimplantat-assosiert anaplastisk storcellet lymfom.

Brystimplantater har siden 1962 vært benyttet til kosmetiske prosedyrer og rekonstruksjon etter brystkreft. Første generasjons brystimplantater var dråpeformede og bestod av et silikonskall med glatt overflate fylt med silikongel (1). Kapselkontraktur, hvor en fortykket bindevevskapsel ble dannet rundt implantatet, forekom hyppig, noe som førte til et hardt og ømt bryst (2). Silikonskallets glatte overflate gjorde at implantatet kunne rotere, noe som ga brystet et unaturlig utseende. De første implantatene var derfor utstyrt med lapper av Dacron for å fikse implantatet mot brystveggen. Innfestingen av lappene i implantatet var et svakt punkt som kunne føre til ruptur av det ytre skallet, og denne løsningen ble forlatt. Implantatene ble forsøkt forbedret ved å bruke silikonfyll med ulike egenskaper og andre typer fyll, som saltvann, metylcellulose eller olje (3). Utfordringene med kapselkontraktur, rotasjon og ruptur ble forsøkt løst ved modifikasjoner av implantatenes ytre skall. På 1970-tallet ble det utviklet implantater hvor silikonskallet var dekket med grovteksturert polyuretanskum. Overflatens tekstur førte til friksjon mellom implantatet og den omliggende arrkapselen, noe som forhindret rotasjon og førte til at det ble dannet en ikke-lineær overflate av kollegenfibrene i kapselen, som reduserte forekomsten av kontrakturer. Implantater med overflatekstur på selve silikonskallet ble lansert på 1980-tallet. På 1980- og 90-tallet førte bekymringer om en mulig assosiasjon mellom lekkasje av silikonfyll og bindevevssykdommer til at det i 1992 ble vedtatt et forbud i USA mot bruk av brystimplantater med silikonfyll. Dette forbudet ble først opphevet i 2006 (4–6).

Brystimplantat-assosiert anaplastisk storcellet lymfom (*breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma, BIA-ALCL*) er en sjelden variant av T-cellelymfom som første gang ble beskrevet i 1997. Det første kjente tilfellet var en 41 år gammel kvinne som fem år tidligere hadde fått innlagt brystimplantater med skall av teksturert silikon fylt med saltvann. Hun utviklet en sjelden undergruppe av non-Hodgkins lymfom, anaplastisk storcellet

lymfom, i det ene brystet. Forfatterne konkluderte med at en årsakssammenheng mellom brystimplantatet og denne krefttypen ikke kunne påvises med sikkerhet (7). I 2011 utga Food and Drug Administration (FDA) en rapport basert på 18 studier fra perioden 1997–2010 som inkluderte til sammen 34 tilfeller anaplastisk storcellet lymfom hos kvinner med brystimplantater. Rapporten konkluderte med at det forelå en mulig sammenheng mellom anaplastisk storcellet lymfom og brystimplantater (8). I et samarbeid mellom FDA og American Society of Plastic Surgeons ble det i 2012 opprettet et register over pasienter diagnostisert med brystimplantat-assosiert anaplastisk storcellet lymfom (9). I 2016 ble kreftformen registrert som en egen lymfomentitet av Verdens helseorganisasjon (WHO) (10). I motsetning til brystkreft som oppstår i brystparenkymet, oppstår brystimplantat-assosiert anaplastisk storcellet lymfom rundt overflaten på teksturerede brystimplantater, og påvises vanligvis ved aspirasjon av væske fra seromkaviteten mellom implantatet og den omliggende fibrøse bindevevskapselen (figur 1).



Figur 1 Illustrasjonen viser et bryst med et implantat under den store brystmuskelen og brystimplantat-assosiert anaplastisk storcellet lymfom (BIA-ALCL) lokalisert i væsken mellom implantatets overflate og den fibrøse bindevevskapselen. Illustrasjon: Jeanette Engqvist / Illumedic.

Formålet med denne artikkelen er å presentere oppdatert kunnskap om etiologi, patogenese og forekomst av brystimplantat-assosiert anaplastisk storcellet lymfom og utredning ved mistanke om tilstanden. Artikkelen er basert på konsensusbaserte retningslinjer, litteratursøk og egen klinisk erfaring.

Etiologi og patogenese

Etiologien for brystimplantat-assosiert anaplastisk storcellet lymfom er ikke avklart. Kronisk inflammasjon, tekstur på implantatets ytterskall, biofilm og genetiske faktorer har vært foreslått som medvirkende årsaker (11). Type fyll i

implantatet synes ikke å være av betydning. Ifølge ISO-klassifikasjonen av brystimplantaters egenskaper, defineres implantatenes overflate som glatt ved gjennomsnittlig overflatetekstur mindre enn 10 µm, mikroteksturerert fra 10 til 50 µm og makroteksturerert over 50 µm (12).

I en studie fra 2015 med gjennomgang av 173 tilfeller brystimplantat-assosiert anaplastisk storcellet lymfom, hadde alle pasienter hvor informasjon om type implantat var tilgjengelig, hatt implantater med makroteksturerert overflate. Forfatterne konkluderte med at årsaken var en multifaktoriell kronisk inflammasjon assosiert med teksturererte implantater (13). Forskjellige prosesser benyttes for å lage tekstur med ulik grovhet i implantatets silikonskall, og det har vært diskutert om selve tekturen eller måten tekturen blir tilvirket på er årsaken til assosiasjonen mellom teksturererte implantater og brystimplantat-assosiert anaplastisk storcellet lymfom (13).

En studie fra 2017 hevdet at bakteriell kontaminasjon og biofilm som følge av suboptimal kirurgisk teknikk, og ikke implantatets overflate, var årsak til denne tilstanden (14, 15). Denne studien er imidlertid kritisert for dårlig vitenskapelig kvalitet og for at forfatterne hadde økonomiske bindinger til en produsent av implantater med makroteksturerert overflate (16). Biofilmhypotesen har de senere år kommet i bakgrunnen, og en årsakssammenheng mellom makroteksturererte implantater og brystimplantat-assosiert anaplastisk storcellet lymfom ansees som etablert (17).

I en registerbasert studie fra Australia med 104 tilfeller diagnostisert i perioden 2015–19 ble det funnet høyere forekomst hos kvinner med grovteksturererte implantater sammenlignet med mikroteksturererte implantater (18). Det er ikke påvist tilfeller av anaplastisk storcellet lymfom for implantater med glatt overflate (19). Etter anmodning fra de amerikanske legemiddelmyndighetene ble makroteksturererte implantater trukket fra markedet i 2019 (20).

Det har vært diskutert om kvinner med genetisk disposisjon for brystkreft har økt risiko for brystimplantat-assosiert anaplastisk storcellet lymfom (21, 22). Dette er av spesiell betydning for kvinner med mutasjon i *BRCA1*- og *BRCA2*-genene som har økt risiko for brystkreft, og derfor tilbys risikoreducerende bilateral mastektomi. Denne gruppen kvinner vil vanligvis tilbys rekonstruksjon med implantat (23). I en studie fra Nederland fra 2020 av 49 kvinner med brystimplantat-assosiert anaplastisk storcellet lymfom, ble det funnet økt prevalens av *BRCA1*- og *BRCA2*-mutasjoner (21). Det er uklart om genetiske markører har prognostisk verdi, og genetisk testing er ikke anbefalt utenfor studier (19).

Forekomst

Det er vanskelig å fastslå insidensen av brystimplantat-assosiert anaplastisk storcellet lymfom fordi det ikke foreligger pålitelige tall for antall pasienter med implantater eller antall solgte implantater. I tidligere studier ble forekomsten av brystimplantat-assosiert anaplastisk storcellet lymfom anslått til mellom 1: 500 000 og 1: 3 000 000 (13). I en studie fra 2021 av forekomsten i 48 europeiske land med 43 bekreftede tilfeller brystimplantat-assosiert

anaplastisk storcellet lymfom, varierte antall rapporterte tilfeller per 1 000 000 innbyggere fra 4,12 i Nederland til 0,05 i Tyrkia (24). I nyere, mindre populasjonsbaserte studier er forekomsten estimert til 1: 300 (25–27). De amerikanske legemiddelmyndighetene hadde i juni 2023 registrert 1 246 bekreftede tilfeller og 63 dødsfall av denne tilstanden i verden (28). I Norge er det registrert 14 kvinner diagnostisert med brystimplantat-assosiert anaplastisk storcellet lymfom i nasjonalt kvalitetsregister for lymfoide maligniteter i perioden 2010–23 (29).

Diagnostikk

Brystimplantat-assosiert anaplastisk storcellet lymfom diagnostiseres ved funn av anaplastiske celler ved cytologisk undersøkelse av seromvæske eller histologisk undersøkelse av preparat etter kapsulektomi. Ved immunhistokjemi er de maligne cellene positive for markøren CD30 og negative for markøren ALK-1 (anaplastisk lymfomkinase) (30). Tilstanden er assosiert med både silikon- og saltvannsimpantater, og bør mistenkes hos kvinner med teksturerte implantater ved spontan hevelse i brystet eller en knute i relasjon til brystet som oppstår ett år eller mer etter implantasjon (ramme 1) (31). Median tid fra implantasjon til diagnose er ni år (9). Vår erfaring fra Radiumhospitalet er at flere kvinner forteller om rask størrelsesendring av brystet, ofte i løpet av et døgn.

Ramme 1 Symptomer på brystimplantat-assosiert anaplastisk storcellet lymfom ().

Hevelse av et bryst mer enn ett år etter implantasjon av teksturert brystimplantat

Nylig oppstått brystasymmetri

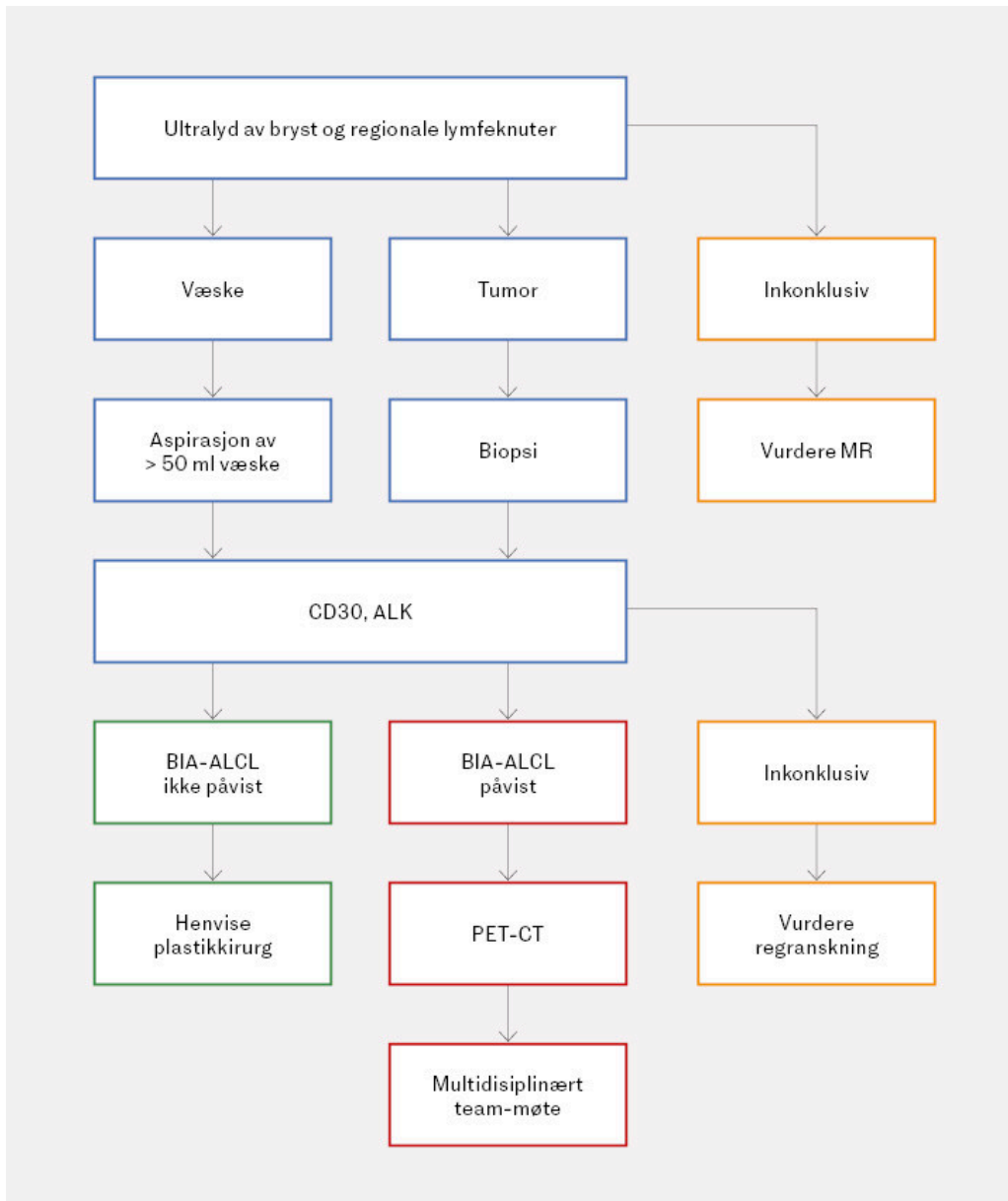
Palpabel tumor i eller ved brystet

Smerter

Rødme i hud

Retningslinjer for diagnostikk og behandling av brystimplantat-assosiert anaplastisk storcellet lymfom er basert på multidisiplinær konsensus. National Comprehensive Cancer Network utviklet i 2016 konsensusbaserte retningslinjer for diagnostikk og behandling som er tatt inn i veilederen for T-cellelymfomer. Figur 2 viser foreslått utredning ved klinisk mistanke om denne tilstanden basert på siste utgave av disse retningslinjene (31). Ved klinisk mistanke om brystimplantat-assosiert anaplastisk storcellet lymfom bør pasienten henvises til et brystdiagnostisk senter for ultralydundersøkelse av bryst og aksiller med spørsmål om periprostetisk væske, tumor i brystet eller forstørrede regionale lymfeknuter. Det må angis på henvisningen at det er mistanke om brystimplantat-assosiert anaplastisk storcellet lymfom. Ved funn av væske rundt implantatet bør minst 50 ml væske aspireres for diagnostikk med

cytologi og preparering av celleblokk. Periprostetisk væske bør sendes til diagnostisk undersøkelse ved første gangs aspirasjon fordi residiverende serom kan gi en uttynningseffekt som kan gi en falsk negativ cytologisk undersøkelse. Ved funn av tumor tas biopsi (31).



Figur 2 Flytskjema for diagnostikk av mistenkt brystimplantat-assosiert anaplastisk storcellet lymfom. Figuren er basert på National Comprehensive Cancer Networks retningslinjer (31). ALK: anaplastisk lymfom kinase; BIA-ALCL: brystimplantat-assosiert anaplastisk storcellet lymfom; MR: magnetisk resonanstomografi; PET: positronemisjonstomografi.

Ved påvist brystimplantat-assosiert anaplastisk storcellet lymfom skal det gjøres preoperativ stadieinndeling med PET-CT, og pasienten henvises til et multidisiplinært team som har erfaring med tilstanden. Teamet bør bestå av plastikkirurg, onkolog og patolog. Ved uklare funn bør regranskning av celleblokk fra aspirat vurderes ved patologisk avdeling som har erfaring med tilstanden. Ved negativ cytologi, men klinisk eller radiologisk mistanke om brystimplantat-assosiert anaplastisk storcellet lymfom, bør pasienten henvises til et senter som har erfaring med tilstanden. Forfatterne har erfaring med at brystimplantat-assosiert anaplastisk storcellet lymfom kan foreligge i

operasjonspreparat etter fjerning av kapsel på klinisk mistanke om tilstanden, selv om preoperativ analyse av periprostetisk væske kun viste atypiske celler uten sikker diagnose.

Behandling og oppfølging

Definitiv behandling er i de fleste tilfeller total intakt kapsulektomi, hvor kapsel med implantat fjernes i ett preparat. Det store flertall av pasienter diagnostiseres i tidlig stadium med sykdom avgrenset til periprostetisk væske eller infiltrasjon i kapsel uten gjennomvekst og uten radiologiske holdepunkter for affeksjon av lokoregionale lymfeknuter. Disse pasientene har svært god prognose (32, 33). Tilstanden opptrer bilateralt hos 5 % av pasientene, og profylaktisk fjerning av implantat og kapsel på kontralateral side er anbefalt (34). Profylaktisk fjerning av makroteksturert implantat hos asymptotiske kvinner er ikke anbefalt (19). Direkte eller forsinket rekonstruksjon med glatt implantat eller autolog rekonstruksjon kan vurderes (31).

En tilpasning basert på TNM-systemet er anbefalt for stadieinndeling (34). Etter komplett eksisjon følges pasienten med kliniske kontroller hver tredje til sjette måned i to år (31). Ved inkomplett eksisjon eller partiell kapsulektomi bør adjuvant behandling diskuteres i multidisiplinært team. Ved gjennomvekst av kapsel, metastase til regionale lymfeknuter eller systemisk lymfomaffeksjon anbefales kurativt rettet kjemoterapi (31).

Lars Frich er medisinsk redaktør i Tidsskriftet. Han har ikke deltatt i den redaksjonelle behandlingen av artikkelen.

Artikkelen er fagfellevurdert.

REFERENCES

1. Cronin TD, Gerow FJ. Augmentation mammoplasty: a new "Natural feel" prosthesis. Amsterdam: Excerpta Medica Foundation, 1964: 41–9.
2. Cronin TD, Greenberg RL. Our experiences with the silastic gel breast prosthesis. *Plast Reconstr Surg* 1970; 46: 1–7. [PubMed][CrossRef]
3. Santanelli di Pompeo F, Paolini G, Firmani G et al. History of breast implants: Back to the future. *JPRAS Open* 2022; 32: 166–77. [PubMed][CrossRef]
4. Kessler DA. The basis of the FDA's decision on breast implants. *N Engl J Med* 1992; 326: 1713–5. [PubMed][CrossRef]
5. Coroneos CJ, Selber JC, Offodile AC et al. US FDA breast implant postapproval studies: Long-term outcomes in 99,993 patients. *Ann Surg* 2019; 269: 30–6. [PubMed][CrossRef]
6. Tanne JH. FDA approves silicone breast implants with caveats. *BMJ* 2006; 333: 1139. [CrossRef]

7. Keech JA, Creech BJ. Anaplastic T-cell lymphoma in proximity to a saline-filled breast implant. *Plast Reconstr Surg* 1997; 100: 554–5. [PubMed] [CrossRef]
8. US Food and drug administration. Anaplastic large cell lymphoma (ALCL) in women with breast implants: Preliminary FDA findings and analyses. January 2011.
[http://www.sefap.it/farmacovigilanza_news_201102/alcl\[1\].pdf](http://www.sefap.it/farmacovigilanza_news_201102/alcl[1].pdf) Lest 27.8.2024.
9. McCarthy CM, Roberts J, Mullen E et al. Patient registry and outcomes for breast implants and anaplastic large cell lymphoma etiology and epidemiology (PROFILE): Updated report 2012-2020. *Plast Reconstr Surg* 2023; 152 (4S): 16S–24S. [PubMed][CrossRef]
10. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016; 127: 2375–90. [PubMed][CrossRef]
11. Lajevardi SS, Rastogi P, Isacson D et al. What are the likely causes of breast implant associated anaplastic large cell lymphoma (BIA-ALCL)? *JPRAS Open* 2022; 32: 34–42. [PubMed][CrossRef]
12. International Organization of Standardization. Non-active surgical implants - Mammary implants - Particular requirements (ISO 14607:2018). <https://www.iso.org/standard/63973.html> Lest 27.8.2024.
13. 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. [PubMed][CrossRef]
14. Adams WP, Culbertson EJ, Deva AK et al. Macrot textured breast implants with defined steps to minimize bacterial contamination around the device: Experience in 42,000 implants. *Plast Reconstr Surg* 2017; 140: 427–31. [PubMed][CrossRef]
15. Deva AK, Adams WP, Vickery K. The role of bacterial biofilms in device-associated infection. *Plast Reconstr Surg* 2013; 132: 1319–28. [PubMed] [CrossRef]
16. Swanson E. Concerns regarding dishonesty in reporting a large study of patients treated with allergan biocell breast implants. *Ann Plast Surg* 2022; 88: 585–8. [PubMed][CrossRef]
17. De Jong WH, Panagiotakos D, Proykova A et al. Final opinion on the safety of breast implants in relation to anaplastic large cell lymphoma: Report of the scientific committee on health, emerging and environmental risks (SCHEER). *Regul Toxicol Pharmacol* 2021; 125. doi: 10.1016/j.yrtph.2021.104982. [PubMed][CrossRef]
18. Loch-Wilkinson A, Beath KJ, Magnusson MR et al. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma in Australia: A longitudinal study

of implant and other related risk factors. *Aesthet Surg J* 2020; 40: 838–46. [PubMed][CrossRef]

19. Clemens MW, Myckatyn TM, Di Napoli A et al. American Association of Plastic Surgeons consensus on breast implant-associated anaplastic large-cell lymphoma. *Plast Reconstr Surg* 2024; 154: 473–83. [PubMed][CrossRef]

20. US Food and drug administration. Allergan voluntarily recalls BIOCELL® textured breast implants and tissue expanders. <https://www.fda.gov/safety/recalls-market-withdrawals-safety-alerts/allergan-voluntarily-recalls-biocellr-textured-breast-implants-and-tissue-expanders> Lest 23.8.2024.

21. de Boer M, Hauptmann M, Hijmering NJ et al. Increased prevalence of BRCA1/2 mutations in women with macrot textured breast implants and anaplastic large cell lymphoma of the breast. *Blood* 2020; 136: 1368–72. [PubMed][CrossRef]

22. Carbonaro R, Accardo G, Mazzocconi L et al. BIA-ALCL in patients with genetic predisposition for breast cancer: our experience and a review of the literature. *Eur J Cancer Prev* 2023; 32: 370–6. [PubMed][CrossRef]

23. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft. IS-3058. <https://nbcg.no/wp-content/uploads/2023/02/11.01.2023-nasjonalt-handlingsprogram-for-brystkreft-19.-utgave-publisert-11.01.23.pdf> Lest 27.8.2024.

24. Stark B, Magnéli M, van Heijningen I et al. Considerations on the demography of BIA-ALCL in European countries based on an E(A)SAPS survey. *Aesthetic Plast Surg* 2021; 45: 2639–44. [PubMed][CrossRef]

25. Cordeiro PG, Ghione P, Ni A et al. 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; 73: 841–6. [PubMed][CrossRef]

26. Kolasiński J, Sorotos M, Firmani G et al. BIA-ALCL epidemiology in an aesthetic breast surgery cohort of 1501 patients. *Aesthet Surg J* 2023; 43: 1258–68. [PubMed][CrossRef]

27. Nelson JA, Dabic S, Mehrara BJ et al. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma incidence: Determining an accurate risk. *Ann Surg* 2020; 272: 403–9. [PubMed][CrossRef]

28. US Food and drug administration. Medical device reports of breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma. <https://www.fda.gov/medical-devices/breast-implants/medical-device-reports-breast-implant-associated-anaplastic-large-cell-lymphoma> Lest 23.8.2024.

29. Kreftregisteret. Resultater og forbedringstiltak fra Nasjonalt kvalitetsregister for lymfoide maligniteter. Årsrapport 2023. <https://www.kvalitetsregistre.no/sites/default/files/2024-05/%C3%85rsrapport%202023%20Nasjonalt%20kvalitetsregister%20for%20lymfoide%20maligniteter.pdf> Lest 27.8.2024.
30. Clemens MW, Brody GS, Mahabir RC et al. How to diagnose and treat breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma. *Plast Reconstr Surg* 2018; 141: 586e–99e. [PubMed][CrossRef]
31. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical practice guidelines in oncology. T-cell lymphomas. Version 3.2024. <https://www.nccn.org/guidelines> Lest 27.8.2024.
32. O'Connell RL, Sharma B, El-Sharkawi D et al. Oncological outcomes after multidisciplinary management of breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma (BIA-ALCL). *Ann Surg Oncol* 2023; 30: 6170–5. [PubMed][CrossRef]
33. Tevis SE, Hunt KK, Miranda RN et al. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma: A prospective series of 52 patients. *Ann Surg* 2022; 275: e245–9. [PubMed][CrossRef]
34. Clemens MW, Medeiros LJ, Butler CE 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: 160–8. [PubMed][CrossRef]

Publisert: 14. oktober 2024. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.24.0315
Mottatt 31.5.2024, første revisjon innsendt 23.8.2024, godkjent 27.8.2024.
Publisert under åpen tilgang CC BY-ND. Lastet ned fra tidsskriftet.no 6. juni 2026.