



# Anaplastični limfom velikih stanica povezan s implantatima za dojku

## Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma (BIA-ALCL)

Marko Lagančić<sup>1</sup>, Srečko Budi<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Klinika za plastičnu, rekonstrukcijsku i estetsku kirurgiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinička bolnica Dubrava, Zagreb

<sup>2</sup> Specijalna bolnica Agram, Zagreb

### Deskriptori

ANAPLASTIČNI LIMFOM VELIKIH STANICA – dijagnoza, etiologija, liječenje, patologija; TUMORI DOJKE – dijagnoza, etiologija, liječenje, patologija; IMPLANTATI ZA DOJKU – neželjeni učinci; SEROM; KINAZA ANAPLASTIČNOG LIMFOMA; CD30 ANTIGEN; PROGNOZA

### Descriptors

LYMPHOMA, LARGE-CELL, ANAPLASTIC – diagnosis, etiology, pathology, therapy; BREAST NEOPLASMS – diagnosis, etiology, pathology, therapy; BREAST IMPLANTS – adverse effects; SEROMA; ANAPLASTIC LYMPHOMA KINASE; Ki-1 ANTIGEN; PROGNOSIS

**SAŽETAK.** Anaplastični limfom velikih stanica (engl. *anaplastic large cell lymphoma*, ALCL) rijedak je podtip non-Hodgkinova limfoma (NHL) i potječe od zrelih T-limfocita. Postoji primarni kožni ALCL (engl. *primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma*, PC-ALCL), dva podtipa sistemskog ALCL-a (ALK-pozitivni i ALK-negativni) i anaplastični limfom velikih stanica povezan s implantatima za dojku (engl. *breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma*, BIA-ALCL) kao novi patološki entitet. BIA-ALCL je poseban oblik CD30-pozitivnog i ALK-negativnog ALCL-a koji dokazano nastaje u vezi s implantatima za dojku i to u prosjeku 8 – 10 godina nakon kirurškog zahvata (ugradnje implantata). Etiopatogeneza BIA-ALCL-a najvjerojatnije je multifaktorijalna; bazirana na kombinaciji kronične upale (kronične limfocitne stimulacije), stvaranja biofilma, teksture implantata, genetske predispozicije pacijenata i vremena nakon augmentacije. Do sada je opisano da su implantati teksturiranih površina povezani s praktički svim slučajevima BIA-ALCL-a. Kliničkom slikom dominira kasno nastupajući, perzistentni serom (periprostetička efuzija) oko implantata ili novoizraslina s unutrašnje strane kapsule, ponekad oboje. Dijagnoza se u većini slučajeva postavlja uz pomoć ultrazvuka, magnetnom rezonancijom, aspiracijom periprostetičke tekućine, citološkom analizom i analizom imunofenotipa (protočnom citometrijom, imunohistokemijom). Kod većine pacijentica prisutna je lokalizirana bolest, što uglavnom znači i izvrsnu prognozu. Potpuna kirurška ekscizija (uklanjanje implantata i kapsule) ima ključnu ulogu u liječenju. Kemoterapija, zračenje ili oboje indicirani su u slučajevima uznapredovale bolesti. Cilj je ovog članka sumirati dosadašnje spoznaje o ovom entitetu (s obzirom na dijagnostiku, kliničku sliku i liječenje), s napomenom da su potrebna daljnja istraživanja kako bismo potpuno razumjeli uzroke ove bolesti, uz podizanje svijesti liječnika i informiranje pacijenata o potencijalnim rizicima augmentacije dojki, bez obzira činili to iz rekonstrukcijskih ili estetskih razloga.

**SUMMARY.** Anaplastic large cell lymphoma (ALCL) is a rare subtype of non-Hodgkin lymphoma (NHL) and it originates from mature T-lymphocytes. Its subtypes are primary cutaneous ALCL (PC-ALCL), two subtypes of systemic ALCL (ALK-positive and ALK-negative), and breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma (BIA-ALCL) as a new pathological entity. BIA-ALCL is a distinct form of CD30-positive and ALK-negative ALCL that is proved to arise in association with breast implants, usually 8–10 years after surgery (breast augmentation). The etiopathogenesis of BIA-ALCL is likely to be multifactorial, based on the combination of chronic inflammation (chronic lymphocyte stimulation), biofilm formation, implant texture, patients' genetic predisposition and time after the augmentation. Breast implants with textured surfaces seem to be associated with nearly all cases of BIA-ALCL so far. The classical clinical presentation is late onset, persistent seroma around breast implant (periprosthetic effusion) or tumor on the inner side of the capsule, sometimes both are present. In most cases, diagnosis is made by ultrasound imaging, magnetic resonance imaging (MRI), aspiration of periprosthetic fluid, cytologic analysis and immunophenotypic analysis (flow cytometry, immunohistochemistry). Most of the patients present with localized disease, which generally confers an excellent prognosis. Complete surgical excision (removal of the capsule and the implant) has a key role in the treatment. Chemotherapy, radiotherapy, or both are indicated in more advanced cases. The aim of this manuscript is to summarize what we know about this entity so far (in terms of diagnostics, clinical presentation and treatment), but further research is required in order to understand the causes of this disease completely. It is necessary to raise awareness among medical professionals and inform the patients about potential risks that breast augmentation carries, regardless of reconstructive or aesthetic reasons.

Otkako su Keech i Creech 1997. godine po prvi put opisali slučaj anaplastičnoga T-staničnog limfoma (engl. *breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma*, BIA-ALCL) nakon augmentacije dojki<sup>1</sup>, do danas su u svijetu zabilježena 993 slučaja ovog tipa limfoma u 23 zemlje s 36 smrtnih slučajeva.<sup>2,3</sup> Od prve augmentacije dojki 1961. godine<sup>4</sup> do danas, oko 35 mi-

### ✉ Adresa za dopisivanje:

Prof. dr. sc. Srečko Budi, dr. med., <https://orcid.org/0000-0002-1500-9839>,  
Specijalna bolnica Agram, Trnjanska cesta 108, 10000 Zagreb,  
e-pošta: [srecko.budi@gmail.com](mailto:srecko.budi@gmail.com)

Primljeno 1. travnja 2021., prihvaćeno 25. listopada 2021.

lijuna žena u svijetu bilo je podvrgnuto augmentaciji iz estetskih ili rekonstrukcijskih razloga.<sup>5</sup> Iako je ranije dokazano da karcinom dojke nije u direktnoj vezi s implantatima za dojku<sup>6</sup>, noviji radovi ipak ukazuju na povećani postotak recidiva karcinoma dojki nakon rekonstrukcije dojki teksturiranim implantatima<sup>7</sup>. Izgleda da se ovaj, relativno novi entitet, anaplastični limfom velikih stanica (engl. *anaplastic large cell lymphoma*, ALCL) također dovodi u direktnu vezu s teksturiranim implantatima.<sup>2,3</sup> Do sada je opisan vrlo mali broj slučajeva ALCL-a i augmentacije koja je učinjena glatkim ili nanoteksturiranim implantatima.<sup>2,3</sup> ALCL je rijedak podtip non-Hodgkinova limfoma (NHL) i potječe od zrelih T-limfocita. Osim primarnoga kožnog ALCL-a (engl. *primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma*, PC-ALCL), postoje dva podtipa sistemskog ALCL-a (kinaza anaplastični limfom [ALK]-pozitivni i kinaza anaplastični limfom [ALK]-negativni), uz anaplastični limfom velikih stanica povezan s implantatima za dojku (BIA-ALCL) kao novi patološki entitet.<sup>8</sup> BIA-ALCL je poseban oblik CD30-pozitivnog i ALK-negativnog ALCL-a koji nastaje u vezi s implantatima za dojku u prosjeku 8 – 10 godina nakon kirurškog zahvata. Prva epidemiološka studija (istraživanje parova) objavljena je 2008. godine (de Jong i sur.) i njome je preliminarno dokazana pozitivna povezanost između implantata za dojku i nastanka ALCL-a: OR=18,2 (95%-CI 2,1-156,8).<sup>9</sup> Cilj je ovoga preglednog članka prezentirati do sada poznate spoznaje vezane za pojavnost, kliničku sliku, dijagnostiku, liječenje, ishode i prognozu BIA-ALCL-a. Pretražili smo literaturu dostupnu u bazama *PubMed* i *Scopus*, te relevantne mrežne stranice (Američke agencije za hranu i lijekove, Američkog društva plastičnih kirurga i slično).

### Definicija anaplastičnog limfoma velikih stanica (ALCL)

ALCL je novotvorina limfnog tkiva podrijetla T-limfocita. Ubraja se u non-Hodgkinove limfome te se prepoznaje po anaplastičnoj citološkoj slici i konstantnoj, jakoj membranskoj ekspresiji antigena CD30, koji je tumorski biljeg i pripadnik superobitelji receptora za čimbenik tumorske nekroze (engl. *tumor necrosis factor*, TNF).<sup>10–12</sup>

Postoje dva osnovna kliničko-patološka podtipa ALCL-a: sistemski ALCL (koji se pojavljuje u limfnim čvorovima i drugim organima u tijelu) te primarni kožni (PC-ALCL) koji je karakteriziran papulama i ulceracijama na koži.<sup>11</sup> Oba oblika su novotvorine zrelih T-limfocita. Prema klasifikaciji limfoidnih neoplazmi Svjetske zdravstvene organizacije (engl. *World Health Organization*, WHO), PC-ALCL se ubraja u primarno kožne CD30+ T-stanične limfoproliferativne poremećaje, zajedno s limfomatoidnom papulozom (pri čemu u spektru tih poremećaja limfomatoidna papuloza pri-

pada benignom kraju, a PC-ALCL malignom kraju spektra).<sup>8,11</sup> Sistemski ALCL se dijeli u dva entiteta: ALCL (ALK+) te ALCL (ALK-).<sup>8</sup> Kinaza anaplastičnog limfoma (engl. *anaplastic lymphoma kinase*, ALK) jest receptor za tirozin-kinazu i većina sistemskih ALCL-a je ALK-pozitivna, dok je ekspresija tog proteina u PC-ALCL-u vrlo rijetka.<sup>12</sup> ALK-pozitivni ALCL ima bolju prognozu nego ALK-negativni ALCL ili drugi periferni T-stanični limfomi.<sup>13</sup> U reviziji spomenute klasifikacije WHO iz 2016. godine, uvršten je i BIA-ALCL kao zaseban entitet. BIA-ALCL pozitivan je na biljeg CD30, a ekspresija kinaze anaplastičnog limfoma (ALK) je odsutna.<sup>14</sup>

### Epidemiologija

Limfomi u dojnama su vrlo rijetki te čine 0,04 – 0,5% svih malignoma dojki i otprilike 1 – 2% svih ekstranodalnih limfoma.<sup>15–17</sup> Primarni limfomi dojki predominantno su B-staničnog podrijetla (većinom difuzni B-velikostanični limfom, MALT-limfom, folikularni limfom itd.), dok je BIA-ALCL rjeđi i “čisto” T-staničnog podrijetla.<sup>18</sup> Prema epidemiološkoj studiji iz Nizozemske objavljenoj 2008. godine, stopa incidencije BIA-ALCL-a iznosila je od 0,1 do 0,3 na 100.000 žena s implantatima za dojku godišnje.<sup>9</sup> Procjene rizika za razvitak BIA-ALCL-a tijekom života variraju, od 1 na 1000 do 1 na 30.000 pacijentica s teksturiranim implantatima.<sup>19</sup> Američko društvo plastičnih kirurga (engl. *American Society of Plastic Surgeons*, ASPS) navodi da se trenutni cjeloživotni rizik za BIA-ALCL procjenjuje na 1 : 2.207 – 1 : 86.029, temeljeno na varijabilnom riziku s različitim tipovima teksturiranih implantata različitih proizvođača.<sup>2</sup> Ako bismo govorili o apsolutnim brojkama, od prvog opisa slučaja 1997. godine (Keech i Creech), ASPS do 4. siječnja 2021. navodi 355 slučajeva u SAD-u, a ukupno 993 slučaja u svijetu.<sup>2</sup> Čini se da je BIA-ALCL povezan gotovo isključivo s teksturiranim implantatima tako da je rizik najveći s grublje teksturiranim implantatima i implantatima prekrivenima poliuretanom (1:1000 do 1:10.000), a mnogo je manji s glatkim (odnosno manje teksturiranim) implantatima, oko 1:50.000 do 1:80.000.<sup>20–24</sup> Također, čini se da bi mogla postojati i geografska varijacija u prevalenciji BIA-ALCL: 1:11.765 pacijenata u SAD-u<sup>22</sup>, 1:6.920 u Nizozemskoj<sup>23</sup> i 1:3.345 u Australiji.<sup>24</sup> Ipak, vjerojatnije je da navedene brojke odražavaju razlike u upotrebi teksturiranih implantata i/ili razlike u prikupljanju i prijavljivanju slučajeva unutar pojedinih država.<sup>25</sup> Važno je napomenuti da nije primijećen povećan rizik za BIA-ALCL kod žena kod kojih je zbog karcinoma dojke učinjena rekonstrukcija implantatom, u usporedbi sa ženama kod kojih je augmentacija učinjena iz estetskih razloga.<sup>26–28</sup> Opisana su i tri slučaja BIA-ALCL-a kod transeksualnih muškaraca (M-F) kod kojih je učinjena augmentacija dojki.<sup>29</sup>

U želji da se odredi relativni i apsolutni rizik od BIA-ALCL-a u žena s implantatima za dojku, de Boer i sur. proveli su istraživanje parova (engl. *case-control study*) u populaciji nizozemskih žena. Prema njihovoj procjeni, 3,3% žena u dobi od 20 – 70 godina imalo je implantate u dojka. <sup>23</sup> Njihovi rezultati upućuju na to da je apsolutni rizik od BIA-ALCL-a 1 na 35.000 u dobi od 50 godina, 1 na 12.000 u dobi od 70 godina i 1 na 7.000 u dobi od 75 godina, kod žena s implantatima u dojka. <sup>23</sup> Pretpostavlja se ipak da apsolutni rizik nije toliko vezan za kronološku dob, već za vremensko trajanje izloženosti implantatima (vrijeme nakon augmentacije ili rekonstrukcije). <sup>24</sup>

Kao što je već spomenuto, rizik nije isti kod svih vrsta implantata (i/ili različitih proizvođača). Loch-Wilkinson i sur. procijenili su nacionalne podatke o prodaji implantata u Australiji i Novom Zelandu od 1999. do 2015. i objavili rizik specifičan za implantat: 1 na 2.832 za poliuretanski implantat (prvotno je rizik određen kao 1 na 7.788 za poliuretanski mikroteksturirani implantat (*Silimed*) zbog kratkoće primjene na australskom tržištu, pa je nakon duljeg monitoriranja revidiran), 1 na 3.817 za makroteksturirani implantat (*Biocell*, *Allergan*) i 1 na 60.631 za mikroteksturirani implantat (*Mentor Siltex*). <sup>24</sup>

Doren i sur. istraživali su epidemiologiju BIA-ALCL-a u SAD-u na temelju retrospektivne analize dokumentiranih slučajeva od 1996. do 2015. godine (100 patološki potvrđenih slučajeva). Ta studija također pokazuje statistički značajnu povezanost između teksturiranih implantata za dojku i BIA-ALCL: pod pretpostavkom da BIA-ALCL nastaje samo kod teksturiranih implantata, incidencija je iznosila 2,03 na 1 milijun osoba godišnje (203 na 100 milijuna osoba godišnje). <sup>30</sup>

Definitivno, žene s teksturiranim implantatima pod većim su rizikom u usporedbi s onima s glatkim implantatima, a rizik doseže do procijenjenih 1 na 2.000 – 3.000. <sup>2,31</sup> To i nije tako mala brojka ako uzmemo u obzir da se otprilike 450.000 implantata za dojku godišnje implantira u SAD-u, odnosno barem 10 milijuna žena širom svijeta ima implantate u dojka. <sup>14</sup> U Republici Hrvatskoj, implantate distribuiraju četiri tvrtke (*Polytech*, *Eurosilicone*, *Mentor* i *Motiva*), a godišnje se ugradi oko 1800 implantata. Do sada je u Republici Hrvatskoj opisan jedan slučaj BIA-ALCL-a, uspješno izliječen. <sup>32</sup> Iako stvarna incidencija ostaje kontroverzna (zbog manjkavosti podataka u kliničkim prijavama slučajeva i nedostupnosti podataka međunarodnih kompanija o prodaji implantata), čini se da je broj novih slučajeva BIA-ALCL-a u porastu. <sup>33</sup>

Kako bi se unaprijedila ovakva nastojanja za boljim poznavanjem epidemiologije i klinike BIA-ALCL-a, nužna je međunarodna suradnja između istraživačkih skupina, registara i vladinih organizacija u sakupljanju multidisciplinarnih podataka. Registar PROFILE (engl.

*Patient Registry and Outcomes For breast Implants and anaplastic large cell Lymphoma (ALCL) etiology and Epidemiology*), nastao zajedničkim trudom ASPSP/PSF (engl. *American Society of Plastic Surgeons/Plastic Surgery Foundation*) i Američke agencije za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration, FDA*), dobar je primjer gdje suradnja između kliničkih udruga i regulatornih tijela može brzo i centralizirano sakupiti pouzdane informacije o potvrđenim slučajevima. Registar PROFILE postoji od kolovoza 2012. godine, a stvoren je nakon što je u siječnju 2011. godine FDA objavila sigurnosno priopćenje o potencijalnoj vezi između implantata za dojku i ALCL-a. <sup>34,35</sup>

### Etiologija i patogeneza

Postoji nekoliko pretpostavki o tome na koji način prisutnost implantata može dovesti do maligne transformacije i razvoja tumora. Bilo da su implantati ispunjeni fiziološkom otopinom ili silikonskim gelom, velika većina dokumentiranih slučajeva BIA-ALCL-a povezana je upravo s implantatima teksturirane površine. <sup>19</sup> Tkivni ekspanderi također imaju najčešće teksturiranu površinu. Ipak, prema dosadašnjim saznanjima, nema slučajeva BIA-ALCL-a definitivno povezanih s upotrebom tkivnih ekspandera. <sup>19</sup> *Allergan* je 2019. na zahtjev FDA povukao teksturirane implantate *Biocell* i tkivne ekspandere u cijelome svijetu. <sup>36</sup> Implantati *Biocell* imali su najveću povezanost s BIA-ALCL-om među teksturiranim implantatima za dojku. <sup>19</sup>

Patogeneza nije u cijelosti jasna te se dovodi u vezu s imunološkim odgovorom na teksturirani implantat u smislu kronične upale i posljedične proliferacije T-limfocita, što s vremenom dovodi do maligne alteracije, odnosno limfoma. <sup>19,33,37</sup> Pretpostavka je da je odlučujući čimbenik u mehanizmu nastanka zapravo porast bakterijske biomase povezan s teksturiranim površinama (po principu da veća površina omogućuje veću bakterijsku kontaminaciju). <sup>19,37</sup> Vodeće teorije tvrde da Gram-negativne bakterije infiltriraju biofilm na površini teksturiranih implantata i tako uzrokuju stimulaciju limfocita. <sup>38</sup> Nadalje, opisano je "osiapanje" silikonskih čestica s teksturiranih implantata koje bi moglo voditi do otpuštanja citokina i limfocitne stimulacije. Neki pacijenti imaju mutacije JAK1/STAT3 (signalni put JAK-STAT sastavni je dio drugih oblika ALCL-a, a čini se da je također aktiviran u BIA-ALCL-u), što sugerira genetsku predispoziciju. <sup>19,39,40</sup> Vrijedno je spomenuti kako noviji radovi pokazuju da su u uzorcima stanica BIA-ALCL česte i mutacije epigenetskih modifikatora. <sup>41</sup> Trenutne teorije usredotočene su na međuodnos teksturiranih implantata, Gram-negativnih bakterija, genetike domaćina i vremena proteklog nakon augmentacije, što ukazuje da je patogeneza BIA-ALCL-a multifaktorijalna. <sup>37</sup>



TABLICA 1. RIZIK RAZLIČITIH VRSTA IMPLANTATA U USPOREDBI S IMPLANTATIMA MENTOR SILTEX (MODIFICIRANO PREMA REFERENCIJAMA 24., 31. I 51.)

TABLE 1. DIFFERENT TYPES OF IMPLANTS AND THEIR RISK COMPARED TO MENTOR SILTEX IMPLANTS (MODIFIED AFTER REFERENCES 24, 31 AND 51)

Proizvođač / Manufacturer	Tip teksturiranja / Texture Type	Veličina površine / Surface Area	Klasa površine / Surface Grade	Relativni rizik (u usporedbi s Mentor Siltex) / Relative Risk (Compared to Mentor Siltex)
Silimed	Poliuretan / Polyurethane	Velika / High	4	23,4
Allergan/Inamed	Biocell / Biocell	Srednja / Intermediate	3	16,5
Mentor	Siltex / Siltex	Niska / Low	2	1
Mentor	Glatko / Smooth	Minimalna / Minimal	1	0

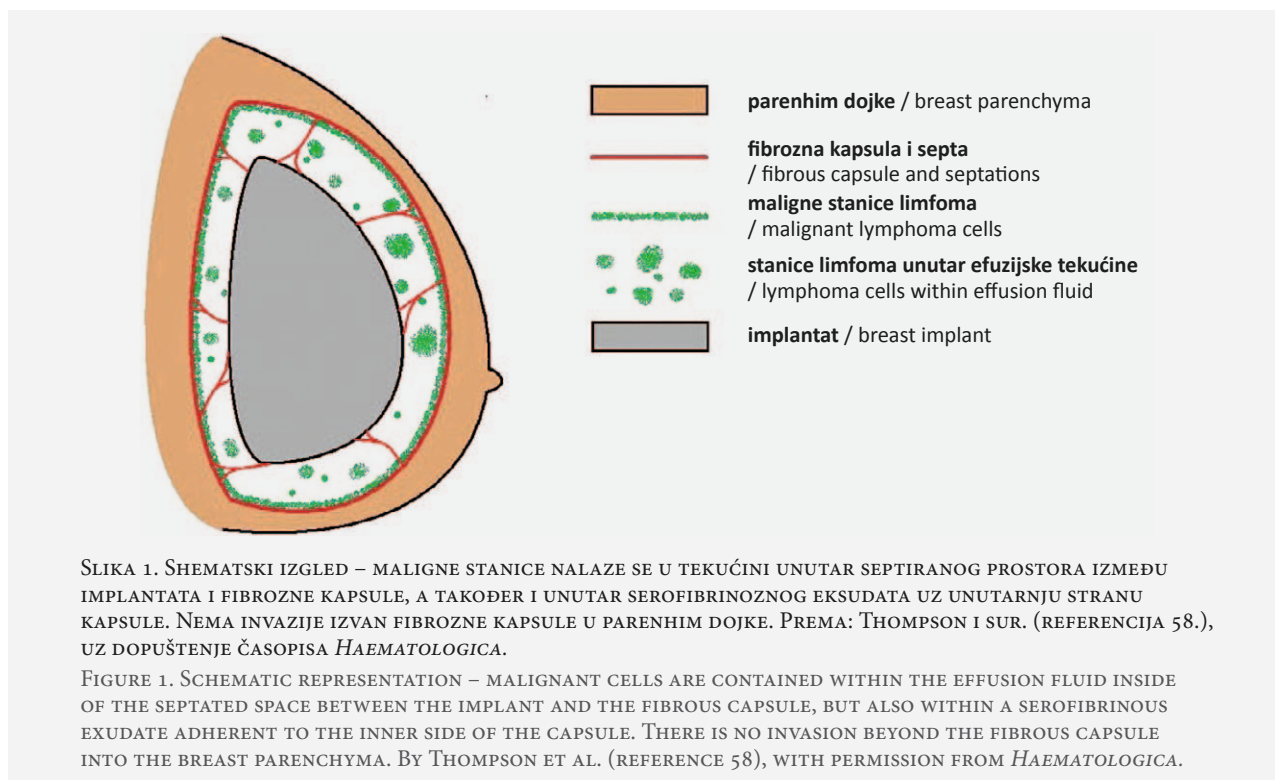
Vremenski tijek za razvoj BIA-ALCL-a u skladu je s vremenom koje je potrebno za stvaranje kronične upale zbog biofilma, aktivaciju imunološkog sustava i transformaciju u malignitet.<sup>42</sup> Na teksturiranim implantatima stvara se značajno veća količina bakterijskog biofilma u usporedbi s glatkim implantatima.<sup>42,43</sup> U jednoj je studiji mikrobiološka analiza kontralateralne dojke (bez BIA-ALCL-a) pokazala sličan mikrobiom, ali značajno manje bakterija.<sup>42,43</sup> Kadin i suradnici<sup>44</sup> pokazali su da bi stanice BIA-ALCL-a mogle potjecati od limfocita s Th1/Th17 polarizacijom u kapsularnim tkivima i okolnim seromima, što upućuje na to da kronična bakterijska antigenska stimulacija i neprekidna proliferacija T-limfocita mogu podupirati inicijaciju i progresiju BIA-ALCL-a. U drugom radu<sup>45</sup> autori su pokazali da je mikrookoliš BIA-ALCL-a karakteriziran visokim razinama interleukina-13 i IgE, što upućuje na to da imuni odgovor u podlozi BIA-ALCL-a ima obilježja kronične alergijske reakcije. Nekoliko drugih radova također opisuje međuigru različitih subpopulacija limfocita T kao i prisutnost proupalnih citokina koji čine mikrookoliš za diferencijaciju prema određenoj subpopulaciji u sklopu nastajanja bolesti.<sup>18,37,46</sup> Citokinski profil može biti i dijagnostički koristan u razlikovanju anaplastičnih limfoma povezanih s implantatima od benignih seroma.<sup>47</sup> Di Napoli i suradnici<sup>48</sup> dali su nove uvide u patogenezu BIA-ALCL-a stvaranjem profila genske ekspresije i usporedbom transkripcijskih profila s profilima normalnih T-stanica i profilima drugih perifernih T-staničnih limfoma. Tim načinom otkriveno je da stanice BIA-ALCL-a često pokazuju pozitivnu regulaciju (engl. *up-regulation*) gena uključenih u proces pokretljivosti stanica, gena poput receptora za aktivator proliferacije peroksisoma gama (PPAR $\gamma$ ) i Janus-kinaze 2 (JAK2).<sup>48</sup> Noviji dokazi upućuju na mogućnost ekspresije PDL1 (engl. *programmed death ligand 1*), a prisutnost aktivne osi PD1/PDL1 u tumorskom mikrookolišu mogla bi pružiti podlogu za testiranje anti-PD1/PDL1 imunoterapeutika u uznapredovalim slučajevima bolesti.<sup>49,50</sup>

Kako je već navedeno, implantati s površinama grubljih tekstura važan su etiopatogenetski čimbenik, a Loch-Wilkinson i suradnici<sup>24</sup> izračunali su rizike specifične za implantat: 1:2.832 za poliuretanski, 1:3.817 za *Biocell* i 1:60.631 za *Siltex*. Magnusson i suradnici<sup>51</sup> usporedili su rizike različitih implantata (tablica 1). U njihovoj studiji niti jedan slučaj nije bio povezan s teksturiranim implantatima klase 1, dok je 78,9% slučajeva bilo povezano s klasama 3 i 4.<sup>31,51</sup> Analiza samih implantata i podataka o prodaji potvrdila je da najveći rizik u Australiji i Novom Zelandu nose implantati s površinom klase 4. Tako je sada *Silimed* poliuretanski implantat povezan s najvećim rizikom, s incidencijom BIA-ALCL-a od jednog slučaja na svakih 2.832 implantata.<sup>31,51</sup>

Prema podacima FDA iz siječnja 2020. bilo je 28 registriranih slučajeva povezanih s glatkim implantatima, ali su detalji o korištenju implantata u tim slučajevima dosta nejasni i/ili nepouzdana.<sup>3</sup>

### Klinička slika

Prema literaturi, simptomi se javljaju u prosjeku 8 – 10 godina nakon augmentacije.<sup>52</sup> U 80% pacijentica kliničkom slikom dominira perzistentni serom.<sup>14,50,53</sup> Palpabilna, ograničena otekline (tumor) dojke javlja se u 17 – 31% pacijentica, a ipsilateralna limfadenopatija (aksilarni, supraklavikularni limfni čvorovi) u oko 17% slučajeva.<sup>14,50,53</sup> Ponekad se javi bolnost i asimetrija dojke. Razvoj „odgođenog” seroma (engl. *late seroma*) nakon više od godine dana nakon augmentacije trebalo bi shvatiti ozbiljno i razriješiti dilemu daljnjom dijagnostikom. Kod žena s odgođenim seromom, rizik za BIA-ALCL iznosi do 10%.<sup>14,20,53–55</sup> Slučajevi palpabilnog tumora uz zahvaćenost limfnih čvorova značajno su rjeđi i javljaju se u 10 – 20%.<sup>50</sup> U otprilike trećini slučajeva uz bolnost dojke razvijaju se i drugi znakovi poput eritema (14%) s kožnim papulama ili bez njih, nodula, ulceracija, značajne kapsularne kontrakture ili sistemskih B-simptoma (gubitak tjelesne mase, noćno znojenje, subfebrilitet).<sup>5,14,23,30</sup> Jednaka je zahvaćenost lijeve i desne dojke, dok su bilateralni slučajevi vrlo rijetki.<sup>56,57</sup>

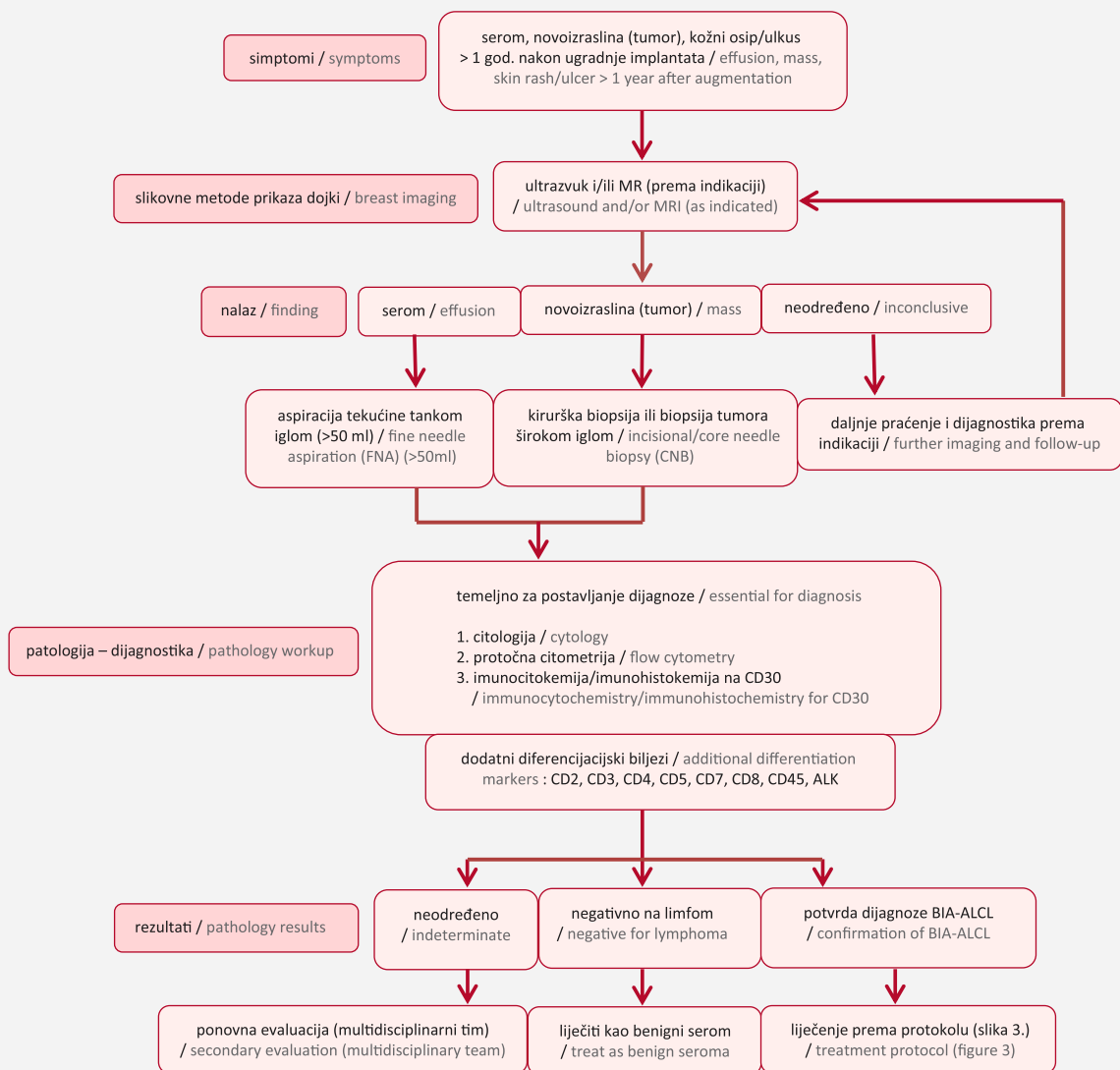


Slučajevi sa seromom obično se nazivaju „*in situ* BIA-ALCL”, s obzirom na to da, histološki gledano, kod njih nema zahvaćanja kapsule, odnosno proces je ograničen na prostor oko samog implantata, unutar kapsule (slika 1).<sup>58</sup> Nasuprot tomu, u slučajevima s tumorskom masom, histopatološki se nalazi difuzna infiltracija kapsule i susjednih tkiva (ekstrakapsularno širenje) pa se taj tip naziva infiltrativni BIA-ALCL.<sup>18,27</sup> Takav oblik ima implikacije na tijek liječenja i prognozu, sa značajno lošijim ishodima i kraćim preživljenjem.<sup>27</sup>

### Dijagnostika i klasifikacija stadija bolesti

Kod pacijentica sa sumnjom na moguću BIA-ALCL potrebno je odmah započeti dijagnostičku obradu (slika 2). Ultrazvuk dojke obično je prvi izbor za procjenu postoji li u dojci kolekcija tekućine ili tumorska masa, a kod nepalpabilnih lezija potrebno je pod kontrolom ultrazvuka učiniti i aspiraciju tekućine iglom (minimalno 10 mL, idealno 50 – 100 mL).<sup>33,50</sup> Ta je tekućina gusta i zamućena. U slučajevima s tumorskom masom izuzetno je važno učiniti i magnetnu rezonanciju (MRI) dojki.<sup>59</sup> Biopsija širokom iglom (engl. *core needle biopsy*, CNB) i/ili kirurška biopsija tumorske mase obvezna je u slučajevima suspektim na BIA-ALCL.<sup>5</sup> Aspiriranu tekućinu potrebno je poslati na citologiju i protočnu citometriju (uključujući određivanje ekspresije antigena CD30).<sup>55</sup> Citološka analiza pokazuje prisutnost velikih, pleomorfnih tumorskih

stanica s nepravilnim membranama, obilnom vakuoliziranom citoplazmom i velikim, ekscentričnim, polimorfnim, bubrežasto oblikovanim jezgrama (engl. *hallmark cells*) s istaknutim jezgricama.<sup>50,60</sup> Kako citološke značajke nisu patognomonične za BIA-ALCL i mogu se zamijeniti s drugim malignomima, za postavljanje definitivne dijagnoze nužna je imunofenotipizacija – najbolje imunocitokemijom i protočnom citometrijom.<sup>50,60</sup> Slično tomu, u slučaju tumorske mase ili limfadenopatije, potrebna je biopsija s imunohistochemijskom evaluacijom T-staničnih markera uključujući CD30. BIA-ALCL je CD30-pozitivan, EMA (engl. *epithelial membrane antigen*) pozitivan, a u većini slučajeva i ALK negativan.<sup>50</sup> Ekspresija T-limfocitnih antigena je varijabilna: najčešće se pronalazi pozitivan CD4, pa nešto rjeđe CD3, CD45 i CD2.<sup>33,61–63</sup> Noviji pregledni rad Jaffe i suradnika donosi praktične smjernice za točniju patološku dijagnostiku BIA-ALCL-a, preoperativnu evaluaciju, kao i evaluaciju uzoraka nakon kapsulektomije.<sup>64</sup> Iako su CD30-pozitivne stanice karakteristične za BIA-ALCL, izražaj CD30 antigena može biti povećan i na normalnim aktiviranim limfocitima.<sup>5,65</sup> Sukladno tomu, probir efuzijske tekućine na CD30-pozitivne stanice metodom protočne citometrije, a bez morfoloških abnormalnosti stanica vidljivih citološkom analizom, može dovesti do teškoća prilikom interpretacije i lažno pozitivnih nalaza.<sup>5,66</sup> Važno je još napomenuti da dijagnostički materijal može biti oskudan, a aspiracije malih volumena povezane su s većim udjelom lažno negativnih citoloških



SLIKA 2. ALGORITAM DIJAGNOSTIČKIH POSTUPAKA KOD SUMNJE NA BIA-ALCL (MODIFICIRANO I PRILAGOĐENO PREMA REFERENCIJAMA 5. I 65.)

FIGURE 2. BIA-ALCL DIAGNOSTIC ALGORITHM (MODIFIED AND ADAPTED AFTER REFERENCES 5 AND 65)

nalaza, kao i uzastopne ponavljane aspiracije (zbog učinka razrjeđenja).<sup>5,66</sup> Osjetljivost detekcije stanica BIA-ALCL-a citološkom (morfološkom) analizom iznosi oko 78%.<sup>5,59</sup> U slučaju kliničke sumnje, a negativnog nalaza citologa, materijal treba slati na imunohistokemiju.<sup>5</sup> Od iznimne je važnosti dobra suradnja liječnika kliničara i liječnika dijagnostičara/patologa (ispravna uputna dijagnoza, dostupnost kliničkih podataka o pacijentu pri slanju na dijagnostičke pretrage u svrhu bolje korelacije s citopatološkim supstratom).<sup>5,65</sup> Iako se u NCCN-u (engl. *National Comprehensive Cancer Network*) i britanskim smjernicama<sup>5</sup> ne navodi kao primarna metoda izbora, nedavni radovi ističu vrijednost protočne citometrije kao dijagnostičke metode prvog reda, budući da zahtijeva malu količinu tekućine (a uzorak može biti i bioptat tkiva) i omogu-

ćuje ranu dijagnozu (unutar nekoliko sati).<sup>62,63</sup> Lančanom reakcijom polimeraze (engl. *polymerase chain reaction*, PCR) može se potvrditi klonalnost T-limfocita (rearanžiranje gena za receptor T-limfocita), a fluorescentnom *in situ* hibridizacijom (FISH) može se detektirati odsutnost ALK translokacije t(2;5), kao i drugih translokacija koje se mogu pronaći u dijelu sistemskih ALCL-a, ali ne i u BIA-ALCL-u.<sup>5</sup> Nakon što je dijagnoza patohistološki potvrđena, slučaj je potrebno prijaviti (npr. u registar PROFILE i proizvođaču implantata). U sljedećem koraku potrebno je odrediti klinički stadij bolesti (*staging*), iako se u velikoj većini pacijenata radi o ranom stadiju.<sup>5,50,65</sup> U tu se svrhu preferira učiniti PET/CT.<sup>33,50</sup> Biopsiju koštane srži trebalo bi učiniti samo u pacijenata s izraženom sumnjom na zahvaćenost koštane srži ili perzistentnom, neobjašnji-

TABLICA 2. TNM SUSTAV ODREĐIVANJA KLINIČKOG STADIJA BIA-ALCL-A (MODIFICIRANO PREMA REFERENCIJI 65.)  
 TABLE 2. BIA-ALCL TNM STAGING SYSTEM (MODIFIED AFTER REFERENCE 65)

Određivanje kliničkog stadija/Staging				
Tumor / Tumor	T1	T2	T3	T4
T	ograničen na efuziju tekućine ili sloj na luminalnoj strani kapsule / confined to effusion or a layer on luminal side of capsule	rana invazija kapsule / early capsule invasion	nakupina stanica u obliku mase, stanice koje infiltriraju kapsulu / mass aggregates or sheets infiltrating the capsule	tumor infiltrira i tkivo izvan kapsule / tumor infiltrates beyond the capsule
Limfni čvorovi / Lymph nodes	N0	N1	N2	
N	nema zahvaćanja limfnih čvorova / no lymph node involvement	zahvaćen jedan regionalni čvor / one regional lymph node	zahvaćeno više regionalnih čvorova / multiple regional lymph nodes	
Metastaza / Metastasis	M0	M1		
M	nema širenja na druge organe / no distant spread	postoji zahvaćanje drugih organa (udaljene metastaze) / spread to other organs/ distant sites		
Stadiji/Stages				
Stadij IA: T1N0M0 / Stage IA:T1N0M0	Stadij IIA: T4N0M0 / Stage IIA:T4N0M0		Stadij III: TbilokojiN2M0 ili T4N1M0 / Stage III:TanyN2M0, T4N1M0	
Stadij IB: T2N0M0 / Stage IB:T2N0M0	Stadij IIB: T1-3N1M0 / Stage IIB:T1-3N1M0		Stadij IV: TbilokojiNbilokojiM1 / Stage IV:TanyNanyM1	
Stadij IC: T3N0M0 / Stage IC:T3N0M0				

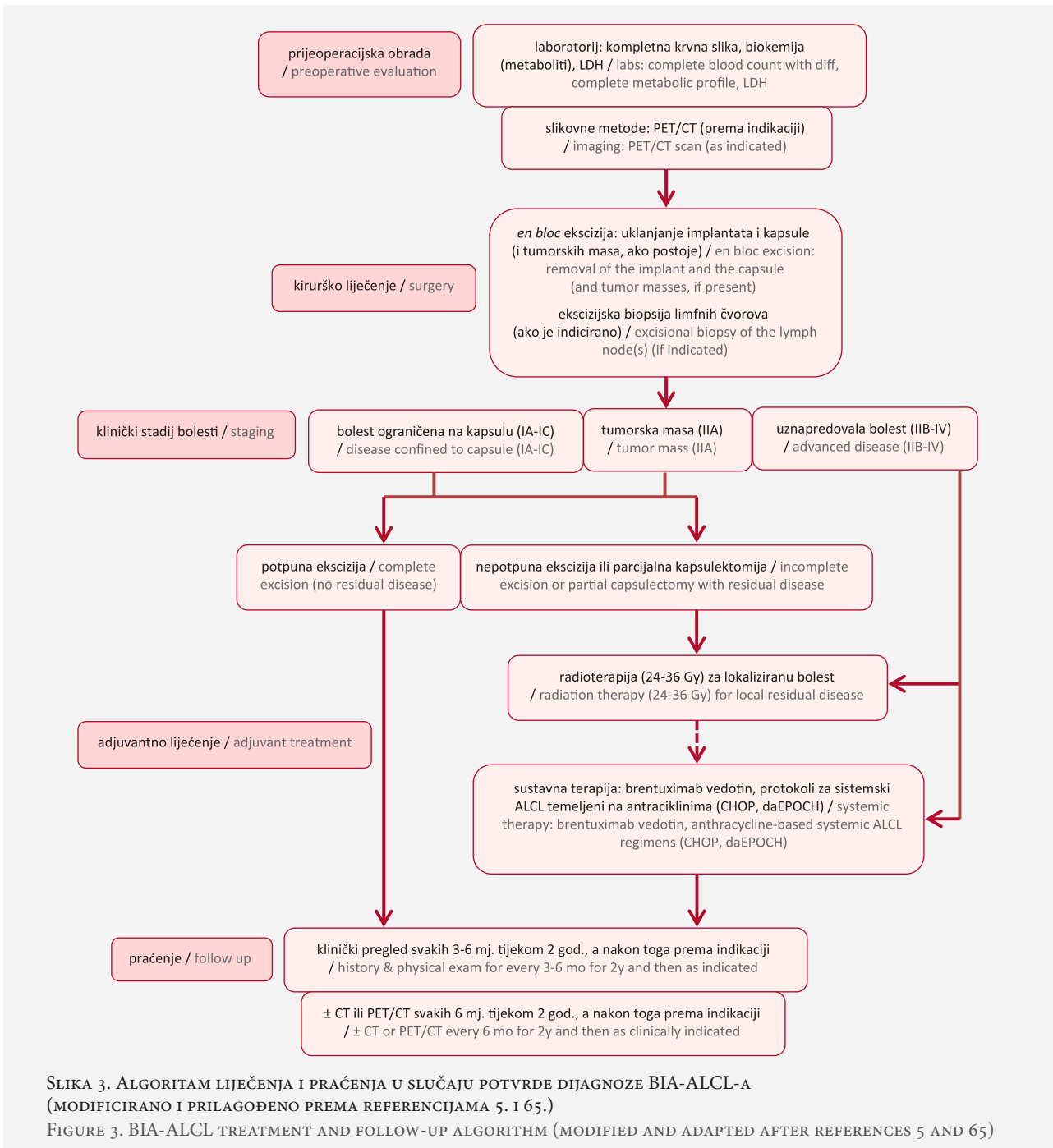
vom citopenijom.<sup>53</sup> Idealno bi bilo svaki pojedinačni slučaj (i odluke u vezi njega) raspraviti u multidisciplinarnom timu sastavljenom od kirurga, hematologa, onkologa, radiologa i hematopatologa.<sup>50</sup>

Klinički stadij bolesti (*staging*) za BIA-ALCL prije se određivao kao za tekuće tumore (limfome i leukemije), ali njegova biologija podupire i preferira *staging* kao solidnog tumora.<sup>33</sup> Prema Lugano reviziji klasičnog sustava za limfome Ann Arbor *staging*, stadij IE označava bolest ograničenu na jedno ektranodalno (E) mjesto kao što je dojka ili kapsula implantata, a stadij IIE ektranodalnu bolest ograničenu na dojku i ipsilateralne aksilarne limfne čvorove.<sup>65,67</sup> Prema tom klasifikacijskom sustavu, skoro sve pacijentice s BIA-ALCL-om imaju bolest niskog stadija, bilo stadij IE (83 – 96%) ili stadij IIE (3,6 – 18,8%).<sup>14,68</sup> Zbog ograničene primjene sustava Ann Arbor u slučaju BIA-ALCL-a (ne uzima u obzir kapsularnu invaziju ili penetraciju), smjernice NCCN-a (engl. *National Comprehensive Cancer Network*) sada uključuju sustav TNM (tumor, nodus, metastaza) za solidne tumore. Takav sustav predložio je Centar za rak M. D. Anderson (engl. *MD Anderson Cancer Center*), a osmišljen je po primjeru AJCC-a (engl. *American Joint Committee on Cancer*) sustava TNM (tablica 2).<sup>65,68</sup> Iako prezentacija BIA-ALCL-a u osnovi izgleda kao binarna (ili samo u obliku efuzije tekućine, ili u obliku invazivne

mase), klasifikacija TNM pokazuje da se radi o spektru kliničkih stadija bolesti s ovakvom raspodjelom: IA (35 – 70%), IB (3 – 11%), IC (8 – 13%), IIA (8 – 25%), IIB (3 – 5%), III (3 – 9%) i IV (1 – 2%).<sup>14,23,59,65</sup> Važno je napomenuti da neliječeni BIA-ALCL može postati invazivan i metastazirati.

### Liječenje

Osnova liječenja je uklanjanje (eksplantacija) implantata i kompletna ekscizija rezidualnih masa – kompletna kapsulektomija s negativnim rubovima (slika 3). Vrlo je važno pokušati učiniti *en-bloc* odstranjenje kapsule i implantata.<sup>5</sup> Budući da je većina pacijentica (80%) s lokaliziranom bolešću (stadiji IA – IIA), sam kirurški zahvat predstavlja standardni kurativni postupak.<sup>50</sup> Pacijenti sa sistemskim ALK-negativnim ALCL-om obično se otkrivaju u uznapredovalom stadiju bolesti i imaju lošiju prognozu, što je u suprotnosti s BIA-ALCL-om (također ALK-negativan), koji je indolentnog tijeka i povoljnog ishoda u većine pacijentica.<sup>69</sup> Limfom koji se uspješno liječi (samo) kirurškom resekcijom u suprotnosti je sa standardnom paradigmom liječenja limfoma, koja uključuje sustavnu kemoterapiju, radioterapiju ili oboje.<sup>33</sup> Ranije je spomenuto da se BIA-ALCL ponaša više kao solidni tumor, nego kao limfom, stoga je prikladnije stupnje-



vanje TNM.<sup>33</sup> Opisi slučajeva govore u prilog tomu da je kod pacijenata s lokaliziranom bolešću (stadij I, serom) dovoljno učiniti kompletnu kapsulektomiju i ukloniti implantat.<sup>33</sup> Potrebno je pažljivo pregledati tkivo i uzeti uzorke kapsule uz implantat kako bi se utvrdila dubina invazije i negativitet rubova.<sup>70,71</sup> Sloj tumorskih stanica u kapsuli može biti diskontinuiran ili, u manje agresivnim slučajevima, ograničen na unutarnji dio kapsule.<sup>50</sup> U odsutnosti zahvaćanja limfnih čvorova ne preporučuje se njihova biopsija, odnosno disekcija.<sup>5,50</sup> ALCL nije bolest vezana uz parenhim

dojke te nema potrebe za biopsijom sentinel limfnog čvora.<sup>5,50</sup> Budući da 2 – 5% pacijentica razvije bilateralnu bolest, važno je razmotriti i mogućnost (potrebu) uklanjanja i kontralateralnog implantata i kapsule.<sup>65</sup> Ako kompletna ekscizija tehnički nije izvediva ili se na patohistološkom postoperacijskom nalazu dokaže nepotpuna ekscizija, potrebno je liječenje nadopuniti zračenjem.<sup>33</sup> Radioterapija se također koristi kao osnovni modalitet liječenja u slučajevima neresektibilnih tumora i slučajevima s invazijom torakalnog zida.<sup>5,65</sup>



Pacijentice s uznapredovalom bolešću, uključujući tumorsku masu (stadij II), zahvaćanje limfnih čvorova (stadij II/III) ili udaljeno proširenu bolest (stadij IV) zahtijevaju kemoterapiju, radioterapiju ili kombinaciju. Kemoterapija CHOP (ciklofosamid, hidroksidaurubicin, [onko]vinkristin, prednizolon) (s radioterapijom ili bez nje) pokazala se uspješnom u liječenju proširene bolesti (stadiji II-IV).<sup>33</sup> Iako ne postoje jasni podaci, preporučuje se šest ciklusa kemoterapije CHOP.<sup>72</sup> Uz spomenutu terapiju, brentuksimab vedotin (konjugat kimeričnog monoklonskog protutijela anti-CD30 i antimitotskog [antitubulinskog] spoja MMAE – monometil auristatina E) mogao bi imati ulogu neoadjuvantnog lijeka u slučaju invazije torakalnog zida tumorom, s ciljem kontrole bolesti.<sup>68,73,74</sup> S obzirom na genske promjene tumorskih stanica u nekim slučajevima, kliničke studije s inhibitorima JAK/STAT mogle bi pružiti nove terapijske mogućnosti. Slično tomu, prisutnost pozitivne regulacije PD1/PDL1 osi mogla bi biti temelj za istraživanje imunoterapeutika anti-PD1/PDL1.<sup>50</sup> Nove mogućnosti liječenja CD30-pozitivnih limfoma (posebno u slučaju relapsa ili nezadovoljavajućeg odgovora na standardnu terapiju) uključuju i terapiju CAR-T stanicama anti-CD30 (engl. *chimeric antigen receptor [CAR] T cell*).<sup>75</sup>

Pacijentice bi nakon provedenog liječenja trebale ostati pod nadzorom, s redovitim kontrolnim pregledima svakih 3 – 6 mjeseci u razdoblju od dvije godine, a nakon toga ovisno o kliničkoj prosudbi. Preporučuje se učiniti CT toraksa, abdomena i zdjelice (ili PET/CT) ne češće od svakih šest mjeseci u prve dvije godine nakon zahvata.<sup>33</sup>

### Ishodi liječenja i prognoza

BIA-ALCL je oblik limfoma s vrlo dobrom dugoročnom prognozom kada je bolest ograničena na kapsulu i liječena kompletnom kirurškom resekcijom.<sup>5,68</sup> Statistički lošija prognoza utvrđena je kod pacijenata s formiranjem tumorske mase i ekstrakapsularnim širenjem.<sup>69</sup> Prema jednoj retrospektivnoj studiji od 19 slučajeva, njih 11 je klasificirano kao „*in situ* BIA-ALCL”, sa stopostotnim dvogodišnjim preživljenjem, dok je u grupi „infiltrativnog BIA-ALCL-a” dvogodišnje preživljenje iznosilo 52,5%.<sup>27</sup>

Loš prognostički čimbenik jest i zahvaćenost regionalnih limfnih čvorova: Ferrufino-Schmidt i suradnici<sup>70</sup> analizirali su 70 pacijentica s BIA-ALCL-om, od kojih je 20% u inicijalnoj kliničkoj slici imalo zahvaćene regionalne limfne čvorove (predominantno se radi o aksilarnim limfnim čvorovima). Ukupno petogodišnje preživljenje tih pacijentica iznosilo je 75%, u usporedbi s 97,9% kod pacijentica bez zahvaćenih limfnih čvorova.<sup>70</sup>

Miranda i suradnici izvijestili su o dugoročnim ishodima 60 pacijenata i pronašli da je više pacijenata bez tumorske mase postiglo potpunu remisiju u uspo-

redbi s pacijentima s tumorskom masom (93% od 42 pacijenta, u usporedbi sa 72% od 18 pacijenata).<sup>69</sup> Clemens i suradnici<sup>14</sup> izvijestili su o ishodima liječenja 87 pacijenata: pacijenti kojima je učinjena kompletna kapsulektomija imali su bolje ukupno preživljenje ( $P = 0,022$ ) i preživljenje bez bolesti (*event-free survival*,  $P = 0,014$ ) u usporedbi s onima kojima je učinjena parcijalna kapsulektomija s kemoterapijom i radioterapijom ili bez njih. Medijan ukupnog preživljenja nakon dijagnoze iznosio je 13 godina, a postotak ukupnog preživljenja iznosio je 93% (nakon 3 godine) i 89% (nakon 5 godina).<sup>14</sup> Prisutnost tumorske mase u vrijeme postavljanja dijagnoze i ekstrakapsularno širenje bolesti bili su povezani s većim rizikom povrata bolesti i smrtnog ishoda. U usporedbi s kliničkim stadijem I, postotak povrata bolesti bio je 2,6 puta veći u stadiju II i 2,7 puta veći u stadiju III. Slučajevi potpune kirurške ekscizije imali su najniži postotak povrata bolesti (4%) nakon jedne, tri i pet godina.<sup>14,65,68</sup>

### Zaključak

Iako je BIA-ALCL prvotno opisan prije više od dvadeset godina, tek je u zadnje vrijeme dobio odgovarajuću pozornost. Razlog tomu možda leži u činjenici da se radi o rijetkoj bolesti s relativno atipičnom kliničkom slikom. U slučaju kliničke sumnje na serom ili tumorsku masu, ultrazvuk dojke općenito je prva preporučena dijagnostička procedura. U velikoj većini slučajeva, prognoza ove bolesti je povoljna kada se bolest dijagnosticira i liječi u ranim stadijima, a osnova liječenja je totalna *en-bloc* kapsulektomija (uklanjanje implantata i kapsule). U slučajevima nepotpune ekscizije indicira se radioterapija, a za slučajeve uznapredovale bolesti (stadiji IIB – IV) uz radioterapiju preporučuje se i sustavna kemoterapija. Za plan liječenja odgovoran je multidisciplinarni tim (plastični kirurg, hematolog, radiolog, patolog).

S obzirom na široku primjenu teksturiranih implantata u estetske i/ili rekonstrukcijske svrhe u zadnjih nekoliko desetljeća, preporučljivo je implementirati programe praćenja i pojačan nadzor svih žena s implantatima u dojkama.<sup>50</sup> Obveza prijavljivanja novih slučajeva vladinim agencijama/proizvođačima implantata/međunarodnim registrima također je vrlo važna jer pridonosi boljem razumijevanju ove bolesti i utvrđivanju stvarne incidencije. Kako se radi o relativno rijetkom tumoru, u cilju boljeg razumijevanja ovog entiteta potrebna su daljnja istraživanja u sferi epidemiologije, dijagnostike, histopatologije, liječenja i prognoze kako bi se se na temelju njih mogli izvesti čvrsti zaključci i jasan konsenzus struke.

### LITERATURA

1. Keech JA, Creech BJ. Anaplastic T-cell lymphoma in proximity to a saline-filled breast implant. *Plast Reconstr Surg.* 1997;100(2):554–5.

2. *BIA-ALCL Physician Resources [Internet]*. American Society of Plastic Surgeons. Dostupno na: <https://www.plasticsurgery.org/for-medical-professionals/health-policy/bia-alcl-physician-resources>. Pristupljeno 7. 3. 2021.
3. *Medical Device Reports of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma*. FDA [Internet]. Dostupno na: <https://www.fda.gov/medical-devices/breast-implants/medical-device-reports-breast-implant-associated-anaplastic-large-cell-lymphoma>. Pristupljeno 7. 3. 2021.
4. *Cronin TD, Greenberg RL*. Our experiences with the silastic gel breast prosthesis. *Plast Reconstr Surg*. 1970;46(1):1–7.
5. *Turton P, El-Sharkawi D, Lyburn I, Sharma B, Mahalingam P, Turner SD i sur.* UK Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma (BIA-ALCL) on behalf of the Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery Expert Advisory Group (PRASEAG). *Eur J Surg Oncol*. 2021;47(2):199–210.
6. *Risks and Complications of Breast Implants*. FDA [Internet]. Dostupno na: <https://www.fda.gov/medical-devices/breast-implants/risks-and-complications-breast-implants>. Pristupljeno 7. 3. 2021.
7. *Lee KT, Kim S, Jeon BJ, Pyon JK, Mun GH, Ryu JM i sur.* Association of the Implant Surface Texture Used in Reconstruction With Breast Cancer Recurrence. *JAMA Surg*. 2020;155(12):1132–40.
8. *Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R i sur.* The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127(20):2375–90.
9. *de Jong D, Vasmel WLE, de Boer JP, Verhave G, Barbé E, Casparie MK i sur.* Anaplastic large-cell lymphoma in women with breast implants. *JAMA*. 2008;300(17):2030–5.
10. *van der Weyden CA, Pileri SA, Feldman AL, Whisstock J, Prince HM.* Understanding CD30 biology and therapeutic targeting: a historical perspective providing insight into future directions. *Blood Cancer J*. 2017;7(9):e603.
11. *Anaplastic Large Cell Lymphoma: Overview, Subtypes of ALCL, Genetic-Molecular Characteristics and Their Effects*. Dostupno na: <https://emedicine.medscape.com/article/208050-overview>. Pristupljeno 9. 3. 2020.
12. *Kim B, Roth C, Chung KC, Young VL, van Busum K, Schnyer C i sur.* Anaplastic large cell lymphoma and breast implants: a systematic review. *Plast Reconstr Surg*. 2011;127(6):2141–50.
13. *Tsuyama N, Sakamoto K, Sakata S, Dobashi A, Takeuchi K.* Anaplastic large cell lymphoma: pathology, genetics, and clinical aspects. *J Clin Exp Hematop*. 2017;57(3):120–42.
14. *Clemens MW, Medeiros LJ, Butler CE, Hunt KK, Fanale MA, Horwitz S i sur.* Complete Surgical Excision Is Essential for the Management of Patients With Breast Implant-Associated Anaplastic Large-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2016;34(2):160–8.
15. *Cohen PL, Brooks JJ.* Lymphomas of the breast. A clinicopathologic and immunohistochemical study of primary and secondary cases. *Cancer*. 1991;67(5):1359–69.
16. *Broggi E, Harris NL.* Lymphomas of the breast: pathology and clinical behavior. *Semin Oncol*. 1999;26(3):357–64.
17. *Wiseman C, Liao KT.* Primary lymphoma of the breast. *Cancer*. 1972;29(6):1705–12.
18. *Laurent C, Haioun C, Brousset P, Gaulard P.* New insights into breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma. *Curr Opin Oncol*. 2018;30(5):292–300.
19. *Myckatyn TM, Mehta-Shah N, Duncavage E.* Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma: Real, Rare, but Avoidable. *JAMA Surg*. 2019 Oct 23. Epub ahead of print.
20. *Clemens MW, Nava MB, Rocco N, Miranda RN.* Understanding rare adverse sequelae of breast implants: anaplastic large-cell lymphoma, late seromas, and double capsules. *Gland Surg*. 2017;6(2):169–84.
21. *Clemens MW, McGuire PA.* Discussion: A Prospective Approach to Inform and Treat 1340 Patients at Risk for BIA-ALCL. *Plast Reconstr Surg*. 2019;144(1):57–9.
22. *TGA update on rare cancer associated with breast implants [Internet]*. Therapeutic Goods Administration (TGA). Australian Government Department of Health; 2016. Dostupno na: <https://www.tga.gov.au/media-release/tga-update-rare-cancer-associated-breast-implants>. Pristupljeno 3. 9. 2020.
23. *de Boer M, van Leeuwen FE, Hauptmann M, Overbeek LIH, de Boer JP, Hijmering NJ i sur.* Breast Implants and the Risk of Anaplastic Large-Cell Lymphoma in the Breast. *JAMA Oncol*. 2018;4(3):335–41.
24. *Loch-Wilkinson A, Beath KJ, Knight RJW, Wessels WLF, Magnusson M, Papadopoulos T i sur.* Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma in Australia and New Zealand: High-Surface-Area Textured Implants Are Associated with Increased Risk. *Plast Reconstr Surg*. 2017;140(4):645–54.
25. *Dixon JM, Clemens M.* Breast implants and anaplastic large cell lymphoma. *Brit Med J*. 2018;363:k5054.
26. *Gidengil CA, Predmore Z, Mattke S, van Busum K, Kim B.* Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma: a systematic review. *Plast Reconstr Surg*. 2015;135(3):713–20.
27. *Laurent C, Delas A, Gaulard P, Haioun C, Moreau A, Xerri L i sur.* Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma: two distinct clinicopathological variants with different outcomes. *Ann Oncol*. 2016;27(2):306–14.
28. *Brody GS, Deapen D, Taylor CR, Pinter-Brown L, House-Lightner SR, Andersen JS i sur.* Anaplastic large cell lymphoma occurring in women with breast implants: analysis of 173 cases. *Plast Reconstr Surg*. 2015;135(3):695–705.
29. *Ali N, Sindhu K, Bakst RL.* A Rare Case of a Transgender Female With Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma Treated With Radiotherapy and a Review of the Literature. *J Investig Med High Impact Case Rep [Internet]*. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6480983/>. Pristupljeno 7. 3. 2021.
30. *Doren EL, Miranda RN, Selber JC, Garvey PB, Liu J, Medeiros LJ i sur.* U.S. Epidemiology of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma. *Plast Reconstr Surg*. 2017;139(5):1042–50.
31. *Collett DJ, Rakhorst H, Lennox P, Magnusson M, Cooter R, Deva AK.* Current Risk Estimate of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma in Textured Breast Implants. *Plast Reconstr Surg*. 2019;143(3S A Review of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma): 30S-40S.
32. *Pejša V, Lucijanić M, Mitrović Z, Jakšić O, Prka Ž, Kincl M i sur.* Breast Implant Associated Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma Successfully Treated with da-EPOCH and Autologous Stem Cell Transplantation. *Liječ Vjesn*. 2020;142 (Suppl 4):S5.
33. *Leberfinger AN, Behar BJ, Williams NC, Rakszawski KL, Potochny JD, Mackay DR i sur.* Breast Implant-Associated Ana-

- plastic Large Cell Lymphoma: A Systematic Review. *JAMA Surg.* 2017;152(12):1161–8.
34. *PROFILE [Internet]*. The Plastic Surgery Foundation. Dostupno na: <https://www.thepsf.org/research/registries/profile>. Pristupljeno 2020 Sep 3.
  35. McCarthy CM, Loyo-Berrios N, Qureshi AA, Mullen E, Gordillo G, Pusic AL i sur. Patient Registry and Outcomes for Breast Implants and Anaplastic Large Cell Lymphoma Etiology and Epidemiology (PROFILE): Initial Report of Findings, 2012–2018. *Plast Reconstr Surg.* 2019;143(Suppl 3):65S–73S.
  36. *The FDA Requests Allergan Voluntarily Recall Natrelle BIOCELL Textured Breast Implants and Tissue Expanders from the Market to Protect Patients: FDA Safety Communication*. FDA [Internet]. Dostupno na: <https://www.fda.gov/medical-devices/safety-communications/fda-requests-allergan-voluntarily-recall-natrelle-biocell-textured-breast-implants-and-tissue>. Pristupljeno 2020 Sep 17.
  37. Rastogi P, Riordan E, Moon D, Deva AK. Theories of Etiopathogenesis of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma. *Plast Reconstr Surg.* 2019;143(Suppl 3):23S–29S.
  38. Hu H, Jacombs A, Vickery K, Merten SL, Pennington DG, Deva AK. Chronic biofilm infection in breast implants is associated with an increased T-cell lymphocytic infiltrate: implications for breast implant-associated lymphoma. *Plast Reconstr Surg.* 2015;135(2):319–29.
  39. Oishi N, Miranda RN, Feldman AL. Genetics of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma (BIA-ALCL). *Aesthet Surg J.* 2019;39(Suppl\_1):S14–20.
  40. Blombery P, Thompson ER, Jones K, Arnau GM, Lade S, Markham JF i sur. Whole exome sequencing reveals activating JAK1 and STAT3 mutations in breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma anaplastic large cell lymphoma. *Haematologica.* 2016;101(9):e387–90.
  41. Laurent C, Nicolae A, Laurent C, Le Bras F, Haioun C, Fataccioli V i sur. Gene alterations in epigenetic modifiers and JAK-STAT signaling are frequent in breast implant-associated ALCL. *Blood.* 2020;135(5):360–70.
  42. Hu H, Johani K, Almatroudi A, Vickery K, Van Natta B, Kadin ME i sur. Bacterial Biofilm Infection Detected in Breast Implant-Associated Anaplastic Large-Cell Lymphoma. *Plast Reconstr Surg.* 2016;137(6):1659–69.
  43. Jacombs A, Tahir S, Hu H, Deva AK, Almatroudi A, Wessels WLF i sur. In vitro and in vivo investigation of the influence of implant surface on the formation of bacterial biofilm in mammary implants. *Plast Reconstr Surg.* 2014;133(4):471e–80e.
  44. Kadin ME, Deva A, Xu H, Morgan J, Khare P, MacLeod RAF i sur. Biomarkers Provide Clues to Early Events in the Pathogenesis of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma. *Aesthet Surg J.* 2016;36(7):773–81.
  45. Kadin ME, Morgan J, Xu H, Epstein AL, Sieber D, Hubbard BA i sur. IL-13 is produced by tumor cells in breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma: implications for pathogenesis. *Hum Pathol.* 2018;78:54–62.
  46. Turner SD. The Cellular Origins of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma (BIA-ALCL): Implications for Immunogenesis. *Aesthet Surg J.* 2019;39(Suppl\_1):S21–7.
  47. Di Napoli A, Greco D, Scafetta G, Ascenzi F, Gulino A, Aurisichio L i sur. IL-10, IL-13, Eotaxin and IL-10/IL-6 ratio distinguish breast implant-associated anaplastic large-cell lymphoma from all types of benign late seromas. *Cancer Immunol Immunother.* 2021;70(5):1379–92.
  48. Di Napoli A, De Cecco L, Piccaluga PP, Navari M, Cancila V, Cippitelli C i sur. Transcriptional analysis distinguishes breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma from other peripheral T-cell lymphomas. *Mod Pathol.* 2019;32(2):216–30.
  49. Tabanelli V, Corsini C, Fiori S, Agostinelli C, Calleri A, Orecchioni S i sur. Recurrent PDL1 expression and PDL1 (CD274) copy number alterations in breast implant-associated anaplastic large cell lymphomas. *Hum Pathol.* 2019;90:60–9.
  50. Marra A, Viale G, Pileri SA, Pravettoni G, Viale G, De Lorenzi F i sur. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma: A comprehensive review. *Cancer Treat Rev.* 2020;84:101963.
  51. Magnusson M, Beath K, Cooter R, Locke M, Prince HM, Elder E i sur. The Epidemiology of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma in Australia and New Zealand Confirms the Highest Risk for Grade 4 Surface Breast Implants. *Plast Reconstr Surg.* 2019;143(5):1285–92.
  52. Rastogi P, Deva AK, Prince HM. Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma. *Curr Hematol Malig Rep.* 2018;13(6):516–24.
  53. Mehta-Shah N, Clemens MW, Horwitz SM. How I treat breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma. *Blood.* 2018;132(18):1889–98.
  54. Maxwell GP, Van Natta BW, Bengtson BP, Murphy DK. Ten-year results from the Natrelle 410 anatomical form-stable silicone breast implant core study. *Aesthet Surg J.* 2015;35(2):145–55.
  55. Di Napoli A, Pepe G, Giarnieri E, Cippitelli C, Bonifacino A, Mattei M i sur. Cytological diagnostic features of late breast implant seromas: From reactive to anaplastic large cell lymphoma. *PloS One.* 2017;12(7):e0181097.
  56. Bautista-Quach MA, Nademanee A, Weisenburger DD, Chen W, Kim YS. Implant-associated primary anaplastic large-cell lymphoma with simultaneous involvement of bilateral breast capsules. *Clin Breast Cancer.* 2013;13(6):492–5.
  57. Collins MS, Miranda RN, Medeiros LJ, Meneses MPS de, Iyer SP, Butler CE i sur. Characteristics and Treatment of Advanced Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma. *Plast Reconstr Surg.* 2019;143:41S–50S.
  58. 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;95(11):1977–9.
  59. Adrada BE, Miranda RN, Rauch GM, Arribas E, Kanagal-Shamanna R, Clemens MW i sur. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma: Sensitivity, specificity, and findings of imaging studies in 44 patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2014;147(1):1–14.
  60. Alcalá R, Llombart B, Lavernia J, Traves V, Guillén C, Sanmartín O. Skin involvement as the first manifestation of breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma. *J Cutan Pathol.* 2016;43(7):602–8.
  61. Taylor CR, Siddiqi IN, Brody GS. Anaplastic large cell lymphoma occurring in association with breast implants: review of pathologic and immunohistochemical features in 103 cases. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2013;21(1):13–20.
  62. Barr J, Campbell H, McGuire L, Cochrane T. The flow cytometric characteristics of breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma. *Br J Haematol.* 2020;190(2):e121–3.
  63. Romero M, Melo A, Bedoya N, de la Hoz J, Mejía-Arango M, Galvis K i sur. Should Flow Cytometry Be Considered a First



- Line of Study in the Diagnosis of Breast Implant-Associated Anaplastic Large-Cell Lymphoma? *J Clin Oncol.* 2020;38(24):2816–9.
64. Jaffe ES, Ashar BS, Clemens MW, Feldman AL, Gaulard P, Miranda RN *i sur.* Best Practices Guideline for the Pathologic Diagnosis of Breast Implant-Associated Anaplastic Large-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2020;38(10):1102–11.
  65. Clemens MW, Jacobsen ED, Horwitz SM. 2019 NCCN Consensus Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma (BIA-ALCL). *Aesthet Surg J.* 2019;39(Suppl\_1):S3–13.
  66. Jones JL, Hanby AM, Wells C, Calaminici M, Johnson L, Turton P *i sur.* Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma (BIA-ALCL): an overview of presentation and pathogenesis and guidelines for pathological diagnosis and management. *Histopathology.* 2019;75(6):787–96.
  67. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E *i sur.* Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol.* 2014;32(27):3059–68.
  68. Clemens MW, Brody GS, Mahabir RC, Miranda RN. How to Diagnose and Treat Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma. *Plast Reconstr Surg.* 2018;141(4):586e–99e.
  69. Miranda RN, Aladily TN, Prince HM, Kanagal-Shamanna R, Jong DD, Fayad LE *i sur.* Breast implant-associated anaplastic large-cell lymphoma: Long-term follow-up of 60 patients. *J Clin Oncol.* 2014;32(2):114–20.
  70. Ferrufino-Schmidt MC, Medeiros LJ, Liu H, Clemens MW, Hunt KK, Laurent C *i sur.* Clinicopathologic Features and Prognostic Impact of Lymph Node Involvement in Patients With Breast Implant-associated Anaplastic Large Cell Lymphoma. *Am J Surg Pathol.* 2018;42(3):293–305.
  71. Roden AC, Macon WR, Keeney GL, Myers JL, Feldman AL, Dogan A. Seroma-associated primary anaplastic large-cell lymphoma adjacent to breast implants: an indolent T-cell lymphoproliferative disorder. *Mod Pathol.* 2008;21(4):455–63.
  72. Cheah CY, Campbell BA, Seymour JF. Primary breast lymphoma. *Cancer Treat Rev.* 2014;40(8):900–8.
  73. Johnson L, O'Donoghue J, Stark H, Collis N, Lennard A, Butterworth M *i sur.* Breast implant associated anaplastic large cell lymphoma (BIA-ALCL) – The UK experience and first reported case of neoadjuvant brentuximab. *Cancer Res.* 2017 Feb 15;77(4 Suppl):P5-03-02.
  74. Richardson K, Alrifai T, Grant-Szymanski K, Kouris GJ, Venugopal P, Mahon B *i sur.* Breast implant-associated anaplastic large-cell lymphoma and the role of brentuximab vedotin (SGN-35) therapy: A case report and review of the literature. *Mol Clin Oncol.* 2017;6(4):539–42.
  75. Wang D, Zeng C, Xu B, Xu JH, Wang J, Jiang LJ *i sur.* Anti-CD30 chimeric antigen receptor T cell therapy for relapsed/refractory CD30+ lymphoma patients. *Blood Cancer J.* 2020; 10(1):8.