

Raymund E. Horch

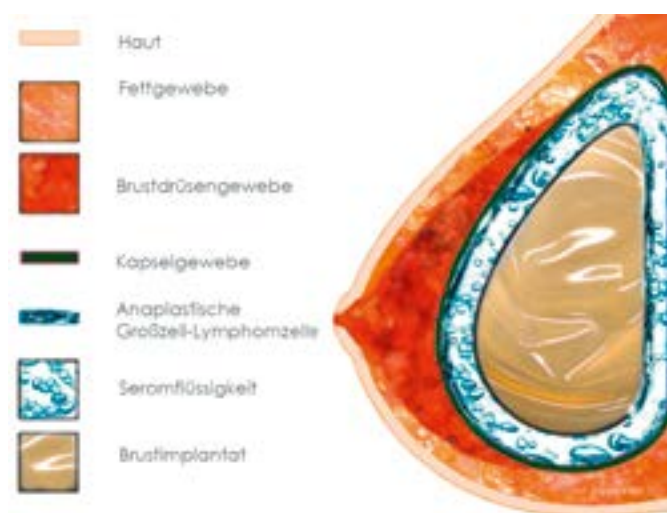
# Das anaplastische Großzell-Lymphom

## ALCL: Daten – Zahlen – Fakten

### Eine Standortbestimmung

Das anaplastische Großzell-Lymphom ALCL ist von Haus aus eine sehr seltene Entität. Ein möglicher Zusammenhang dieser seltenen Erkrankung mit Brustimplantaten wurde erstmals vor zirka zehn Jahren anhand von Registerdaten vermutet, nachdem erste Berichte im Jahr 1997 den Verdacht genährt hatten. Wir haben bereits im Jahr 2008 für die DGPRÄC über diese wissenschaftliche Arbeit berichtet und nachfolgend die Mitglieder und die Öffentlichkeit über den jeweiligen Stand unterrichtet [4–6]. Nachdem weltweit vermehrtes Augenmerk auf diesen Zusammenhang gerichtet worden war, wurden zunehmend Einzelfälle (oder Verdachtsfälle) berichtet und es wurde in jüngerer Zeit ein

weltweites Expertengremium zur weiteren Erforschung dieses Zusammenhangs ins Leben gerufen, in dem auch unsere Fachgesellschaft vertreten ist. Obwohl letztlich der einwandfreie Nachweis bereits aus methodischen Gründen derzeit nicht mit allerletzter Sicherheit möglich erscheint, haben sich mittlerweile jedoch aufgrund der zunehmenden Berichte und Untersuchungen Hinweise für einen möglichen Zusammenhang verdichtet. Dementsprechend hat die FDA im Februar 2017 auch offiziell verlautbart, dass eine positive Assoziation zwischen der Entwicklung von ALCL und Brustimplantaten bestehe (BIA-ALCL = breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma).



**Abbildung 1** Schematische Darstellung Spätserom und ALCL (modif. n. Thompson et al. [7]).

### Die Behandlung sollte in der Entfernung des Implantates und der Kapsel bestehen

Dementsprechend wird das *anaplastic lymphoma kinase (ALK)-negative* ALCL, das sich um die Brustimplantate herum entwickelt, als eine klinisch indolente Erkrankung mit einer guten Prognose beschrieben, die sich jedoch von der systemischen ALK-negativen ALCL-Erkrankung unterscheidet. Die Behandlung sollte daher in der Entfernung des Implantates und der Kapsel bestehen. Diese Maßnahme verhindert mit großer Wahrscheinlichkeit das Wiederauftreten. Außerdem sollte nach anderen Erkrankungsherden im Körper gesucht werden. Nach derzeitigem Stand wird eine adjuvante Strahlentherapie oder Chemotherapie nicht empfohlen, wenn die Erkrankung sich lediglich auf die Implantatkapsel beschränkt. Obwohl die Aufmerksamkeit gegen-

über BIA-ALCL unter plastischen Chirurgen stark zugenommen hat, existieren für die konkrete Diagnostik und Behandlung jedoch noch wenige allgemein verbindliche Anleitungen [1]. Fragen von Mitgliedern der DGPRÄC ist zu entnehmen, dass teilweise Unklarheit und manchmal Verwirrung über die Zusammenhänge und die statistische Relevanz dieser ja insgesamt sehr seltenen Erkrankung und den möglichen Komplikation bei der alloplastischen Brustrekonstruktion oder -augmentation besteht.

Um den Mitgliedern der DGPRÄC in kurzer Form die wesentlichen derzeit bekannten Daten und Fakten an die Hand zu geben, mit der dann Patientinnen beraten und die häufigsten Fragen beantwortet werden können, möchte ich im Folgenden in Anlehnung an die Darstellung von Clemens [2, 3] eine Zusammenstellung der aktuell bekannten Häufigkeiten und Zahlen geben:

**359**\_\_Jüngste Veröffentlichungen der amerikanischen Aufsichtsbehörde Federal Drug Administration (FDA) sprechen nunmehr von 359 Implantat-assoziierten Zwischenfällen (medical device reports = MDR) mit Bezug auf Brustimplantate und ALCL. Dies ist eine deutliche Zunahme im Vergleich zu den 258 gemeldeten MDR im Januar 2016 und den 64 MDR vom Januar 2011. Grundsätzlich können solche Zwischenfälle (MDR) von Patienten, Herstellern oder Ärzten gemeldet werden. Dabei ist es zur richtigen Einordnung der Zahlen wichtig, dass die MDR nicht gleichbedeutend sind mit gesicherten individuellen Patientenfällen. Vielmehr sind in den Meldungen redundante Duplikatberichte sowie nicht bestätigte Verdachtsfälle, bei denen vielleicht eine ALCL bestehen könnte, mit enthalten. Demgemäß bezeichnet die FDA die bisher gemeldeten MDR in ihrer Datenbank auch als „nicht bestätigt, ungenau und voreingenommen“. Die genannte Zahl kann daher noch nicht als eindeutige Fallzahl angesehen werden.

**28**\_\_Bei den derzeit 359 bei der FDA registrierten Patientinnen handelt es sich in 28 Fällen (7 %) um glatte Implantate. Dies deckt sich im Wesentlichen auch mit den Angaben aus dem Vorjahr, wo von seinerzeit 258 Patientinnen bei 11 (4 %) glatte Implantate vorgelegen hatten. Allerdings bleibt festzuhalten, dass von allen diesen gemeldeten Fällen keine detaillierten klinischen Angaben zur Vorgeschichte vorliegen und somit auch der tatsächliche Zusammenhang mit den glatten Implantaten aktu-

ell noch diskutiert wird. Zum jetzigen Zeitpunkt wurde jedenfalls noch kein einzelner eindeutiger Fall von BIA-ALCL in irgendeiner Serie mit einer lückenlosen Krankheitsgeschichte dokumentiert. Dementsprechend bestätigt die FDA auch, dass BIA-ALCL wahrscheinlich vorwiegend ein Problem der Texturierung sein dürfte.

### Bisher wurden insgesamt 126 eindeutig identifizierte Patientinnen an das PROFILE-Register gemeldet

**9**\_\_Die FDA berichtet über neun Todesfälle im Zusammenhang mit den gemeldeten MDR. Diese neun Todesfälle finden sich auch in den insgesamt 12 weltweit bekannten Beschreibungen von letalem Ausgang im Zusammenhang mit einem BIA-ALCL. Zwei Patientinnen starben in Folge einer Stammzelltransplantation, eine starb an der Entwicklung eines zweiten, mit der hier genannten Erkrankung nicht im Zusammenhang stehenden zusätzlichen systemischen Lymphom, und neun Frauen starben am einer direkten Ausbreitung der malignen Erkrankung in den Brustkorb, woraufhin sich letztlich ein Atemversagen entwickelte. Von diesen 12 Todesfällen erhielt allerdings keine der Patientinnen zu irgendeinem Zeitpunkt eine komplette chirurgische Exzision. Keine Patientin erhielt eine zielgerichtete Therapie – fast alle waren erheblich verspätet diagnostiziert worden und wurden nur erheblich verspätet behandelt (ein bis zwei Jahre nach Auftreten der Symptome).

**126**\_\_Bisher wurden insgesamt 126 eindeutig identifizierte Patientinnen an das PROFILE-Register ([www.thepsf.org/research/clinical-impact/profile.htm](http://www.thepsf.org/research/clinical-impact/profile.htm)) gemeldet. Das PROFILE-Register ist in Zusammenarbeit zwischen der FDA und der ASPS entstanden, mit dem Ziel, BIA-ALCL-Patientinnen prospektiv zu erfassen. Die DGPRÄC hat ihre Mitglieder ebenfalls wiederholt darauf hingewiesen, dass es wünschenswert wäre, sämtliche Verdachtsfälle neben dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) auch an die DGPRÄC zu melden. Bisher wurde uns nur ein bestätigter Fall zur Kenntnis gebracht.

**1:30 000**\_\_Das Risiko, innerhalb eine Lebensspanne an einem BIA-ALCL zu erkranken, beträgt in den Vereinigten Staaten derzeit 1:30 000 für Frauen mit einem texturierten Implantat, basierend auf den derzeit bekannten Verkaufszahlen von Implantaten aus den letzten beiden

Dekaden. Dies ist deckungsgleich mit dem Risiko in Europa. In anderen Teilen der Welt werden allerdings differierende Zahlen angegeben, so zum Beispiel in Australien und Neuseeland mit einer Risikokonstellation von 1:1000 respektive 1:10000 für texturierte Implantate. Allerdings muss auch festgehalten werden, dass weder in Asien, noch in Südostasien, noch bei Patientinnen asiatischer Herkunft, die in den USA leben, bisher BIA-ALCL nachgewiesen wurde. Als Ursache für diese Diskrepanz werden derzeit geographische oder genetische Prädispositionen vermutet.

**139**\_\_ Zum aktuellen Zeitpunkt lassen sich 139 individuelle Fallberichte oder Fallserien in der Literatur finden.

**1400**\_\_ Weltweit werden etwa 1400 Patientinnen pro Jahr mit einem (systemischen oder kutanen) ALCL diagnostiziert. Beim ALCL handelte sich um eine ganze Familie von Erkrankungen, die vom aggressiven, systemischen ALCL bis hin zum sehr indolenten, lymphoproliferativen, primär kutanen ALCL reichen. Erstmals wurden 2016 durch die WHO Fälle mit einem BIA-ALCL zunächst provisorisch als ein der Familie der ALCL zugehöriges Krankheitsbild eingeordnet. Es ist aber ganz wesentlich, BIA-ALCL von einem primären Lymphom der Brust abzugrenzen, wobei letzteres vorwiegend ein B-Zell-Lymphom mit einer Inzidenz von ungefähr 1:4000000 ist.

**12,7**\_\_ Daten aus den USA belegen eine Zahl von etwa 550000 Brustimplantaten, die jährlich in Nordamerika eingebracht werden. Davon sind statistisch 70000 texturierte Implantate, was einem Marktanteil von 12,7 Prozent entspricht.

**93**\_\_ 93 Prozent der Patientinnen sind krankheitsfrei bei Nachuntersuchungen nach drei Jahren. Dies bedeutet eine exzellente Prognose bei zeitgerechter und adäquater Therapie. Eine optimale Therapie besteht nach vorherrschender Meinung der onkologischen Fachgesellschaften in einer kompletten Kapsulektomie und Implantatentfernung für die Mehrheit der Patientinnen, bei denen lediglich die Kapsel befallen ist (entspricht 35 % der Pat.) oder bei denen eine chirurgisch entfernbare Geschwulst vorliegt (entspricht 40 % der Pat.). Fortgeschrittene Erkrankungen mit Lymphknotenmetastasen (14 % der Pat.) oder mit Organmetastasen (1 % der Pat.) können

weitere Behandlungsmaßnahmen mit Chemotherapie, entsprechenden Anthrazyklin-basierten Protokollen oder zielgerichteten Therapien mit Angiogenesehemmern bedürfen. Eine lokale Strahlentherapie wird derzeit nur für solche Fälle empfohlen, bei denen eine chirurgische Entfernung, etwa bei Befall der Thoraxwand oder des Mediastinums, nicht möglich sein sollte.

**30**\_\_ Für Patientinnen, bei denen der Verdacht auf ein sogenanntes Späterom (delayed seroma > 1 Jahr) besteht, sollte ein Aspirat gewonnen werden und auf CD30 immunhistochemisch, zytologisch und durch Flow-Zytometrie untersucht werden. CD30 ist der entscheidende diagnostische Test, der aus der Seromflüssigkeit untersucht werden sollte, da die Routinepathologie oder die einfache HE-Färbung häufig nicht zum Nachweis ausreichen. ■

## Literatur

1. Kim B, Predmore ZS, Mattke S, et al (2015) Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma: updated results from a structured expert consultation process. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 3(1): e296
2. Clemens MW, Miranda RN, Butler CE (2016) Breast implant informed consent should include the risk of anaplastic large cell lymphoma. *Plast Reconstr Surg* 137: 1117–1122
3. Clemens MW, Medeiros LJ, Butler CE, et al (2016) Complete surgical excision is essential for the management of patients with breast implant associated anaplastic large cell lymphoma. *J Clin Oncol* 34: 160–168
4. Horch RE, Hartmann A, Mackensen A (2008) Anaplastische großzellige Lymphome bei Frauen mit Brustimplantaten – eine neue Entität? *Plast Chir* 8: 217–220
5. Horch RE, Heitmann C (2011) Das ALC-Lymphom bei Brustimplantaten: „Sachlich und korrekt aufklären, um unnötige Ängste bei Patientinnen zu vermeiden“. *Plast Chir* 11: 11–15
6. Anaplastisches Zell-Lymphom (ALCL): Brustimplantate können sehr seltene Krebsart auslösen. DGPRÄC-Pressemitteilung, 27. März 2017
7. Thompson PA, Lade S, Webster H, et al (2010) Effusion-associated anaplastic large cell lymphoma of the breast: time for it to be defined as a distinct clinico-pathological entity. *Haematologica* 95: 1977–1979

Prof. Dr. med. Dr. h.c. Raymund E. Horch  
 Plastisch- und Handchirurgische Klinik mit  
 Labor für Tissue Engineering und Regenerative Medizin  
 Universitätsklinikum Erlangen  
 Krankenhausstraße 12, 91054 Erlangen  
 Raymund.Horch@uk-erlangen.de