

Andreas Arens-Landwehr¹, Raymund E. Horch², Jutta Liebau¹

Das anaplastische großzellige Non-Hodgkin-Lymphom bei Brustimplantat-Trägerinnen

Der erste Fall in Deutschland

Lymphome sind bösartige Neubildungen des lymphatischen Gewebes und werden entweder als Hodgkin-Lymphome (HL) oder Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) klassifiziert. Anaplastische großzellige Lymphome (ALCL) stellen eine seltene, als hochmaligne eingestufte Form der Non-Hodgkin-Lymphome dar. Als seltene Unterform der ALCL tauchte in der Literatur erstmalig im Jahr 1997 die Beschreibung eines Brustimplantat-assoziierten ALCL (BIA-ALCL) auf [12]. Neben mehreren Einzelfallberichten [7, 8, 15–18, 20] erschien 2011 von Tebbetts et al. eine Expertenmeinung zum ALCL im PRS, in der über weitere Fälle eines atypischen Lymphoms in der Kapsel nach Brustaugmentation berichtet wurde [19].

Im selben Jahr wies die US Food and Drug Administration (FDA) in einer ersten öffentlichen Stellungnahme auf das ALCL bei Brustimplantat-Trägerinnen mit texturierten Mammaimplantaten hin, die auf der Sammlung von bis dato 34 Fällen basierte, acht davon mit tödlichem Ausgang (www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/AlertsandNotices%20/ucm240000.html). Diese Warnung wurde von der DGPRÄC aufgenommen, die einen entsprechenden Hinweis veröffentlichte (www.dgpraec.de/index.php?id=836). 2013 wurde in einem Update der FDA das für die Diagnostik bedeu-

tende Vorkommen von Lymphom-Zellen (CD30- und anaplastisches Lymphom-Kinase (ALK)-positive Zellen) im periprothetischen Serom herausgestellt [13, 14]. 2015 veröffentlichten Brody et al. ihre Übersicht über 173 Fälle [2], die insgesamt auf Daten aus 37 Veröffentlichungen basierte, im gleichen Jahr wurden wissenschaftlich aufgearbeitete 128 Fälle von MD Anderson präsentiert [3]. Die durchschnittliche Beobachtungszeit lag in dieser Studie bei 45 Monaten, die mittlere Überlebenszeit betrug 13 Jahre mit einer Dreijahres-Überlebenszeit von 93 Prozent und einer Fünfjahres-Überlebenszeit von 89 Prozent. Bei 18 Fällen kam es zur Tumorprogression. Insgesamt betrachtet, handelt es sich beim BIA-ALCL um eine sehr seltene Erkrankung des lymphatischen Systems. Die Inzidenz wurde von de Jong et al. auf 1:300 000 Frauen mit Implantaten extrapoliert [6].

Die Pathogenese der seltenen Erkrankung ist weiterhin unklar

In einer von Clemens et al. 2016 veröffentlichten Datensammlung im Rahmen der BTS-Tagung in Stockholm, die 151 Patientinnen am MD Anderson umfasst, wurde festgestellt, dass kein einziger der derzeit bekannten BIA-ALCL-Fälle bei ausschließlichem Gebrauch glattwandiger Silikonimplantate aufgetreten sei [3]. Die These, dass die Texturierung einen Einfluss auf die Pathogenese des BIA-ALCL hat, ist jedoch weder be-

¹ Klinik für Plastische und Ästhetische Chirurgie, Florence-Nightingale-Krankenhaus, Kaiserwerther Diakonie, Düsseldorf, ² Plastisch- und Handchirurgische Klinik, Universitätsklinikum Erlangen

stätigt noch widerlegt. Auch konnte die unterschiedliche Qualität der Texturierung bzw. des Porendurchmessers der Textur auch im Tiermodell nicht nachweislich einer Gewebereaktion hinsichtlich einer Tumorentstehung zugeordnet werden wie G. Corcoran (Fa. Allergan) im Rahmen der BTS-Tagung 2016 berichtete.

Zur Pathogenese existieren bei bislang noch ungeklärtem Pathomechanismus noch weitere Thesen:

→ Ein Silikonpartikelabrieb führt bei Brustimplantaten zu einem proliferativen Reiz und zu einer chronischen Inflammation, welche die Tumorentstehung positiv beeinflussen.

→ Eine chronische, bakterielle Besiedlung der Implantate, die über eine Antigenstimulation möglicherweise eine T-Zell-Proliferation auslöst und spezielle Subpopulationen der T-Zellen in ALCL-Lymphomzellen transformiert [11].

In diesem Zusammenhang ist die Arbeit von Hu et al. [9, 10] als richtungweisend zu sehen, bei der Präparate von n = 62 nicht-ALCL-Kapsel-fibrosen mit n = 26 ALCL-Kapsel-fibrosen bezüglich der bakteriellen Keimbesiedlung untersucht wurden. Hierbei fiel auf, dass bei allen Präparaten Keime gefunden wurden, bei nicht-ALCL-Kapsel-fibrosen vornehmlich Staph. aureus, bei allen ALCL-Kapsel-fibrosen *Ralstonia pickettii*, ein gramnegatives Stäbchen, das häufig in Trinkwasser gefunden werden kann.

Sonografisch zeigte sich im unteren inneren Quadranten ein ausgedehnter Tumor, der als hochverdächtig auf ein Lymphom eingestuft wurde

Wir berichten im Folgenden über den Fall einer Patientin mit BIA-ALCL aus einer retrospektiven Datenanalyse, bei der Spät komplikationen bei Mammaimplantaten aus unserer Klinik ausgewertet wurden. Unseres Wissens ist dies der erste dokumentierte Fall in Deutschland. Eine 70-jährige Patientin erschien 2007 in unserer Klinik mit einer tumorösen Veränderung der linken Brust. Allgemein bestanden zum Zeitpunkt der Vorstellung außer geringgradiger Herzklappeninsuffizienzen und einer euthyreoten Struma keine weiteren Erkrankungen bei ihr.

Sie hatte sich 1994 bei ausgeprägter fibrozystischer Mastopathie mit Zellatypien einer beidseitigen subkutanen Mastektomie unterzogen und eine Sofortrekonstruktion mit texturierten Expanderprothesen der Firma

McGhan erhalten. 1995 wurde aufgrund eines Prothesendefektes rechts eine Prothesenexplantation ohne erneute Rekonstruktion vorgenommen. Im Jahre 2002 erfolgte bei einer Kapsel-fibrose Grad 3 nach Baker ein Implantatwechsel auf ein kohäsives Silikongelimplantat mit texturierter Oberfläche der Firma Mentor (CPG, 315 cc) in submuskulärer Implantatplatzierung. Die Vorstel-

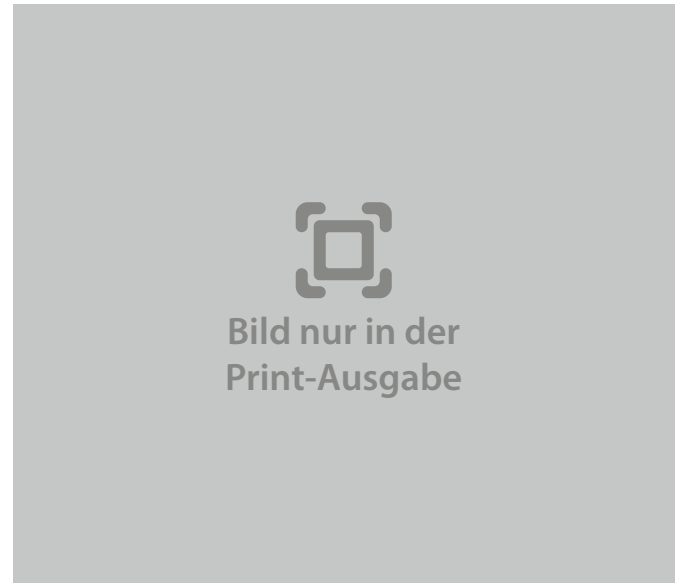


Abbildung 1 70-jährige Patientin bei der Erstvorstellung mit klinischem Erscheinungsbild eines BIA-ALCL links.



Abbildung 2 Intraoperativer Befund nach Entfernung des Mammaimplantates mit nekrotischer Tumormasse.

lung im Jahre 2007 erfolgte mit einer seit mehreren Wochen bestehenden zunehmenden Verhärtung, Überwärmung, Rötung, Volumenzunahme und Schmerzen der linken Brust (s. Abb. 1). Diagnostisch wurde zunächst neben einem Mammakarzinom ein infiziertes Implantat mit begleitendem Serom in Erwägung gezogen. Sonografisch zeigte sich im unteren inneren Quadranten ein ausgedehnter Tumor, der als hochverdächtig auf ein Lymphom eingestuft wurde. Operativ zeigten sich nach Implantatentfernung eine brustwandständige teilweise nekrotische Tumormasse sowie reichlich trübes Serom (Abb. 2). Es folgte die Implantatentfernung sowie vollständige Kapsulektomie samt radikaler Tumorexzision bis auf das Rippenperiost.

Die Patientin befand sich für zwei weitere Jahre in onkologischer Nachsorge in unserem Hause und war rezidivfrei

Histologisch zeigte sich ein $10 \times 7 \times 3,5$ cm großes anaplastisches großzelliges Lymphom von hohem Malignitätsgrad, welches zur Thoraxwand hin R1-reseziert worden war. Das Staging der Patientin (Computertomografie von Abdomen, Thorax und Hals) zeigte keine weitere Systembeteiligung. Nach Vorstellung des Falles in der interdisziplinären Tumorkonferenz wurde die Patientin einer sechs Zyklen umfassenden Chemotherapie nach dem CHOP-14-Protokoll sowie der Gabe von G-CSF zugeführt. Nach Abschluss der Chemotherapie Ende 2007 wurde eine auswärtige adjuvante Bestrahlung vorgenommen, Unterlagen hierzu liegen uns nicht vor. Die Patientin befand sich für zwei weitere Jahre in onkologischer Nachsorge in unserem Hause und war rezidivfrei, danach stellte sie sich nicht mehr weiter vor.

Wichtig ist, die komplette Kapsel und – sofern möglich – die komplette Tumormasse einschließlich auffälliger Lymphknoten zu entfernen

Grundlage der heutigen Diagnostikempfehlungen ist neben dem von der ASPS und FDA erstellten Expertenpanel, welches 2014 eine Fachempfehlung herausgab eine 2015 durch ein weiteres Expertenpanel veröffentlichte Aktualisierung, die als Algorithmus in Abbildung 3 zusammengefasst wird [13]: In dieser wird dazu geraten, jedes Serom, das minimal 12 Monate nach Implantation auftritt, mittels Ultraschall zu verifizieren, zu punk-

tieren und dann das Serompunktat histopathologisch mittels Kultur, Zytologie, Duchflusszytologie und Cellblock-Histologie auf CD30-positiven Zellen und ALK zu testen (z.B. durch das Institut für Hämatopathologie Hamburg, www.haematopathologie-hamburg.de). Lassen sich sonografisch kein Tumor und/oder suspekter Lymphknoten verifizieren und kein zytologisch positiver Nachweis im Serompunktat gewinnen, so ist eine engmaschige Kontrolle mit jährlichen Sonografien der Brust für zwei Jahre sowie eine halbjährliche klinische Kontrolle für fünf Jahre indiziert.

Liegt ein sonografisch verifizierbarer Tumor ohne zytologisch positiven Nachweis eines Lymphoms vor, so ist eine Exzisionsbiopsie der suspekten Raumforderung oder auffälliger Lymphknoten vorzunehmen. Ist die Zytologie positiv – auch im Falle eines sonografisch nicht nachweisbaren Tumors –, so wird zunächst die bilaterale Implantatentfernung empfohlen, da auch beidseitige Fälle bekannt sind. Wichtig ist, die komplette Kapsel und – sofern möglich – die komplette Tumormasse einschließlich auffälliger Lymphknoten zu entfernen [4]. Eine vollständige Kapsulektomie verlängert statistisch die Überlebenszeit und verringert das Risiko einer Filialisierung auf vier Prozent versus 60 Prozent bei limitierter Operation. Bestrahlung allein verringert das Risiko der Streuung noch auf 18 Prozent, eine Chemotherapie allein nur auf 24 Prozent. Adjuvante Therapieregime sollten in einem interdisziplinären Tumorboard festgelegt werden. Ein Komplet-Staging (PET-CT) ist in diesem Falle indiziert.

Die positiv getesteten Fälle sollen in Deutschland dem BfArM gemeldet werden

Aufgrund der sehr geringen Inzidenz der Erkrankung existieren jedoch bislang keine einheitlichen international gültigen Behandlungsrichtlinien, sondern lediglich Therapieempfehlungen. Die positiv getesteten Fälle sollen in Deutschland dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) gemeldet werden.

Bei Späteromen bzw. klinischem Verdacht auf das Vorliegen eines ALCL ist der Algorithmus in Abbildung 3 nochmals grafisch zusammengefasst:

Weiterhin sollte bereits zur Reduktion einer Kontamination bei der primären Verwendung von Brustimplantaten die von Adams 2016 vorgestellten Punkte berücksichtigt werden [1]:

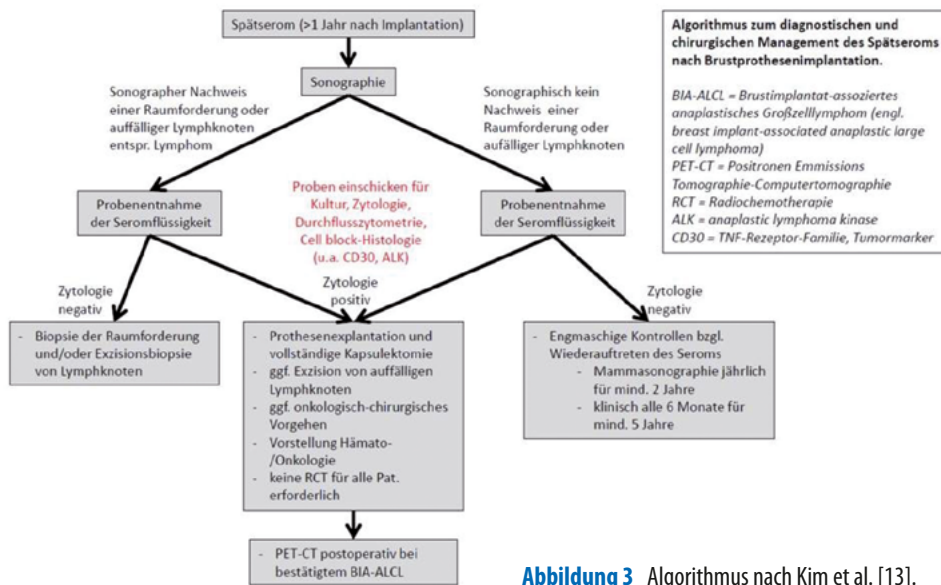


Abbildung 3 Algorithmus nach Kim et al. [13].

- Perioperative Antibiose
- Inframammärer Zugang
- Verwendung von Nipple-Shields zur Abdeckung der Brustwarzen
- Verletzung der Brustdrüse vermeiden
- Bevorzugung des submuskulären Implantatlagers
- Spülung der Wundhöhle mit einer antibakteriellen Spüllösung
- Handschuhwechsel vor Implantation
- Ggf. Verwendung einer sterilen Einführhilfe

Klinischer Indikator für das BIA-ALCL ist das Späterom, das nach über einem Jahr nach erfolgter Implantation auftritt

Beim BIA-ALCL handelt es sich um eine sehr seltene Form eines hochmalignen anaplastischen großzelligen Lymphoms, das mit der Verwendung texturierter Brustimplantate assoziiert zu sein scheint. Klinischer Indikator ist das Späterom, das nach über einem Jahr nach erfolgter Implantation auftritt. Neben der Ultraschalluntersuchung soll das Serumpunktat auf CD30 und ALK untersucht werden. Bei Vorliegen eines ALCL ist die vollständige beidseitige Kapsulektomie im Rahmen der Implantatentfernung neben einer möglichst vollständigen Tumorentfernung angezeigt, die weitere adjuvante Therapie wird im Rahmen der Vorstellung im Tumorboard festgelegt. Bei rechtzeitiger und umfassender

der Therapie ist die Prognose als gut einzustufen. Das Thema des BIA-ALCL wurde gemäß den Empfehlungen der FDA mittlerweile in alle standardisierten Aufklärungsbögen integriert und sollte Bestandteil der Aufklärung der Patienten sein [5]. Empfohlen wird darüber hinaus ein aufklärendes Gespräch mit Patientinnen, die bereits Brustimplantate tragen sowie unter dem Aspekt der Vorsorge das Angebot einer regelmäßigen klinischen Untersuchung. ■

Literatur

1. Adams WP Jr (2016) Bacterial biofilm infection detected in breast implant-associated anaplastic large-cell lymphoma. *Plast Reconstr Surg* 137: 1670–1672
2. Brody GS, Deapen D, Taylor CR, et al (2015) Anaplastic large cell lymphoma occurring in women with breast implants: analysis of 173 cases. *Plast Reconstr Surg* 135: 695–705
3. Clemens MW, Butler CE, Hunt KK, et al. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma: Staging, disease progression, and management strategies. Abstract, American Association of Plastic Surgeons 94th Annual Meeting, 11–14 April, 2015. Scottsdale, Arizona. <http://meetings.aaps1921.org/abstracts/2015/13.cgi> (Accessed June 2015)
4. 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
5. 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
6. de Jong D, Vasmel WL, de Boer JP, et al (2008) Anaplastic large-cell lymphoma in women with breast implants: *JAMA* 300: 2030–2035

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. Gaudet G, Friedberg JW, Wenig A, et al (2002) Breast lymphoma associated with breast implants: two case-reports and a review of the literature. *Leuk Lymphoma* 43: 115–119
9. Hu H, Jacobs A, Vickery K, et al (2015) Chronic biofilm infection in breast implants is associated with an increased T-cell lymphocytic infiltrate: implications for breast implant-associated lymphoma. *Plast Reconstr Surg* 135: 319–329
10. Hu H, Johann K, Almatroudi A, et al (2016) Bacterial biofilm infection detected in breast implant-associated anaplastic large-cell lymphoma. *Plast Reconstr Surg* 137:1659–1669
11. Kadi ME, Deva A, Xu H, et al (2016) Biomarkers provide clues to early events in the pathogenesis of breast implant-associated anaplastic large cell-lymphoma. *Aesthet Surg J* 36: 773–781
12. Keech JA Jr, Creech BJ (1997) Anaplastic T-cell lymphoma in proximity to a saline-filled breast implant. *Plast Reconstr Surg* 100: 554–555
13. Kim B, Predmore ZS, Matte 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
14. Kim B, Roth C, Young VL, et al (2011) Anaplastic large cell lymphoma ad breast implants: results from a structured expert consultation process. *Plast Reconstr Surg* 128: 629–639
15. Newman MK, Zimmel NJ, Bandak AZ, Kaplan BJ (2008) 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
16. 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
17. 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
18. 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–e118
19. Tebbets JB (2011) Diagnosis and management of seroma following breast augmentation: an update. *Plast Reconstr Surg* 128: 17–25
20. 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

Dr. med. Andreas Arens-Landwehr
Klinik für Plastische und Ästhetische Chirurgie
Florence-Nightingale-Krankenhaus der Kaiserswerther Diakonie
Kreuzbergstraße 79
40489 Düsseldorf
arens@fnk.de