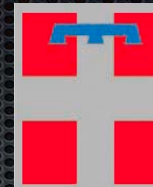




Centro di Riferimento per l'Epidemiologia
e la Prevenzione Oncologica in Piemonte



Formazione Multidisciplinare e Aggiornamento Permanente



REGIONE
PIEMONTE

BIA-ALCL: LINFOMA ANAPLASTICO A GRANDI CELLULE ASSOCIATO A PROTESI MAMMARIE. CASE REPORT

Workshop BIA-ALCL - Torino, 11/04/2019

Giacomo Datta

Collaborazione:
F.A. Nicolò
A. Gianfala

Università degli Studi di Torino - Cattedra di Chirurgia Plastica

Direttore: Prof. S. Bruschi

Mastoplastica additiva con protesi di silicone

La prima donna a ricevere un impianto di silicone vero e proprio fu Timmie Lean Lindsey nel 1962, da due chirurghi texani, Gerow e Cronin.

Nell'aprile 2001, su *Archives of Internal Medicine*, fu pubblicato un importante articolo riguardante uno studio condotto dall'Istituto Epidemiologico sul Cancro di Copenhagen. Lo studio coinvolse 11mila donne operate al seno in Danimarca e sottoposte ad impianto di protesi. Gli studiosi conclusero che le protesi di silicone non avevano aumentato il rischio di sviluppare malattie del tessuto connettivo e neoplastiche. Queste conclusioni tranquillizzarono i Chirurghi Plastici sulla sicurezza dell'impiego di impianti di silicone, che rappresenta anche il materiale più usato per gli interventi di mastoplastica additiva con finalità estetiche.



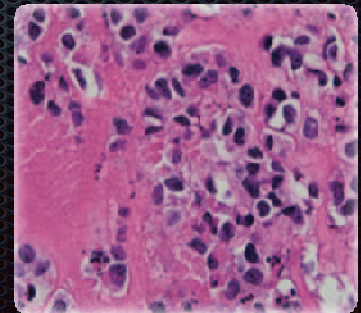
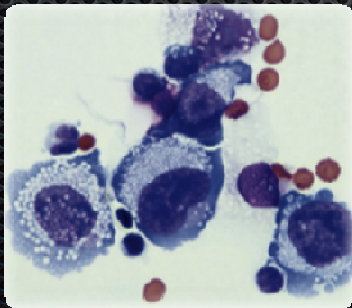
Cronin TD, Gerow FG. *Augmentation mammoplasty; a new "natural feel" prosthesis*. Transactions of the Third International Congress of Plastic Surgery, Excerpta Medica, vol.66pp.4149, Excerpta Medica, Amsterdam, Netherlands, 1963.

BIA - ALCL

Il linfoma anaplastico a grandi cellule (ALCL) è una forma rara di linfoma non Hodgkin che si sviluppa a carico dei linfociti T; può svilupparsi in qualunque sede, ma è raro nella mammella.

Il BIA-ALCL (breast implant associated - anaplastic large cells lymphoma) è una forma di linfoma che si sviluppa attorno alla protesi mammaria a carico dei **linfociti T**, con una media di 6-8 anni di latenza dall'impianto.

Il focus è sulle pazienti portatrici di protesi mammarie con sieroma periprotetico tardivo "freddo" (non traumatico o infettivo, comparso almeno dopo sei mesi dall'intervento).



Bibliografia sull'argomento in forte aumento negli ultimi anni

- **1**: Keech JA Jr, Creech BJ. Anaplastic T-cell lymphoma in proximity to a saline-filled breast implant. Plast Reconstr Surg. **1997** Aug;100(2):554-5.
(...)
- **167**: Chernova NG, Zvonkov EE, Kovrigina AM, Sudarikov AB, Badmazhapova DS, Gabeeva NG, Obukhova TN, Karagyulyan SR, Savchenko VG. [Breast implant-associated anaplastic large-cell lymphoma: A case report and a review of literature]. TerArkh. **2017**
(...)
- **270**: Is breast implant associated anaplastic large cell lymphoma a hazard breast implant surgery? Fitzal F, Turner SD, Kenner L. Open Biol. **2019** Apr 26;9(4)

- Nel 2011 la Food and Drug Administration (FDA) ha riconosciuto per la prima volta un'associazione tra impianto mammario e sviluppo di ALCL della mammella
- Nel 2016 la World Health Association ha identificato questa forma emergente di linfoma a cellule T CD30+ ALK- (kinasi negativo, 97% dei casi), inserendola nell'ultima classificazione dei linfomi non Hodgkin.

In Italia ogni anno si impiantano circa 51 mila protesi, di queste il 63% sono impiantate per finalità estetiche e il 37% per finalità ricostruttive.

Al 22/11/2018 in Italia in totale si contavano **38 casi** di linfoma anaplastico a grandi cellule, **BIA-ALCL**, (dati ufficiali del Ministero della Salute): numeri piccoli, ma in significativo aumento.

In particolare le diagnosi di ALCL **sarebbero aumentate soprattutto a partire dal 2015**, da quando cioè il Ministero della Salute ha emanato una circolare per sensibilizzare i medici sui sintomi sospetti di malattia. Il problema è che in molti casi le protesi sono state rimosse senza che tessuti e fluidi circostanti venissero testati per la presenza di cellule linfomatose e di conseguenza essi sono sfuggiti alla diagnosi.

Campanale A, Boldrini R, Marletta M. *22 Cases of Breast Implant-Associated ALCL: Awareness and Outcome Tracking from the Italian Ministry of Health*. Plast Reconstr Surg. 2018 Jan; 141(1):11e-19e.

Circolare Ministeriale online n. 0011758 del 10/03/2015 su BIA ALCL

Scopo: sensibilizzazione degli Operatori Sanitari verso una corretta e tempestiva diagnosi di Linfoma Anaplastico a Grandi Cellule (ALCL), in pazienti portatrici di protesi mammarie e obbligo di segnalazione al Ministero della Salute dei nuovi casi di ALCL rilevati.

...si chiede che tutti i pazienti portatori di protesi mammarie ed affetti da un sieroma periprotetico tardivo "freddo" (comparso a distanza di almeno 6 mesi dall'intervento, non su base traumatica o infettiva), specie se persistente e recidivante, debbano essere sottoposti ad un agoaspirato sotto controllo ecografico di almeno 20 cc di siero e questo inviato all'esame citologico.

Nel 2019 il Ministero attiverà un Registro Nazionale delle protesi che diventerà obbligatorio (obbligatorietà unica al mondo)

Kaartinen I, Sunela K, Alanko J, Hukkinen K, Karjalainen-Lindsberg ML, Svarvar C

Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma - From diagnosis to treatment.

Eur J Surg Oncol. 2017 Aug;43(8):1385-1392. doi: 10.1016/j.ejso.2017.05.021. Epub 2017 Jun 7.

La **FDA** stima che nel mondo **le pazienti portatrici di protesi mammarie siano state e sono oltre 35 milioni**

La **FDA** nel Dicembre **2016** registrava nel mondo un' incidenza **da 1 caso su 3817 a 1 caso su 30000** di comparsa di **BIA-ALCL** in donne con protesi testurizzate. **In Australia e Nuova Zelanda da 1 caso su 1000 a 1 caso su 10000**

La **FDA** nel Marzo **2018** stimava che i casi totali di **BIA-ALCL al mondo fossero 414 con 9 decessi** e le informazioni sulla superficie dell'impianto riguardavano 272 casi su 414, **e di questi 242 corrispondevano a superfici testurizzate e 30 lisce**

La **ASPS** (American Society of Plastic Surgons) nel Febbraio **2019** riporta **688 casi con 17 decessi** riferiti a 30 paesi

Ad oggi, **2019**, sul sito dell'**ANSM** (Agence Nationale di Sécurité du Médicament et des produits de santé) vengono riportati **668 casi con 16 decessi**

<https://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/ImplantsandProsthetics/BreastImplants>

**Page last updated on March 21, 2018*



Sotto accusa sono soprattutto le **protesi cosiddette testurizzate** (in particolare le **macrotesturizzate**), cioè quelle dalla superficie esterna ruvida, **utilizzate in Europa nell'85% dei casi**, che provocherebbero uno stato di infiammazione cronica nei tessuti circostanti l'impianto, a sua volta responsabile dello sviluppo del linfoma
(Clemens, 2017)

Dal 17 Dicembre 2018 la **Allergan** ha sospeso la distribuzione delle protesi ed espansori a superficie testurizzata per mancato rinnovo del marchio CE. La sospensione riguarda tutti i Paesi nei quali si applica il marchio CE



- ❑ Il numero esatto dei casi è difficile da stabilire, viste le difficoltà diagnostiche, la scarsa conoscenza, in passato, della patologia e l'incompleto e inesatto flusso di segnalazioni ufficiali; inoltre i dati potrebbero essere sottostimati in molti paesi a causa delle protesi largamente impiantate, ma non registrate e oggetto di un mercato parallelo
- ❑ Nel 2013 in Europa è stata istituita una task force di cui fa parte anche l'Italia che monitora continuamente il numero dei casi

Il 04/04/2019 l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé) ha deciso, per precauzione, di **ritirare dal mercato gli impianti mammari macrotesturizzati** e gli **impianti con superficie ricoperta di poliuretano**.

L'ANSM raccomanda di **utilizzare, di preferenza, protesi mammarie a superficie liscia** in chirurgia estetica o ricostruttiva. Tenuto conto della rarità del rischio di comparsa di BIA-ALCL l'Agenzia **non raccomanda di espianare a scopo preventivo né gli impianti macrotesturizzati, né quelli con poliuretano**.

<https://ansm.sante.fr>

Dal 05/04/2019 la Francia ha vietato la messa sul mercato, la distribuzione, la vendita e l'utilizzo delle protesi mammarie elencate nelle vicine tabelle, indicando marche produttrici, modelli e caratteristiche

Implants à enveloppe de silicone

Fabricant	Modèle	Forme	Référence
ALLERGAN	Natrelle	Anatomique	○ Natrelle 410 - Natrelle 510
ALLERGAN	Natrelle texturé	Ronde	Natrelle 110 - Natrelle 120 - Natrelle INSPIRA
ARION	Monobloc texturé	Ronde	GS-LP-xxx-T ; GS-HP-xxx-T ; GS-XP-xxx-T ; GS-XXP-xxx-T
ARION	Monobloc texturé	Anatomique	GS-AN-xxx-T ; GS-AX-xxx-T ; GS-A2X-xxx-T ; GS-A2XH-xxx-T ; GS-A2XS-xxx-T
SEBBIN	Silicone gel filled texturée	Anatomique	○ LSA-TS / LSA-TL / LSA-TM / LSA-TF / ○ LSA-SS / LSA-SL / LSA-SM / LSA-SF / LSA-XSS / LSA-XSL / LSA-XSM / LSA-XSF
NAGOR	GFX	Ronde	○ GFX ; GFX LP ; GFX EHP
NAGOR	IMPLEO	Ronde	IMPLEO EHR ; IMPLEO HR ; IMPLEO MR ;
NAGOR	COGEL	Anatomique	XF1 ; XF2 ; XF3 ; ○ XM1 ; XM2 ; XM3 ; XL1 ; XL2 ; XL3 ;
EUROSILICONE	MATRIX	Anatomique	○ TM F1 ; TM F2 ; TM F3 ; TM M1 ; TM M2 ; TM M3 ; TM L1 ; TM L2 ; TM L3 ;
POLYTECH	POLYTXT SUBLIME LINE	Ronde et Anatomique	20724-xxx* ; 20725-xxx ; 20726-xxx ; 20727-xxx ; 20734-xxx ; 20735-xxx ; 20736-xxx ; 20737-xxx ; 20744-xxx ; ○ 20745-xxx ; 20746-xxx ; 20747-xxx ; ○ 20774-xxx ; 20775-xxx ; 20776-xxx ; ○ 20777-xxx
POLYTECH	POLYTXT DIAGONGEL/4TWO	Anatomique	21631-xxx ; 21632-xxx ; 21641-xxx ; ○ 21642-xxx ;

Implants recouverts de Polyuréthane

Fabricant	Modèle	Forme	Référence
POLYTECH	Microthane SUBLIME LINE	Ronde et Anatomique	30724-xxx ; 30725-xxx ; 30726-xxx ; 30727-xxx ; 30734-xxx ; 30735-xxx ; 30736-xxx ; 30737-xxx ; 30744-xxx ; 30745-xxx ; 30746-xxx ; 30747-xxx ; 30774-xxx ; 30775-xxx ; 30776-xxx ; 30777-xxx
POLYTECH	Microthane DIAGONGEL/4TWO	Anatomique	31631-xxx ; 31632-xxx ; 31641-xxx ;

BIA-ALCL

Consenso informato - compliance

- 78% in Australia e Nuova Zelanda
- 46% in Francia
- 41% in Gran Bretagna
- 31% in Italia
- 24% in USA

Pittman TA, Fan KL , Rudolph MA. *Anaplastic large cell lymphoma emerging consent and management patterns among American and International Board Certified Plastic Surgeons*. Plastic and Reconstructive Surgery, Nov. 2016

Clemens, M. W., Miranda, R. N., & Butler, C. E. *Breast Implant Informed Consent Should Include the Risk of Anaplastic Large Cell Lymphoma*. Plastic and Reconstructive Surgery, 137:1117, 2016

BIA-ALCL

Due varianti clinico-patologiche distinte

- **Non infiltrante**: proliferazione di cellule anaplastiche limitata all'interno della capsula periprotetica. Decorso indolente ed una risoluzione completa dopo la rimozione delle protesi, capsulectomia con asportazione della massa tumorale
- **Infiltrante**: le cellule infiltrano i tessuti adiacenti la capsula. Decorso clinicamente più aggressivo anche dal punto di vista generale, con necessità di ricorrere a chemioterapia adiuvante la terapia chirurgica ed a eventuale RT

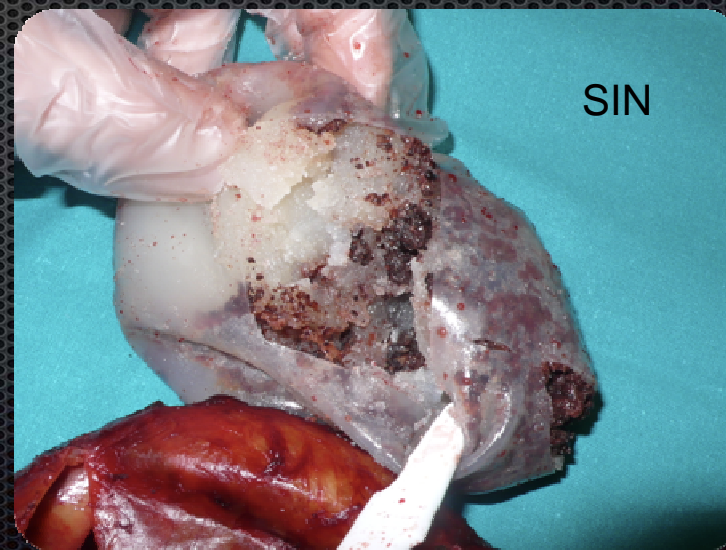
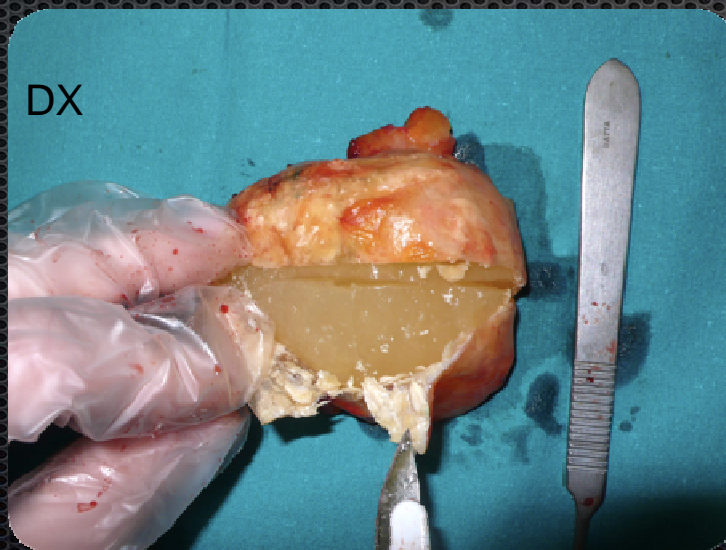
La nostra esperienza

- Pz. del 1947, attualmente di 72 anni, che nel 1971 si sottopone in Svizzera, a causa di un'ipotrofia e asimmetria mammaria, a mastoplastica additiva bilaterale con protesi non testurizzate.
- Nel 2009 si presenta alla nostra attenzione per sospetta rottura protesica, andando incontro a sostituzione bilaterale di protesi con inserimento di impianti anatomici microtesturizzati Allergan

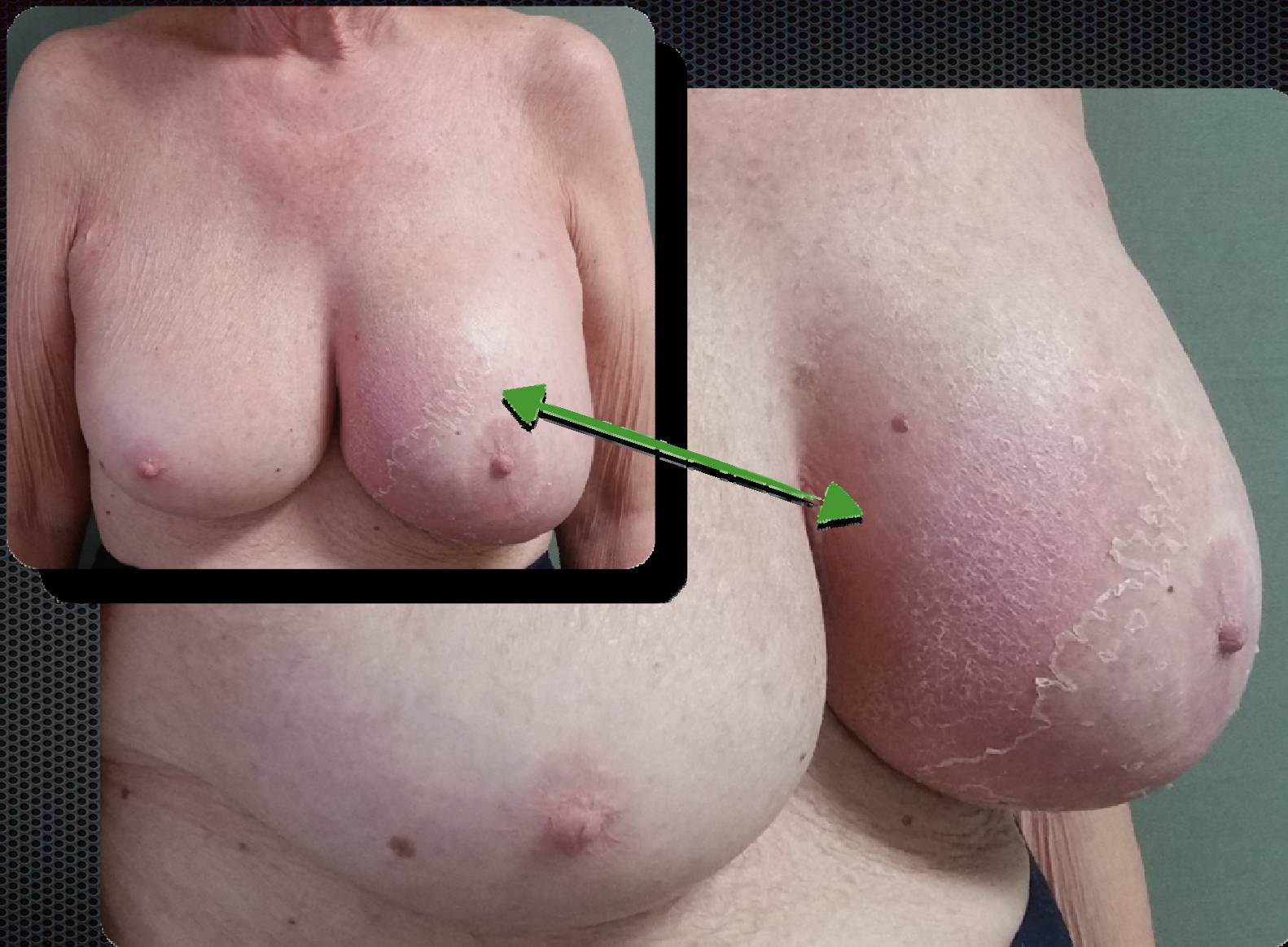
Ottobre 2009: sostituzione di protesi bilaterale +
mastopessi a sinistra



Protesi lisce rotte,
rimosse nell'Ottobre
2009 e sostituite



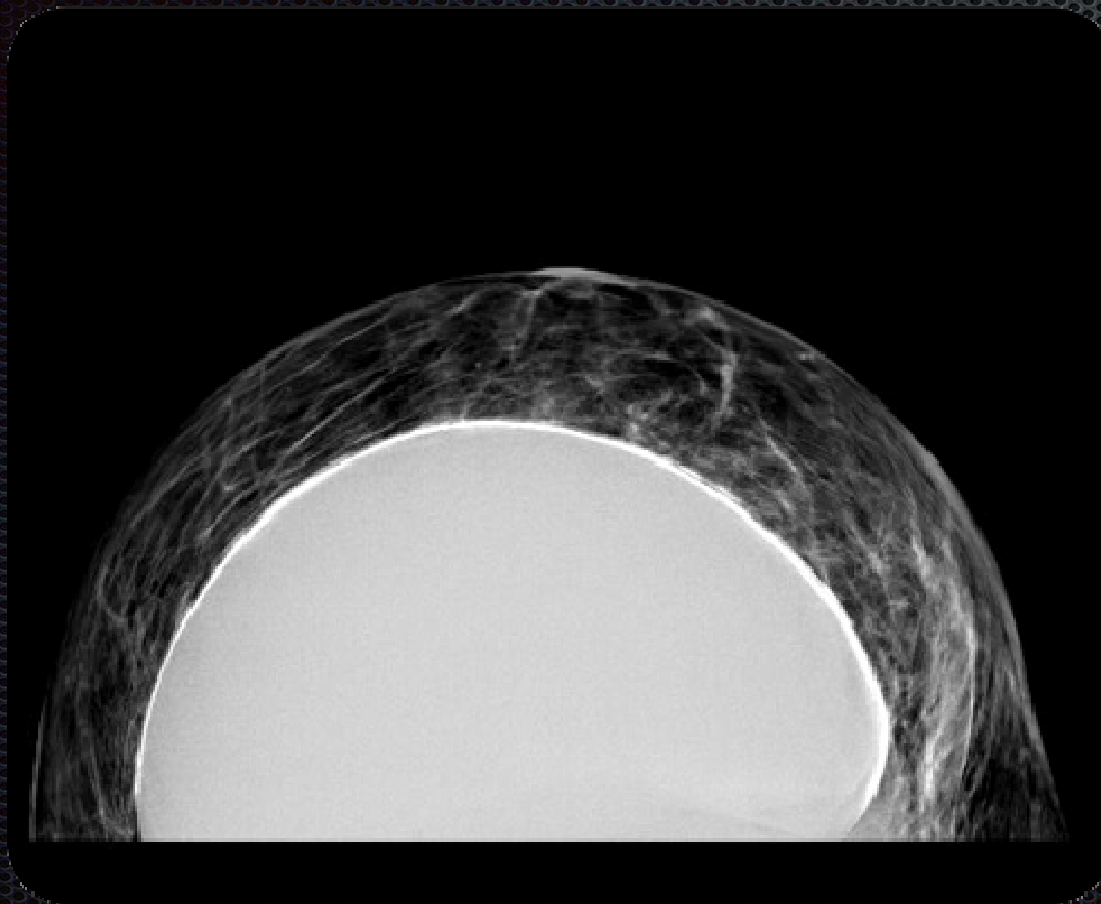
- Dopo 7 anni e 8 mesi, nel giugno 2017 la pz si ripresenta alla nostra attenzione lamentando la presenza di una tumefazione alla mammella di sinistra, che appariva aumentata di volume, con eritema su Q2-Q4
- In aggiunta era presente un quadro di eruzione cutanea desquamante diffusa, con un quadro di astenia e lieve calo ponderale



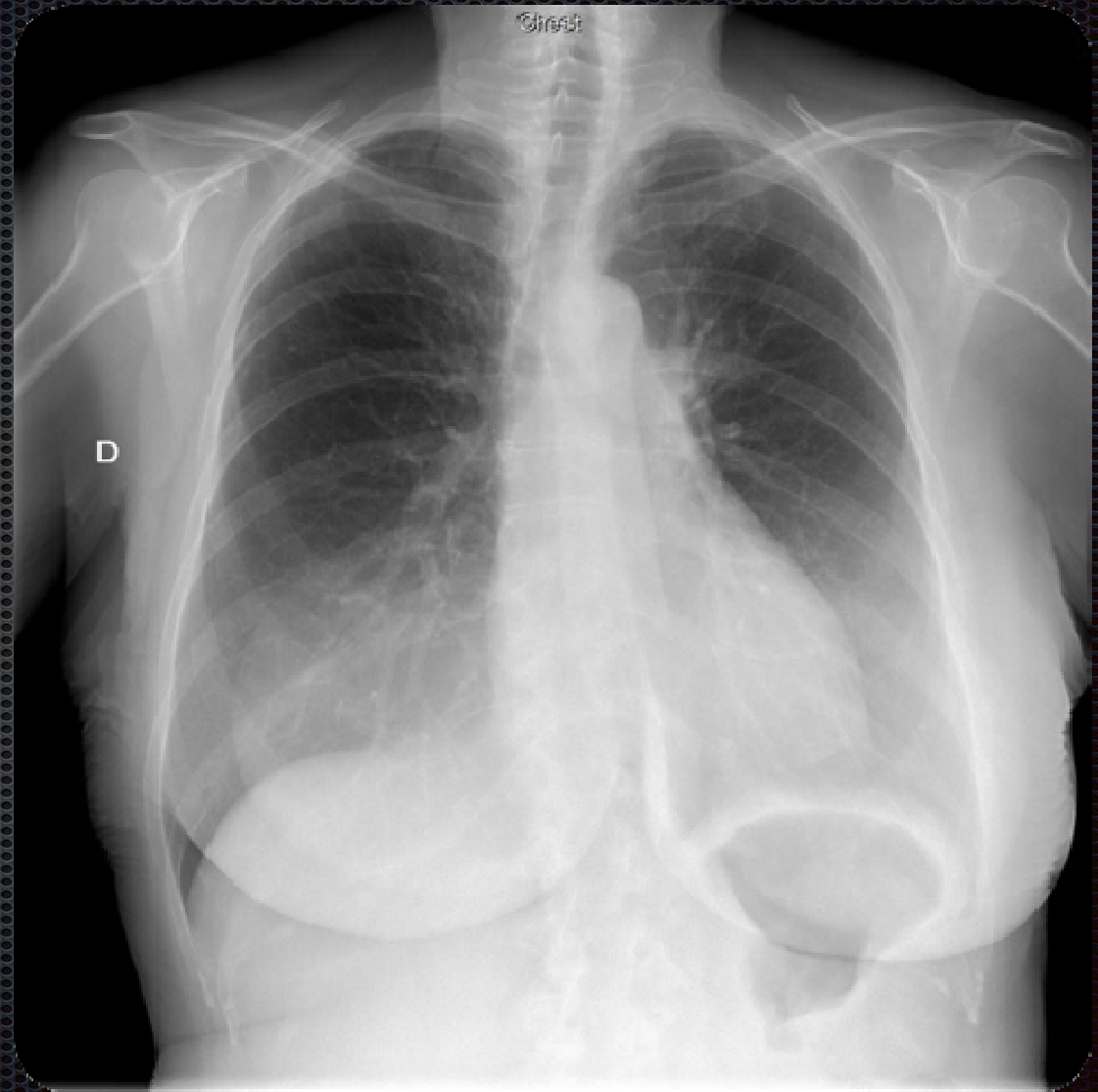
Indagini diagnostiche

- Esami ematochimici
- Mammografia
- TC torace
- RMN torace

Mammografia



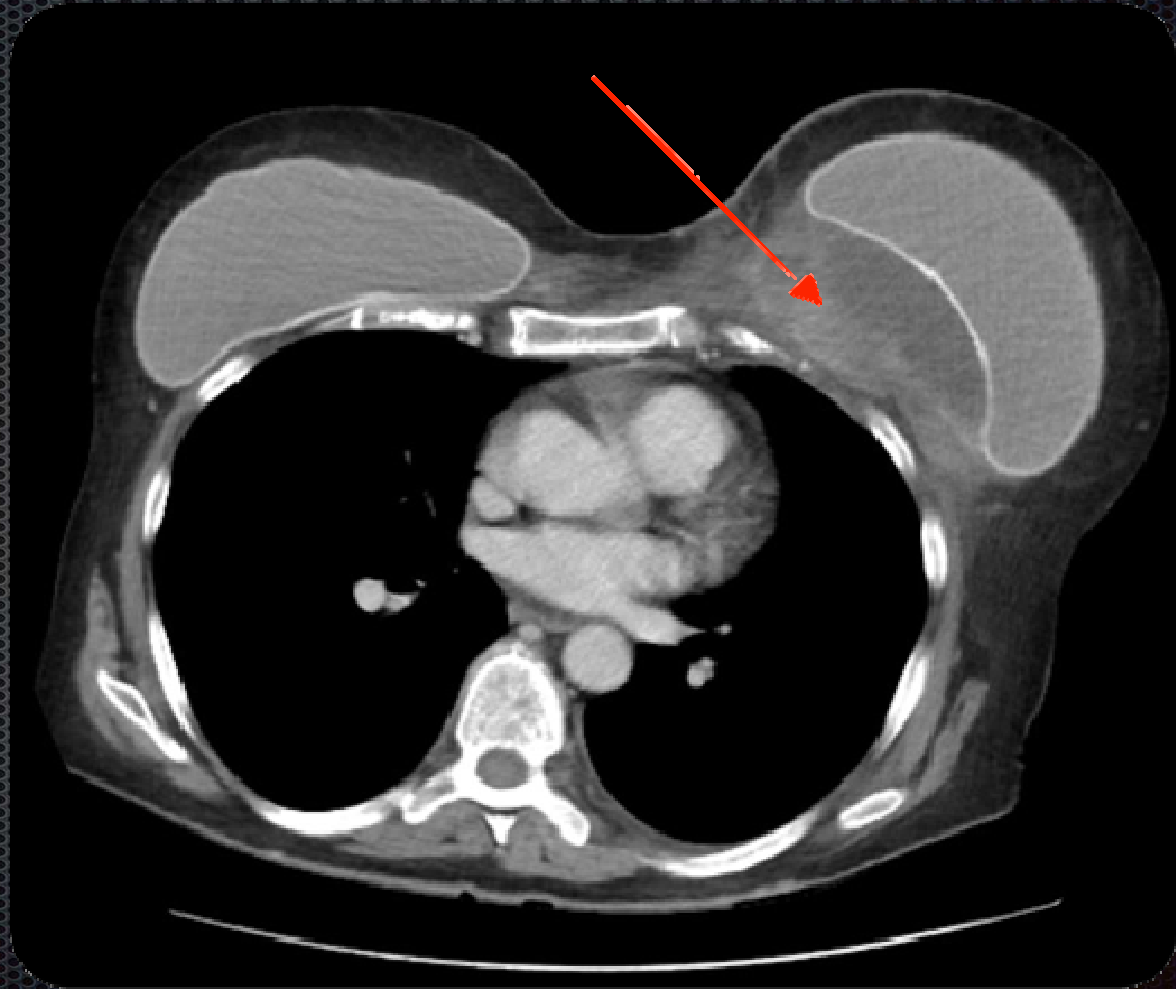
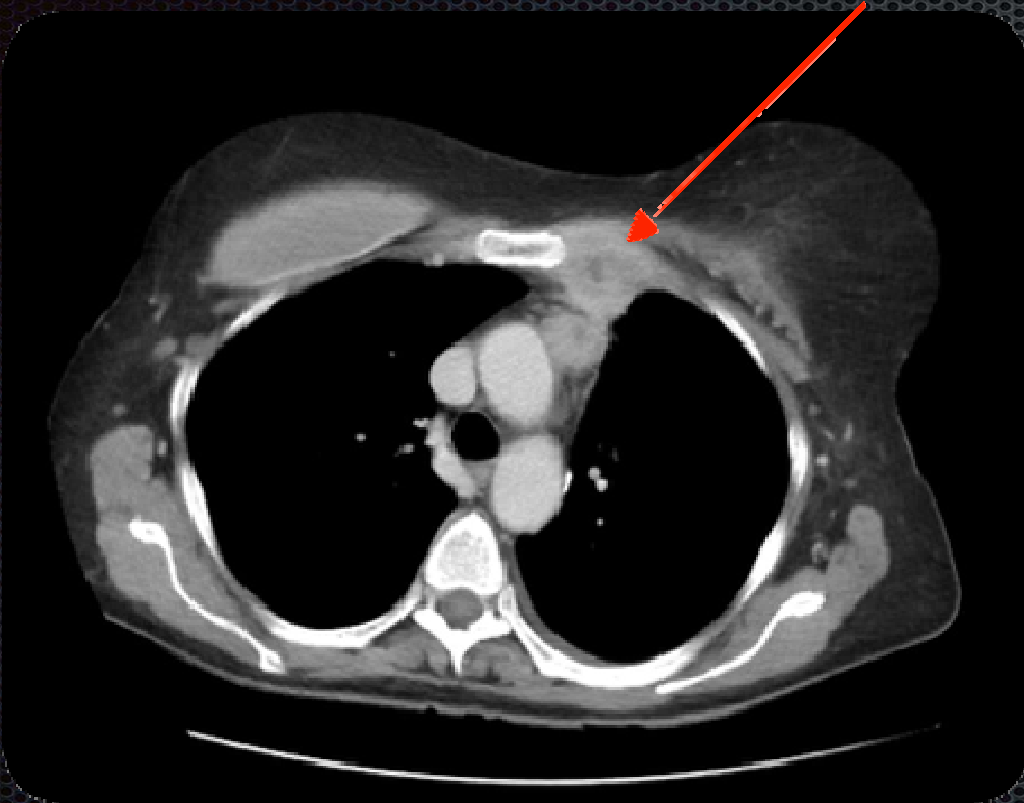
Rx Torace



RMN Torace



TC Torace



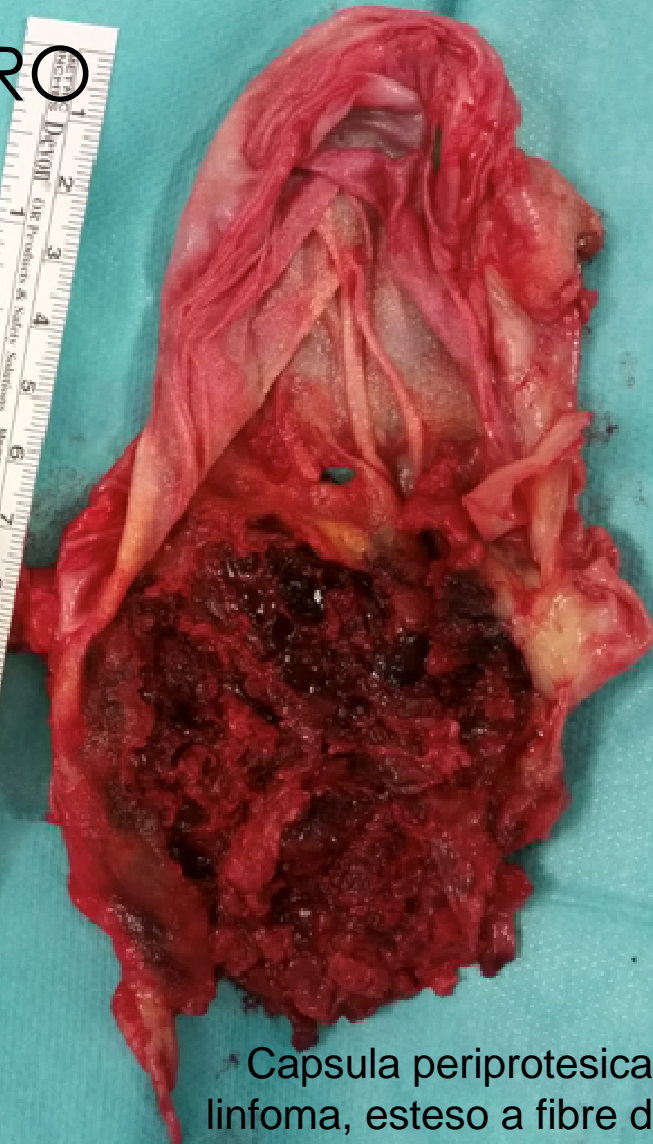
Terapia

- Luglio 2017 intervento chirurgico di rimozione di entrambe le protesi (che risultavano integre) ed asportazione di massa parasternale/mammaria sinistra, retroprotesica di aspetto lardaceo a carattere infiltrante (varietà infiltrante) e capsulectomia periprotesica bilaterale

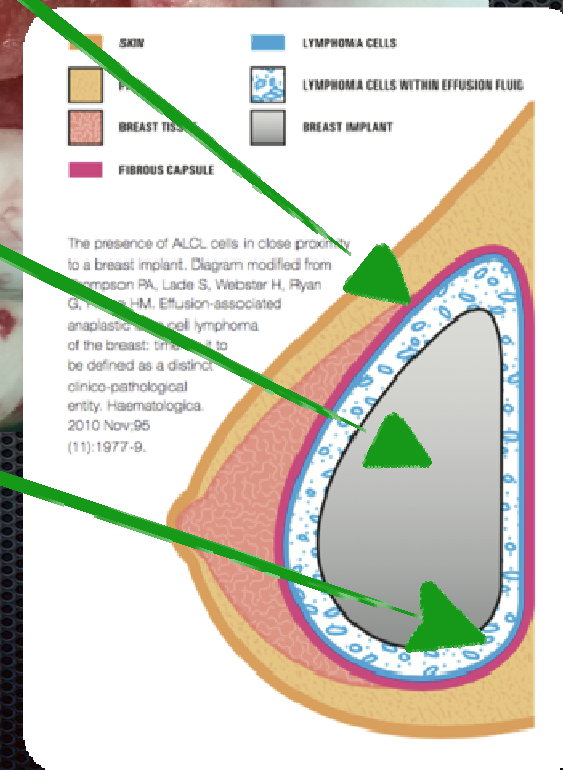
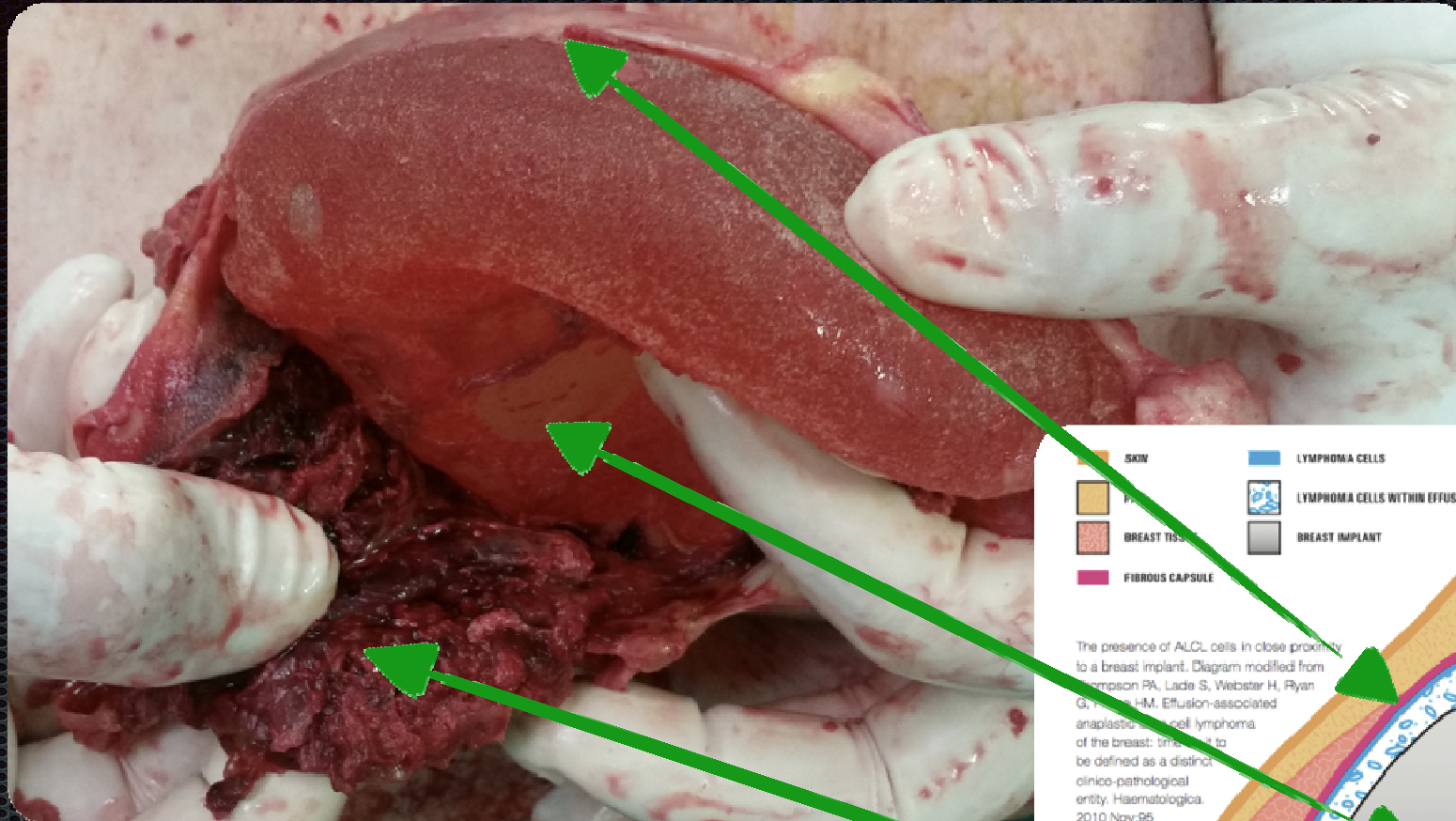
LATO SINISTRO



Protesi Allergan Style 410 MX gr.410
integra



Capsula periprotetica invasa dal
linfoma, esteso a fibre di m. pettorale
muscolari pettorali



Rapporti linfoma-
capsula-protesi

Istologia

- Referto di linfoma anaplastico a grandi cellule ALK negativo CD30 positivo periprotetico
- Immunohistochimica: CD30+, CD4+, perforina+. ALK1-, CD3-, CD20 -, CD43-.
- Indice proliferativo MIB 80%.

Ricovero presso un reparto di Ematologia per stadiazione e cure del caso

- Stadiazione tramite PET, TAC
- Consulenza dermatologica con diagnosi di dermatite xerotica desquamativa suberitrodermica con aspetti psoriasiciformi con ectropion bilaterale (sindrome paraneoplastica)
- Biopsia midollo osseo, rachicentesi, toracentesi con esiti negativi.

Chemioterapia adiuvante

- La paziente viene reclutata per uno studio sperimentale di trattamento con schema CHOP + romidepsina comprendente: ciclofosfamide, vincristina, adriblastina, romidepsina, metilprednisolone.

Ristadiiazione post trattamento

- Il 23 ottobre 2017 esegue TC total body che rileva la regressione completa della massa e una netta riduzione di numero e dimensioni delle linfoadenopatie ascellari bilaterali
- PET total body senza reperti riferibili a malattia linfoproliferativa in atto.

22/12/17 C6D8 condizioni generali stabili. Regredita la voluminosa massa a partenza mammaria sn estesa a tutto l'emitorace sn, e le adenopatie superficiali. Persiste incontinenza urinaria EOP: MV regolare, non stasi. Addome trattabile, non dolente, non epatosplenomegalia. Cavo orale: non mucosite. Non sintomi sistemici B.
PS 1. Peso stabile 50 Kg. PAOS 150/80, FC 74 b/min R, Sat O2 100% AA, FR 12 atti/min, T 36°C.
GB 14350 neu 13530, Hb 12.1 piastrine 159000, creatinina 0.45, LDH 488.
Eseguito infusione giorno 8 con romidepsina 15 mg totali (10 mg/mq) a dosi ridotte come da protocollo.

Restaging finale:

- 22/1/18 GB 2170 con Neu 1330, Hb 12.3, Plt 232.000, LDH 532, VES 24, QPE nella norma, IgG 586, IgA 126, IgM 166.
- 22/1/18 TAC collo + torace e addome: Rispetto al precedente esame del 23/10/17 si documenta la minima riduzione del versamento pleurico a sinistra, segnatamente nella componente infra-polmonare. Non sono presenti significative adenopatie nei cavi ascellari (si evidenziano linfocentri puntiformi bilateralmente). Permane una minima quota di tessuto amorfo ipodenso in regione mammaria interna e lungo profilo anteriore della mediastino sul versante sinistro, nella pregressa sede della massa linfomatosa. In ambito addominale non si osservano significativi reperti in assenza di alterazioni morfostrutturali degli organi parenchimatosi (è presente una cisti al lobo epatico di sinistra) o di altri reperti rilevanti. Non sono presenti reperti anomali a livello laterocervicale.
- 23/1/18 PET total body: All'indagine attuale SUVmax blood pool 1.6, SUVmax epatico 2.0. L'indagine PET è stata confrontata con la precedente del 22/08/2017. L'esame PET odierno, limitatamente al potere risolutivo della metodica (circa 5 mm), non documenta la presenza di significative anomalie di distribuzione del tracciante nelle regioni corporee esaminate: in particolare si osserva la scomparsa di tutti gli iperaccumuli patologici del radiolucosio precedentemente localizzati a livello della parete toracica anteriore sinistra, del mediastino anteriore e di multipli linfonodi sovradiaframmatici. Appare non captante la modesta falda di versamento pleurico sinistro. Conclusioni: Lo studio PET non indica la presenza di reperti riferibili con fondamento a malattia linfoproliferativa in atto, DS = 1.
- 25/1/18 visita EOT: buone condizioni generali. Regredita la voluminosa massa a partenza mammaria sn estesa a tutto l'emitorace sn; non adenopatie superficiali. EOP: MV regolare, non stasi. Addome trattabile, non dolente, non epatosplenomegalia. Non sintomi sistemici B. PS 0. Peso stabile 49 Kg. PAOS 140/85, FC 76 b/min R, Sat O2 100% AA, FR 14 atti/min, T 36°C.

Si conclude per remissione completa del linfoma.

A domicilio:

selevarina 0.4 ml ogni 12 h (da sospendere se ecodoppler negativo)
Enapren 10 mg % co
omeprazolo 1 co al mattino se epigastralgie
proseguire eutirox 0.75

Programma:

- ecodoppler di controllo per valutazione TVP il 31 gennaio
- TAC collo + torace e addome il 16 aprile h 10.30 presso radiologia Dr Limerutti
- esami del sangue nella stessa data 16 aprile dalle 10.30 alle 12.30 presso Baldi e Riberi, percorso pazienti COES
- solo visita il 19 aprile h 9.30 (registrazione sportello verde, visita stanza 9)

Cordiali saluti

Dr Annalisa Chiappella

Controllo clinico del
22/12/2017:

- Remissione completa del linfoma
- Paziente attualmente (2019) in follow up senza segni di recidive

Si conclude per remissione completa del linfoma.

Alternative?...ricostruzione biologica?



Espansione inversa (SSM/SE/lipofilling)

Datta G, Mangia A, Nicolò FA, Mano MP, Bruschi S, Bau MG, Surace A. "Total breast reconstruction with fat graft after serial expander deflation: a case series" EJPS March 27 - 2019.



Alternative?...ricostruzione biologica?



Ricostruzione differita senza protesi con autotrapianto adiposo. Controllo a 4 anni dall'ultimo intervento

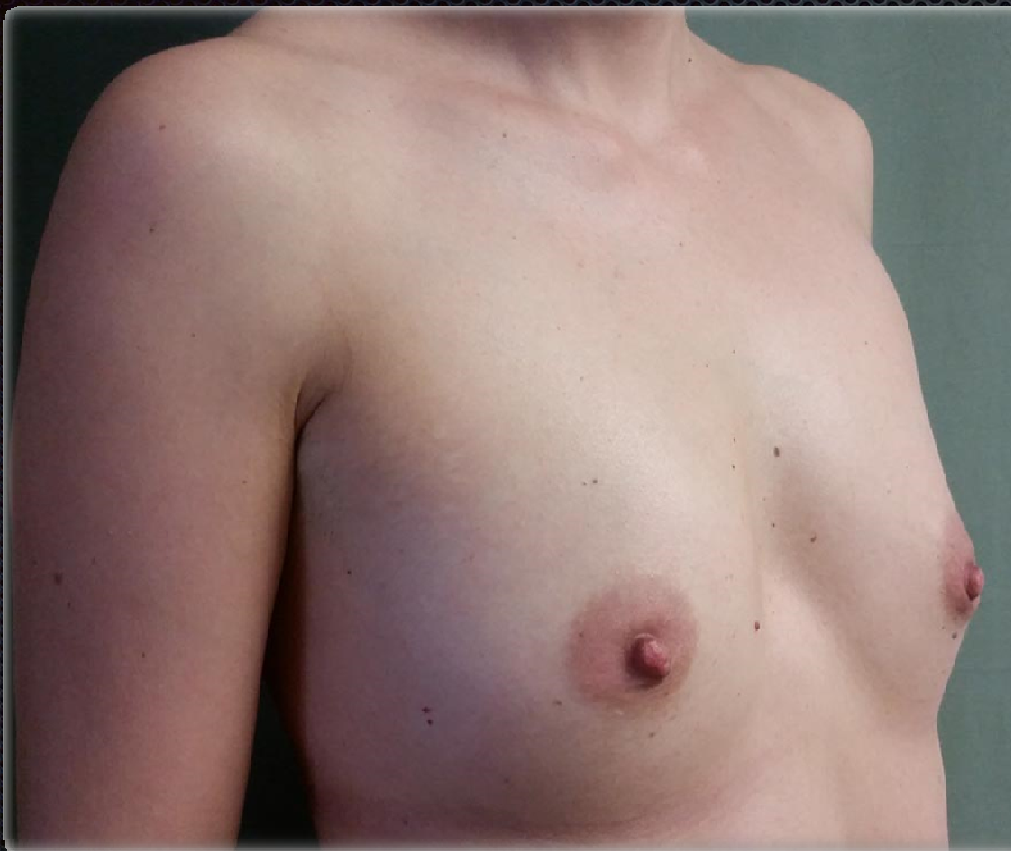


Alternative?...mastoplastica additiva con tessuto biologico?



Mastoplastica additiva estetica con 2 sedute di
autotrapianto adiposo (lipofilling)







Conclusioni

- ❑ Condividere la nostra esperienza al fine di migliorare l'approccio diagnostico terapeutico nei confronti di questa patologia, non dimenticando mai di eseguire un esame citologico su ogni **sieroma** riscontrato in sede peri-protesica e prestando attenzione a sintomi quali: **aumento di volume mammario, dolore, infiammazione, masse, ulcerazioni, eruzioni cutanee, alterazioni dello stato generale.**
- ❑ Non creare allarmismi, ma sottolineare l'importanza di un'informazione trasparente.
- ❑ Rimarcare la necessità di un **consenso informato** chiaro, compiuto ed esaustivo quando si utilizzano impianti protesici mammari in estetica o ricostruttiva.
- ❑ Seguire le indicazioni e le **linee guida** aggiornate redatte dagli Organismi Scientifici Sanitari Nazionali ed Internazionali preposti alla sicurezza sanitaria ed in particolare dal Ministero della Salute
- ❑ Valutare l'opportunità, in casi selezionati, di scegliere una ricostruzione o un'addizione mammaria estetica con **tessuto biologico.**



Grazie per l'attenzione
Giacomo Datta