

Anaplastische großzellige Lymphome bei Frauen mit Brustimplantaten – eine neue Entität?

Kommentar zur Publikation von Daphne de Jong et al. [2]

Raymund E. Horch¹, Arndt Hartmann², Andreas Mackensen³

Nachdem im Anschluss an das Moratorium der FDA (Food and Drug Administration) zur Einschränkung von Silikonimplantaten aus dem Jahr 1992 [11] zahlreiche Arbeiten zur Unbedenklichkeit von Brustimplantaten unterschiedlicher Füllung mit Silikonhüllen erschienen sind, hatte sich zuletzt durch die Wiederzulassung auch solcher Prothesen, in denen Silikongel als Füllmaterial enthalten ist, in den Vereinigten Staaten vor gut eineinhalb Jahren die allgemeine Diskussion etwas beruhigt.

Bekanntlich werden Silikonimplantate seit den 1970er Jahren aufgrund verschiedener Begleiterscheinungen immer wieder mit systemischen Erkrankungen und bösartigen Krebserkrankungen in Zusammenhang gebracht, ohne dass bisher valide Daten dazu veröffentlicht worden wären. Auch nach dem damaligen US-Moratorium blieben in den 1990er Jahren Implantate dort verfügbar. Allerdings wurden diese mit Kochsalzlösung gefüllt, während in anderen Teilen der Welt weiter Silikongele in unterschiedlicher Zusammensetzung als Füllsubstanz verwendet wurden.

Die typischen Probleme der Kapselkontraktur, der Ruptur der Prothese sowie eine ggf. erschwerte Mammadiagnostik bei Verdacht auf Mammakarzinom bestanden allerdings auch bei Kochsalz gefüllten Prothesen fort und waren bekannt. Große Kohortenstudien in Kanada und Schweden konnten allerdings bislang keinen Zu-

sammenhang zwischen Brustimplantaten und Krebserkrankungen oder Autoimmunerkrankungen zeigen [12–15]. In letzter Zeit wurden allerdings in mehreren Arbeiten Fälle von Non-Hodgkin-Lymphomen bei Frauen mit Brustimplantaten beschrieben [1–10].

Die aktuelle Arbeit aus JAMA vom November 2008 bezieht sich konkret auf zwei Patientinnen mit einem anaplastischen großzelligen T-Zell-Lymphom (ALCL) das in der bindegewebigen Kapsel um die Silikonbrustprothesen herum gefunden worden war. Diese Prothesen waren aus rein kosmetischen Indikationen implantiert worden.

Schon früher gab es einzelne Berichte über ALCL-Erkrankungen in der Nähe von Brustimplantaten

Die holländische Autorengruppe hat anhand des niederländischen Krebsregisters nunmehr versucht, einen Zusammenhang zwischen den implantierten Brustprothesen und dem Auftreten von anaplastischen großzelligen Lymphomen anhand einer größeren Datenbasis zu überprüfen.

¹ Direktor der Klinik für Plastische- und Handchirurgie

² Direktor des Instituts für Pathologie

³ Direktor der Klinik für Innere Medizin 5

Klinikum der Friedrich Alexander Universität Erlangen-Nürnberg

Bereits in den 1990er Jahren wurden von verschiedenen Autoren einzelne Fälle berichtet, in denen anaplastische T-Zell-Lymphome in unmittelbarer Nachbarschaft zu einer Kochsalz gefüllten Brustprothese gefunden wurden [10]. In den Jahren 2002 und 2003 wurden ebenfalls einzelne Fälle in der Literatur mitgeteilt [8, 9]. Seit 2006 häufen sich die Fallmitteilungen [3–7]. Aus diesem Grund ist die aktuelle Arbeit der holländischen Gruppe aufgrund ihrer stringenten Datenerfassung zumindest bemerkenswert. In ihrer Arbeit unternahmen sie eine Recherche im Hinblick auf den Zusammenhang von Frauen mit Lymphomen in der Brust, die zwischen 1990 und 2006 in den Niederlanden dokumentiert wurden. Dabei konnten sich die Autoren auf eine bevölkerungsbezogene landesweite Datenbasis der Pathologie-Ergebnisse stützen. Im Anschluss daran wurde eine individuelle Matched Case-Control-Studie durchgeführt. Über Regressionsanalysen wurde dann versucht, das Risiko einer ALCL im Zusammenhang mit Brustprothesenimplantationen zu bestimmen. In der Datenbank wurden insgesamt 11 Patientinnen mit Brust-ALCL identifiziert. Für jede dieser Patientinnen mit ALCL in der Brust wurden eine bis fünf Kontrollen mit anderen Lymphomen in der Brust herausgesucht und im Hinblick auf Alter und Diagnosezeitpunkt gematched. Für alle Erkrankungsfälle sowie die Kontrollen (insgesamt N = 35) wurde die klinische Information und die pathologische Information gesammelt unter besonderer Berücksichtigung des Vorliegens von Brustprothesen. Dabei zeigte sich, dass die 11 Patientinnen mit ALCL der Brust zwischen 1994 und 2006 bei einem mittleren Alter von 40 Jahren (24–68 Jahre Spannweite) gefunden wurden. Bei fünf dieser Patientinnen waren bilaterale Silikonbrustprothesen im Zeitraum von einem Jahr bis zu 23 Jahren vor der Diagnosestellung implantiert worden. Alle Patientinnen hatten die Brustprothesen aus kosmetischen Gründen erhalten. Die Klassifizierung der Lymphome von 35 vergleichbaren Kontrollpatienten beinhaltete

- 12 diffuse großzellige B-Zell-Lymphome, einschließlich einem T-zellreichen B-Zell-Lymphom
- 5 Burkitt-Lymphome
- 10 Mukosa-assoziierte lymphoide gewebetypische Lymphome
- 3 folliculäre Lymphome
- 3 periphere T-Zell-Lymphome
- 2 indolente B-Zell-Lymphome ohne Klassifikation

Von den 35 Kontrollpatientinnen hatte nur eine einzige ein Brustimplantat vor der Diagnosestellung eines Lymphoms erhalten. Die sogenannte Odds Ratio für ALCL im Zusammenhang mit Brustprothesen betrug 18,2 (bei einem 95prozentigen Konfidenzintervall).

Die ungewöhnliche Verteilung des extrem seltenen Lymphomtyps lässt auf eine Assoziation mit dem Implantat schließen

Die Autoren schließen daraus, dass anhand der bereits mitgeteilten Einzelfälle und Kleinserien von Lymphomen in den Bindegewebskapseln um Brustimplantate herum (in der Literatur wurden insgesamt 16 Fälle berichtet) überwiegend ALK1-negative ALCL-Knotentypen vorherrschten, neben einem Fall von humanem Herpesvirus assoziierter primärer Effusions-Lymphomerkkrankung, einem Fall von lymphoplasmazytischem Lymphom und drei Fällen von primär kutanen ALCL-Erkrankungen. Die Autoren schließen nun aus dem Umstand, dass ALCL eine äußerst seltene Erkrankung ist, dass die ungewöhnliche Verteilung dieses Lymphomtyps in den Fallberichten eine Assoziation zwischen ALCL und Brustimplantaten nahe legen könnte.

Eine unlängst erschienene epidemiologische Untersuchung von McLaughlin et al. [13] konnte allerdings im Gegensatz hierzu kein erhöhtes Risiko für ein Lymphom nachweisen. Die holländischen Autoren werfen in ihrem JAMA-Artikel dieser Arbeit allerdings vor, dass die statistische Power der McLaughlin-Arbeit eingeschränkt sei, weil nur drei unspezifische Fälle von Non-Hodgkin-Lymphomen inkludiert worden wären. Im Gegensatz hierzu sehen sie die besondere Stärke ihrer eigenen Untersuchung in der großen Zahl von Frauen mit ALCL in der Brust über einen Zeitraum von 1990 bis 2006, ferner in der Selektion von Kontrollpatientinnen aus derselben Korte und in der Gewinnung von ausreichenden Informationen über die Brustprothesen bei allen diesen Frauen. Das Besondere an der Arbeit von de Jong et al. ist, dass solche Frauen als Kontrolle herausgesucht wurden, welche einen anderen Lymphomtyp in der Brust hatten. Dabei haben sie unterstellt, dass Patientinnen mit einem Lymphom in der Brust durch die behandelnden Ärzte gleicher Weise im Hinblick auf das Vorliegen eines Brustimplantates untersucht und befragt worden wären.

Eine Limitierung der Aussage von de Jong et al. liegt allerdings darin, dass anhand des spezifischen Studiendesigns die vermutete Stärke des Zusammenhangs zwischen Brustprothesen und ALCL in der Brust unterschätzt worden sein könnte, falls die Silikonprothesen ebenfalls auch mit anderen Typen von Lymphomen als ALCL vergesellschaftet sein sollten. Aufgrund der außergewöhnlichen Seltenheit der ALCL muss allerdings auch angemerkt werden, dass derartige Studien von sich aus bereits ohne weiteres nicht einfach verallgemeinert werden können. De Jong et al. schlagen nun drei denkbare Hypothesen als Ursachen für einen möglichen Zusammenhang von ALCL und Brustimplantaten vor:

- Direkte immunologische Mechanismen
- Indirekte Zytokin-medierte Ursachen
- Toxische Schäden durch die Silikonprodukte

Sie erklären in ihrer Arbeit, warum eine direkte immunologische Verursachung eher unwahrscheinlich ist und sie eine indirekte Beziehung durch eine spezifische Zytokin-Antwort durchaus für realistisch halten, weil ausgedehnte inflammatorische und histiozytäre Reaktionen gegen Silikon, sowie in den bindegewebigen Kapseln als auch in den Lymphknoten bereits nachgewiesen wurden.

Das absolute Erkrankungsrisiko ist unglaublich niedrig

Betrachtet man die hier vorgestellten Daten, ist es verständlich, dass grundsätzlich bei Frauen mit Brustprothesen die Besorgnis entstehen kann, eine solche Erkrankung zu erleiden. Dem halten selbst die holländischen Autoren der Originalarbeit entgegen, dass es zwar eine 18fach erhöhte Odds Ratio gebe, ein spezifisches Lymphom in der Brust zu entwickeln, wenn man Brustprothesen trägt, – man müsse sich aber auch vor Augen führen, dass das absolute Erkrankungsrisiko unglaublich niedrig einzuschätzen ist. Dies liegt an dem außergewöhnlich seltenen Auftreten von ALCL in einer Bevölkerung. Die geschätzte Inzidenz über den ganzen Körper hinweg wird mit 0,1/100000/Jahr angegeben. Dies zeigt auch der Umstand, dass insgesamt 11 Patientinnen mit einem ALCL in der Brust über einen Zeitraum von 17 Jahren in den Niederlanden mit einer Population von acht Millionen Frauen beobachtet wurden. Dem gegenüber schätzt man, dass bis zu 300 000 Frauen in den

Niederlanden pro Jahr eine kosmetische Brustvergrößerungsoperation erhalten. Legt man dies zugrunde, implizieren diese Zahlen, dass die Inzidenz von ALCL in der Brust 0,1 und 0,3/100000 Frauen mit einer Brustprothese pro Jahr (5 Fälle von 1,7–5,1 Mio. Personenjahren) betragen würde. Dies bedeutet also beispielsweise, bereits allein das absolute Risiko, eine Brustkrebserkrankung in einer augmentierten Brust zu erwerben, um ein Vielfaches höher ist, als das Risiko einer ALCL. Hierbei muss der Vollständigkeit halber auch darauf hingewiesen werden, dass bisher kein wissenschaftlicher Zusammenhang zwischen Brustkrebs und der Implantation von Brustprothesen nachgewiesen wurde. Dies spricht wiederum für die große Sicherheit der derzeit verwendeten Brustprothesentypen [16, 17].

Fazit für die Praxis

In der Zusammenschau bleibt festzuhalten, dass die präliminären Beobachtungen zwar grundsätzlich eine Assoziation zwischen Silikonbrustprothesen und ALCL vermuten lassen, das absolute Risiko indes aufgrund der äußersten Seltenheit der ALCL-Erkrankung extrem niedrig ist. Darüber hinaus bedarf es unbedingt weiterer Untersuchungen, um die Schlussfolgerungen der Arbeit zu evaluieren.

Literatur

1. Evens AM, Chiu BC (2008) The challenges of epidemiologic research in non-Hodgkin lymphoma. *JAMA* 300: 2059–2061
2. de Jong D, Vasmel WL, de Boer JP, et al. (2008) Anaplastic large-cell lymphoma in women with breast implants. *JAMA* 300: 2030–2035
3. Wong AK, Lopategui J, Clancy S, et al (2008) Anaplastic large cell lymphoma associated with a breast implant capsule: a case report and review of the literature. *Am J Surg Pathol* 32: 1265–1268
4. Roden AC, Macon WR, Keeney GL, et al (2008) Seroma-associated primary anaplastic large-cell lymphoma adjacent to breast implants: an indolent T-cell lymphoproliferative disorder. *Mod Pathol* 21: 455–463
5. Olack B, Gupta R, Brooks GS (2007) Anaplastic large cell lymphoma arising in a saline breast implant capsule after tissue expander breast reconstruction. *Ann Plast Surg* 59: 56–57
6. Newman MK, Zimmel NJ, Bandak AZ, Kaplan BJ (2007) Primary breast lymphoma in a patient with silicone breast

- implants: a case report and review of the literature. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 61: 822–825
7. Fritzsche FR, Pahl S, Petersen I, et al (2006) Anaplastic large-cell non-Hodgkin's lymphoma of the breast in periprosthetic localisation 32 years after treatment for primary breast cancer – a case report. *Virchows Arch* 449: 561–564
 8. Sahoo S, Rosen PP, Feddersen RM, et al (2003) Anaplastic large cell lymphoma arising in a silicone breast implant capsule: a case report and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 127: e115–e1188
 9. Gaudet G, Friedberg JW, Weng A, et al (2002) Breast lymphoma associated with breast implants: two case-reports and a review of the literature. *Leuk Lymphoma* 43: 115–119
 10. Keech JA Jr, Creech BJ (1997) Anaplastic T-cell lymphoma in proximity to a saline-filled breast implant. *Plast Reconstr Surg* 100: 554–555
 11. Horch RE: Wiedenzulassung von Silikonprothesen in den USA. <http://www.chirurgie-portal.de/news/wiedenzulassung-silikonimplantate-usa.html>
 12. Brisson J, Holowaty EJ, Villeneuve PJ, et al (2006) Cancer incidence in a cohort of Ontario and Quebec women having bilateral breast augmentation. *Int J Cancer* 118: 2854–2862
 13. McLaughlin JK, Lipworth L, Fryzek JP, et al (2006) Long-term cancer risk among Swedish women with cosmetic breast implants: an update of a nationwide study. *J Natl Cancer Inst* 98: 557–560
 14. Janowsky EC, Kupper LL, Hulka BS (2000) Meta-analyses of the relation between silicone breast implants and the risk of connective-tissue diseases. *N Engl J Med* 342: 781–790
 15. Brinton LA, Brown SL (1997) Breast implants and cancer. *J Natl Cancer Inst* 89: 1341–1349
 16. Horch RE (2005) Brustvergrößerung: Vermeidung von Kunstfehlervorwürfen und Schadensersatzklagen. *Plast Chir* 5: 30–38
 17. Bach AD, Kneser U, Kopp J, et al (2004) Möglichkeiten der Brustrekonstruktion nach Karzinomoperation. *MMW Fortschr Med* 146: 848–852

Prof. Dr. med. Raymund E. Horch
 Plastische- und Handchirurgische Klinik
 Universitätsklinikum Erlangen
 Krankenhausstraße 12
 91054 Erlangen
 eMail: Raymund.Horch@uk-erlangen.de

Geschäftsführende Vorstandsgremien

Deutsche Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgen

Präsident	Prof. Dr. med. Günter Germann, Ludwigshafen
Vizepräsidenten	Prof. Dr. Dr. med. Prof. h.c. (RC) Norbert Pallua, Aachen Prof. Dr. med. Peter Mailänder, Lübeck Prof. Dr. med. Peter M. Vogt, Hannover Prof. Dr. med. Christian J. Gabka, München

Vertreterin Niedergelassene Mitglieder	Dr. med. Eva-Maria Baur, Murnau
--	---------------------------------

Vertreter Assoziierte Mitglieder	Dr. med. Adrien Daigeler, Bochum
----------------------------------	----------------------------------

Sekretär	Prof. Dr. med. Hans-Eberhard Schaller, Tübingen
Schatzmeister	Dr. med. Hermann Lampe, Frankfurt/Main

Vereinigung der Deutschen Ästhetisch-Plastischen Chirurgen

Präsident	Prof. Dr. med. Christian J. Gabka, München
Vizepräsident	Prof. Dr. med. Wolfgang Gubisch, Stuttgart
Sekretär	Doc. Dr. Dr. med. Johannes C. Bruck, Berlin
Schatzmeister	Dr. med. Goswin von Mallinckrodt, München

Geschäftsstelle der DGPRÄC und der VDÄPC

Langenbeck-Virchow-Haus
 Luisenstraße 58–59, 10117 Berlin
 Telefon (030) 28004450, Telefax (030) 28004459
 eMail: info@dgpraec.de