

Agnieszka Ławnicka<sup>1</sup>, Sławomir Cieśla<sup>1</sup>, Piotr Pluta<sup>2</sup>, Aleksandra Przybylska<sup>3</sup>, Dawid Murawa<sup>1, 4</sup>

<sup>1</sup>Kliniczny Oddział Chirurgii Ogólnej i Onkologicznej, Szpital Uniwersytecki im. Karola Marcinkowskiego w Zielonej Górze

<sup>2</sup>Klinika Chirurgii Onkologicznej i Chorób Piersi, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki, Łódź

<sup>3</sup>Oddział Ginekologiczno-Położniczy, Szpital Średzki Serca Jezusowego, Środa Wielkopolska

<sup>4</sup>Katedra Chirurgii i Onkologii Wydziału Lekarskiego i Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Zielonogórski

# Przyczyny BIA-ALCL — podsumowanie aktualnego stanu wiedzy

Causes of BIA-ALCL: a summary of the current state of knowledge

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Ławnicka A, Cieśla S, Pluta P et al. Causes of BIA-ALCL: a summary of the current state of knowledge. *Oncol Clin Pract* 2021; 17. DOI: 10.5603/OC.P.2021.0013.

Należy cytować wersję pierwotną.

## Adres do korespondencji:

Lek. Agnieszka Ławnicka  
Kliniczny Oddział Chirurgii Ogólnej  
i Onkologicznej, Szpital Uniwersytecki  
im. Karola Marcinkowskiego  
w Zielonej Górze  
ul. Zyty 26, 65-046 Zielona Góra, Polska  
telefon: 68 329 63 68  
e-mail: agnese2@vp.pl

## STRESZCZENIE

Przyczyny rozwoju anaplastycznego chłoniaka wielkokomórkowego związanego z implantami piersi (BIA-ALCL) są ostatnio dość popularnym tematem, budzącym szczególne zainteresowanie chirurgów plastycznych, chirurgów onkologicznych, hematologów i onkologów. W ciągu ostatniej dekady ukazało się wiele publikacji na ten temat. Potencjalne czynniki etiopatogenetyczne obejmują rodzaj implantów, biofilm, obecność stanu zapalnego, mikrourazy i mutacje genetyczne. W stosunku do żadnej z tych potencjalnych przyczyn nie uzyskano jednak dotychczas wystarczających dowodów naukowych, w każdym razie nie należy ich rozpatrywać osobno, ponieważ prawdopodobnie występują one jednocześnie. Określenie głównego czynnika etiopatogenetycznego wymaga dalszych badań i wymiany doświadczeń między klinicystami i badaczami. Przyczyniłoby się to do poszerzenia możliwości zastosowania skutecznej profilaktyki u pacjentek poddawanych operacji wszczepienia implantów piersi, a być może nawet wyeliminowania BIA-ALCL.

**Słowa kluczowe:** czynniki etiologiczne BIA-ALCL, implanty piersi, anaplastyczny chłoniak wielkokomórkowy związany z implantami piersi, powikłania chirurgii onkologicznej i plastycznej

## ABSTRACT

The reasons for the development of breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma (BIA-ALCL) have recently been quite a popular topic. The main interest is among plastic surgeons, surgical oncologists, hematologists, and oncologists. Over the past decade, numerous scientific papers on this subject have been published. Potential etiopathogenetic factors include the type of implants, biofilm, inflammation, microtrauma, and genetic mutations. None of the above potential causes have been adequately proven by scientific evidence; anyway, they should not be considered separately, as they are likely to coexist. Further research and exchange of experience among doctors and scientists are necessary to determine the leading etiopathogenetic factor. Its emergence would contribute to the rise of the possibility of using effective preventive measures in patients undergoing breast implant surgery and perhaps even eliminating BIA-ALCL.

**Key words:** BIA-ALCL etiological factors, breast implants, breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma, complications of oncological and plastic surgery

*Onkol Prakt Klin Edu* 2021; 7, 6: 402–408

Tłumaczenie: dr n. med. Dariusz Stencel

Copyright © 2021 Via Medica

ISSN 2450-1646

e-ISSN 2450-6567

## Wprowadzenie

Anaplastyczny chłoniak wielkokomórkowy związany z implantami piersi (BIA-ALCL, *anaplastic large cell lymphoma associated with breast implants*) jest rzad-

kim nowotworem. Rozwija się w tkance otaczającej implant, jednak nie klasyfikuje się go jako raka piersi [1]. BIA-ALCL jest coraz częstszym tematem dyskusji w środowisku medycznym, głównie wśród chirurgów onkologicznych, chirurgów plastycznych, hematologów

i onkologów. Po raz pierwszy nowotwór ten opisano w 1997 roku [2]. Według Amerykańskiego Towarzystwa Chirurgów Plastycznych (ASPS, *American Society of Plastic Surgeons*) do 24 kwietnia 2020 roku rozpoznano 903 przypadki na całym świecie. Dane te pochodzą z ogólnosiwiatowej sieci międzynarodowych towarzystw chirurgii plastycznej [3]. Należy założyć, że są one zaniżone ze względu na brak dostatecznej świadomości problemu w środowisku medycznym i wśród pacjentek oraz niezgłaszanie każdego nowo wykrytego przypadku do odpowiednich, wystandaryzowanych rejestrów. Zaproponowano kilka teorii dotyczących etiologii BIA-ALCL, uwzględniających takie czynniki, jak rodzaj powierzchni implantu, czynniki genetyczne, biofilm, czynniki zapalne i mikrouszkodzenia implantu [4].

### Przypuszczalne teorie dotyczące rozwoju BIA-ALCL

#### Powierzchnia implantu

Implanty mogą mieć powierzchnię gładką, teksturowaną lub — rzadziej — pokrytą tytanową powłoką. Każdy z tych rodzajów ma swoje wady i zalety. Zaletami implantów o gładkiej powierzchni są: uczucie posiadania naturalnej piersi, zwiększona miękkość, łatwość implantacji oraz możliwość wykonania nieco mniejszego cięcia chirurgicznego. Wadą jest ich większa mobilność, która może doprowadzić do przemieszczenia protezy, co z czasem może spowodować rozciągnięcie jej dolnego bieguna. Korzyści ze stosowania implantów o powierzchni teksturowanej obejmują większą odporność na tarcie i lepszą stabilność implantu, mniejsze ryzyko przykurczu torebki implantu lub rotacji, a w przypadku pacjentek poddawanych rekonstrukcji z użyciem implantów anatomicznych możliwość uzyskania naturalnego górnego bieguna, co redukuje marszczenie (szczególnie w rekonstrukcjach prepektoralnych). Związek między implantami o powierzchni teksturowej a BIA-ALCL jest stosunkowo dobrze udowodniony. Zgłoszone do tej pory przypadki dotyczyły właściwie tylko implantów o takiej powierzchni. Dwadzieścia cztery przypadki dotyczące pacjentek z implantami o powierzchni gładkiej zgłoszone do amerykańskiej Agencji Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) były niewiarygodne lub opierały się na niepełnym wywiadzie chorobowym [3]. Collet i wsp. wskazują na uderzający, wykładniczy wzrost zapadalności na BIA-ALCL w ostatniej dekadzie, co w dużej mierze można wyjaśnić stosowaniem coraz bardziej specjalistycznych typów implantów [5]. Implanty o dużej powierzchni i teksturze (powierzchnia 4. klasy) związane są z największym ryzykiem BIA-ALCL. Teksturę implantów Allergan określa się mianem makrotekstury. Jej rola polega na zmniejszaniu ryzyka przykurczu

torebki i minimalizowaniu rotacji implantu. Według informacji pochodzących z krajów, które dostarczyły potwierdzone dane statystyczne dotyczące zachorowań na BIA-ALCL, takich jak Stany Zjednoczone, Francja i Australia, w większości zgłoszonych przypadków pacjentkom wszczepiono implanty makroteksturowe [6]. W lipcu 2018 roku Egipt wprowadził zakaz stosowania implantów teksturowych, a od 21 listopada 2018 roku francuska Narodowa Agencja ds. Bezpieczeństwa Leków i Produktów Medycznych (ANSM, *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*) zaleca stosowanie implantów gładkich. W dniu 19 grudnia 2018 roku nie odnowiono certyfikatu CE dla implantów Allergan Biocell i Microcell. W dniu 21 grudnia 2018 roku Brazylia zaprzestała sprzedaży implantów Allergan Biocell. W dniu 7 lutego 2019 roku sprzedaż tych samych implantów zawiesiła Kolumbia. Następnie, w lutym 2019 roku, francuska ANSM przeprowadziła przesłuchanie w sprawie implantów. W dniach 25–26 marca 2019 roku przesłuchanie przeprowadziła FDA. W kwietniu 2019 roku Francja zawiesiła sprzedaż implantów z makroteksturą. W dniu 2 maja 2019 roku FDA stwierdziła, że Allergan nie spełnia wymagań stawianych implantom. W maju 2019 roku Singapur i Kanada zakazały stosowania implantów Allergan Biocell, a w listopadzie 2019 roku Australia zakazała stosowania implantów teksturowych. W dniu 24 lipca 2019 roku FDA zażądała dobrowolnego wycofania implantów Allergan Biocell i ekspanderów tkankowych. W związku z tym firma wycofała te produkty ze sprzedaży na całym świecie. Wniosek FDA skierowany do firmy Allergan był motywowany zwiększonym ryzykiem występowania BIA-ALCL. Dochodzenie FDA wykazało, że ryzyko BIA-ALCL związane z implantami teksturowymi Allergan Biocell jest około 6-krotnie większe niż ryzyko BIA-ALCL związane z implantami teksturowymi innych producentów. Dalsza dystrybucja implantów teksturowych Biocell firmy Allergan prawdopodobnie miałaby poważne negatywne konsekwencje dla zdrowia pacjentek. Spośród 573 zgłoszonych przypadków BIA-ALCL na całym świecie 481 pacjentek w momencie rozpoznania choroby miało implanty Allergan. Dotychczas nie wykazano związku ekspanderów tkankowych Allergan Natrelle 133 i 133 Plus z BIA-ALCL, ale oba mają taką samą teksturę Biocell. Chociaż ekspandery tkankowe są wskazane do stosowania tylko przez 6 miesięcy, obecnie brak jest informacji na temat tego, jak długa musi być ekspozycja na teksturę Biocell, aby doszło do rozwoju BIA-ALCL [7]. Powierzchnia zastosowana w implantach teksturowych Mentor nosi nazwę Siltex. Powłoka tych implantów jest szorstka, po to by zapobiegać rozwojowi blizny wokół implantu. Podczas spotkania Komitetu Doradczego FDA w marcu 2019 roku stwierdzono, że tekstura Mentor Siltex odpowiada za 1 przypadek BIA-ALCL na 86 029 implantów, Allergan/Biocell za

1 przypadek na 3345 implantów, a poliuretanowe implanty Silimed odpowiadają za 1 przypadek na 2832 implanty [8]. Autorzy sugerują, że implanty o większej powierzchni, tj. teksturowe, zwiększają ryzyko rozwoju bakterii, co po osiągnięciu określonego progu powoduje ciągłą aktywację immunologiczną, prowadzącą w konsekwencji do rozwoju chłoniaka. Po przeanalizowaniu powyższych danych można założyć, że technologia produkcji implantów (Siltex vs. Biocell) również może odgrywać pewną rolę w rozwoju BIA-ALCL. Brazylijska firma Silimed rozpoczęła produkcję silikonowych implantów piersi pokrytych pianką poliuretanową w 1989 roku. W roku 2008 niemiecka firma Polytech rozpoczęła produkcję swoich implantów poliuretanowych, zanim rozpoczęła ich sprzedaż w Europie pod nazwą „Polytech Silimed” [9]. Implanty obu firm są pokryte tą samą pianką. Zidentyfikowano jednak różnice w jakości produkcji [10], które mogą wyjaśniać różnice w częstości występowania BIA-ALCL — w Australii 23 przypadki związane były z implantami Silimed, a 1 przypadek — z implantami Polytech [11].

#### Czynniki genetyczne

Uważa się, że czynniki genetyczne odgrywają kluczową rolę w patogenezie BIA-ALCL.

W przełomowym badaniu, które przeprowadzili Blombery i wsp., po raz pierwszy opisano mutacje w szlaku JAK-STAT3 — głównym szlaku przekazywania sygnałów wewnątrz komórki [12]. Zaburzenia jego funkcjonowania mogą się wiązać z występowaniem różnych chorób, nie tylko nowotworów złośliwych [13]. Wykazano, że nieprawidłowa aktywacja tego szlaku może wywołać transformację złośliwą i przyczyniać się do rozwoju chłoniaków [14]. Oishi i wsp. w swojej pracy również wykazali, że szlak JAK-STAT3 jest konstytutywnie aktywowany w BIA-ALCL, co w niektórych przypadkach wiąże się z nawracającymi mutacjami somatycznymi w genach *JAK1* i/lub *STAT3* [15]. Te mutacje aktywujące, mogące występować równolegle, wykazano odpowiednio w 13% (3/23) i 26% (6/23) przypadków BIA-ALCL. Inne zmiany genetyczne obejmują mutacje punktowe w genach *DNMT3A* i *TP53*. Idealną sytuacją byłoby, gdyby każda pacjentka planująca wszczęcie implantów została poddana badaniom genetycznym, jednak ze względu na brak specyficzności tych mutacji takie działanie nie byłoby uzasadnione.

#### Biofilm

Biofilm może być czynnikiem inicjującym rozwój BIA-ALCL. Bakterie i komórki tkanki pacjentki konkurują ze sobą na powierzchni implantu od momentu jego wprowadzenia do organizmu. W 1987 roku Gristin opisał to jako „wyścig o powierzchnię” [16]. Proces powstawa-

nia biofilmu bakteryjnego na powierzchni abiotycznej przebiega w czterech fazach: adhezji początkowej, adhezji trwałej, dojrzewania i dyspersji [17, 18]. Obecnie uważa się, że patomechanizm rozwoju zakażenia okołowszczepowego jest złożony i zależy od właściwości materiału, z którego zbudowany jest implant, wirulencji bakterii oraz stanu pacjentki [19, 20]. Spośród cech związanych z powierzchnią materiału najważniejsze są właściwości fizykochemiczne oraz wszelkie nierówności powstałe na etapie produkcji materiału (topografia powierzchni), sprzyjające adhezji komórek [21]. Implanty teksturowe piersi mają na swojej powierzchni większą liczbę bakterii niż implanty gładkie [22]. Związek między biofilmem bakteryjnym a hiperplazją limfocytów T wykazano w modelach świńskim i ludzkim [23]. Przewlekłe zakażenie związane z biofilmem piersi charakteryzuje się również obecnością nacieków limfocytów T [22, 23]. Po przeanalizowaniu 26 próbek implantów piersi od pacjentek z BIA-ALCL pod kątem cech biofilmu i porównaniu ich z 62 torebkami implantów od zdrowych pacjentek Hu i wsp. stwierdzili istotne różnice między grupami [24]. W próbkach od pacjentek z BIA-ALCL wykazano wyższy odsetek *Ralstonia* spp. w porównaniu z pacjentkami bez implantu. Z kolei w tej drugiej grupie przeważał *Staphylococcus* spp. Autorzy uznali, że wykrycie mikrobiomu w próbkach BIA-ALCL wskazuje na możliwą przyczynę zakaźną. Ponieważ implanty piersi są powszechnie stosowane zarówno w chirurgii rekonstrukcyjnej, jak i estetycznej, należy częściej badać i szerzej wprowadzać do praktyki klinicznej strategię prowadzącą do zmniejszania ich zanieczyszczenia. Wydaje się jednak, że pacjentki z BIA-ALCL nie mają charakterystycznego mikrobiomu.

Nie jest jasne, w jaki sposób może się zmienić mikrobiom u pacjentki po wcześniejszych zabiegach piersi i jaką rolę w zmianie mikrośrodowiska może odegrać sam zabieg [25]. *Ralstonia* spp. jest wykrywana także u pacjentek bez chłoniaka [26]. Są to niefermentujące pałeczki Gram-ujemne występujące w glebie i wodzie. Zgłaszano przypadki zakażeń szpitalnych wywołanych *Ralstonia* spp. związanych z zanieczyszczeniami roztworów medycznych (np. wody do wstrzykiwań czy wodnego roztworu chlorheksydyny). Bakterie te są coraz częściej rozpoznawane jako patogen wywołujący poważne zakażenia tkanek miękkich i implantów [27–29].

#### Teoria zapalna

Przewlekłe procesy zapalne są znanym czynnikiem etiologicznym rozwoju nowotworów [30]. Związek między niektórymi podtypami chłoniaków a czynnikami zakaźnymi wykazano w wielu badaniach klinicznych i obserwacjach epidemiologicznych. W związku z coraz lepszym dostępem do zaawansowanych technik molekularnych liczba wykrywanych czynników zakaźnych

związanych z rozwojem chłoniaków może wzrosnąć [31]. Z kolei obecność ciała obcego, np. implantu piersi, może wywoływać miejscowy, przewlekły stan zapalny. Takie sugestie można znaleźć już we wcześniejszych publikacjach, m.in. Marshalla i wsp., którzy stwierdzili, że torebka wokół implantu wykazywała cechy przewlekłego zapalenia, w tym zwłóknienia, hiperplazji komórek plazmatycznych i nacieków limfocytarnych [32]. Bizjak i wsp. sugerują, że należy ściśle monitorować pacjentki z odpowiedzią zapalną na implanty silikonowe [33]. Autorzy uważają, że implanty — zwłaszcza stosowane w przeszłości — mogą przewlekłe stymulować odpowiedź immunologiczną na sztuczny materiał. Zgodnie z sugestiami, które przedstawia w swojej pracy Handel, pianka poliuretanowa pokrywająca implanty stymuluje tworzenie się unikalnej tkanki bliznowatej, różniącej się histologicznie od tkanki wokół implantów gładkich lub teksturowych [34]. Implanty niepoliuretanowe wywołują stosunkowo krótkotrwałą, jałową odpowiedź zapalną, bez udziału komórek immunologicznie kompetentnych. Zdaniem autorów implanty poliuretanowe wykazują wymierną przewagę nad gładkimi i mechanicznie teksturowanymi protezami żelowymi. Wydaje się, że nie zwiększają one ryzyka powikłań lub zachorowań na inne choroby. Autorzy doszli również do wniosku, że przykurcz torebkowy po wszystkich typach operacji piersi jest znacznie mniejszy w przypadku zastosowania implantów pokrytych pianką poliuretanową niż w przypadku wykorzystania implantów gładkich lub teksturowych. Ta korzyść utrzymuje się przez długi czas, co najmniej 10 lat po wszczępieniu implantu.

#### Mikrouszkodzenia implantu

Brody sugeruje w swojej pracy, że to teksturowa powierzchnia implantu powoduje przewlekły uraz w wyniku tarcia z otaczającymi tkankami piersi, co może prowadzić do transformacji nowotworowej [35]. Clemens wskazuje również na nawracające uszkodzenia torebki jako możliwy czynnik ryzyka BIA-ALCL, ale obserwacje te nie zostały potwierdzone w formalnych badaniach epidemiologicznych [36]. Kaartinen i wsp. stawiają hipotezę zakładającą rozwój BIA-ALCL w wyniku powtarzających się urazów spowodowanych interakcją między szorstką powierzchnią implantu a wewnętrzną warstwą jego torebki [37]. Ogólnie rzecz biorąc, w wielu pracach wykazano związek między urazami a rozwojem nowotworów w różnych narządach. W badaniu przeprowadzonym wśród Amerykanek pochodzenia afrykańskiego Wise i wsp. stwierdzili pozytywny związek między byciem ofiarą przemocy fizycznej w wieku dorosłym a występowaniem raka piersi [38]. Mechanizmem, który prawdopodobnie warunkuje występowanie raka piersi u kobiet po urazie, jest przewlekła aktywacja osi podwzgórze–przysadka–nadnercza, która wpływa na

czynność jajników i biosyntezę hormonów steroidowych biorących udział w etiologii raka piersi. W swoim badaniu pilotażowym Rigby i wsp. stwierdzają, że związek przyczynowy między urazem fizycznym a rakiem piersi jest prawdopodobny [39]. Nie ma jednak podstaw, aby uważać, że uraz nasila mutagenezę. Trudno sobie wyobrazić, jak pojedynczy uraz może w krótkim okresie doprowadzić do znacznego zwiększenia ryzyka zachorowania na nowotwór. Uraz może po prostu zakłócać dopływ krwi, uwolnić cytokiny stymulujące lub obejmować obszary, w których *in situ* występuje rak przewodowy. Może to przyspieszyć rozwój i wystąpienie objawów klinicznych nowotworu. Kuraiishi i wsp. podają, że wiele nowotworów rozwija się w odpowiedzi na przewlekłe uszkodzenie tkanki, powodujące śmierć komórki, co z kolei zwiększa potencjał sąsiednich komórek do rozwoju nowotworu [40]. Od dawna podejrzewano, że przewlekłe uszkodzenia tkanek i stany zapalne mogą sprzyjać rozwojowi i progresji nowotworu, ale dopiero niedawno teorie te zostały poparte badaniami na modelach mysich. Co ważne, dowody uzyskane w eksperymentach na myszach zdecydowanie potwierdzają wyniki analiz danych klinicznych i epidemiologicznych przeprowadzonych u ludzi.

#### Omówienie

Anaplastyczny chłoniak wielkokomórkowy związany z implantami piersi jest opisywany w publikacjach naukowych od 20 lat. W 2011 roku FDA wydała oficjalne ostrzeżenie, że implanty piersi zwiększają ryzyko rozwoju BIA-ALCL [41]. Choroba występuje u kobiet po zabiegu powiększenia piersi ze względów estetycznych oraz po zabiegach naprawczych z powodu patologii gruczołu sutkowego. Zmiany w zakresie technik operacyjnych i metod kwalifikacji pacjentek do zabiegów na przestrzeni lat, a także strategie monitorowania pacjentek również mogą być przyczyną częstszego występowania tej choroby w pewnych okresach. Jak dotąd żadnej z teorii nie uznano oficjalnie za dominującą w etiologii BIA-ALCL. Trzeba jednak przyznać, że każda z nich ma swoje logiczne uzasadnienie i prawdopodobnie współistnieje kilka mechanizmów ostatecznie prowadzących do rozwoju BIA-ALCL. Mutacje genetyczne mogą być przyczyną zarówno BIA-ALCL, jak i innych zaburzeń. Są potwierdzonym lub przypuszczalnym czynnikiem etiologicznym wielu różnych chorób. W dniu 14 kwietnia 2003 roku opublikowano raport stwierdzający zakończenie sekwencjonowania 99% ludzkiego genomu z 99,99% dokładnością. Jednak do dokładnego poznania mutacji genów odpowiedzialnych za poszczególne jednostki chorobowe jest wciąż daleko, liczba możliwych kombinacji jest niezliczona. Dodatkowo wymaga to czasu i sporych nakładów finansowych. Wiadomo też,

że w stanach patologicznych biofilm lub fizjologiczna flora skóry przestaje być czynnikiem spełniającym funkcję obronną ludzkiego organizmu, może się natomiast stać przyczyną zakażenia miejsca operowanego i doprowadzić do rozwoju przewlekłego procesu zapalnego. Zakażenie miejsca operowanego florą fizjologiczną skóry zwiększa koszty terapii i niekorzystnie wpływa na ostateczny efekt leczenia chirurgicznego. Jest to zagadnienie bardzo problematyczne dla zespołów terapeutycznych. Pomimo wdrażania coraz lepszych metod profilaktyki zakażenie miejsca operowanego nadal stanowi jedno z najczęstszych powikłań leczenia operacyjnego. Szacuje się, że częstość występowania zakażeń miejsca operowanego wynosi 2–7% [42]. Jeśli chodzi o powierzchnię implantów, w analizowanym piśmiennictwie zwraca się uwagę na wyraźnie częstsze stosowanie implantów o powierzchni teksturowej niż implantów o powierzchni gładkiej — uznano, że największy związek z BIA-ALCL mają te o dużej powierzchni i teksturze. Najmniejsza liczba opisów dotyczy teorii wskazującej na związek między urazem a rozwojem nowotworu, choć publikacje na ten temat również są dostępne. Na podstawie ogólnej wiedzy medycznej można założyć, że współistnienie wymienionych czynników dodatkowo zwiększa ryzyko rozwoju BIA-ALCL, a także, że niektóre z nich następują po sobie w odpowiedniej sekwencji czasowej, ostatecznie prowadząc do powstania nowotworu związanego z układem immunologicznym, z punktem wyjścia w torebce implantu piersi. Choć występowanie tej choroby nie jest problemem nowym, to jednak wciąż wymaga dalszych badań i upowszechniania wiedzy na jej temat w środowisku medycznym oraz uwrażliwiania pacjentek po operacjach z użyciem implantów piersi na wystąpienie takich objawów, jak: obrzęk, guzki czy płyn wokół implantu, asymetria piersi, swędzenie, ból lub powiększenie pachowych węzłów chłonnych. Pacjentki należy uświadomić, że w przypadku wystąpienia wyżej wymienionych objawów powinny niezwłocznie zgłosić się do lekarza. Również przed samym zabiegiem należy poinformować pacjentkę o istnieniu jednostki chorobowej, jaką jest BIA-ALCL. Powinno się pokrótce przedstawić jej aktualny stan wiedzy, przypuszczalne przyczyny choroby oraz podać informacje na temat jej możliwego leczenia. Pacjentka musi świadomie wyrazić zgodę na operację. Coraz większa wiedza o BIA-ALCL nie oznacza, że każda kobieta kwalifikująca się do operacji piersi z zastosowaniem implantu jest w pełni świadoma problemu, a tym bardziej, jako laik, rozumie istotę tej choroby i zdaje sobie sprawę z ryzyka wystąpienia wynikających z niej powikłań. Szczegółowa rozmowa z pacjentką może zwiększyć jej samoświadomość i motywację do zgłaszania istotnych objawów. Operowane kobiety powinny wiedzieć, że samokontrola jest ważną metodą obserwacji, prawdopodobnie nawet bardziej wartościową jako podstawowa metoda diagnostyczna niż badania obrazowe. Jednocześnie należy podkreślić, że ryzyko

BIA-ALCL nie powinno ograniczać wykonywania tego typu operacji, ponieważ choroba ta występuje stosunkowo rzadko. Ponadto zachęcanie lekarzy do zgłaszania przypadków BIA-ALCL i wprowadzania szczegółowych informacji do odpowiednich baz danych niewątpliwie przyczyniłoby się do lepszego zrozumienia problemu. Współpraca między specjalistami pozwoli wypracować strategię profilaktyczną i terapeutyczną u chorych z rozpoznaniem BIA-ALCL. W piśmiennictwie stwierdza się względny brak prospektywnych badań z randomizacją porównujących różne typy implantów. Prawdopodobnie BIA-ALCL jest zbyt rzadki, aby można go było wykryć w ten sposób, ale bezpieczeństwo dotyczące różnych strategii postępowania w praktyce klinicznej najlepiej określić na podstawie długoterminowej obserwacji prospektywnie zebranych kohort, najlepiej z randomizacją. Na przykład Cordeiro i wsp. w swojej publikacji z 2020 roku stwierdzają, że zapadalność na BIA-ALCL (1:355 kobiet) w prospektywnie obserwowanej przez nich grupie jest wyższa niż podawano we wcześniejszych pracach w odniesieniu do implantów piersi z makrotekturą. Wyniki te mogą być pomocne przy wyborze typu implantu u kobiet poddawanych rekonstrukcji piersi [43]. Obecnie prowadzone są badania oparte na podobnym modelu, na przykład Rejestr Anaplastycznego Chłoniaka Wielokomórkowego związanego z Implantami Piersi (*Breast Implant-associated Anaplastic Large Cell Lymphoma Registry*) sponsorowany przez Akademicką Organizację Badawczą Chłoniaków (*The Lymphoma Academic Research Organisation*). Badanie ma potrwać 13 lat i zakończyć się w 2032 roku [44].

## Podsumowanie

Przyczyny BIA-ALCL są z pewnością interesującym zagadnieniem, wymagającym dalszej uwagi i badań. Istnieje kilka hipotez dotyczących czynników etiologicznych tej choroby i obecnie nie można stwierdzić, który z nich odgrywa główną rolę w jej patogenezie. Nie należy ich jednak rozpatrywać oddzielnie, ponieważ prawdopodobnie występują jednocześnie, ostatecznie prowadząc do rozwoju BIA-ALCL. Zdecydowanie zaleca się działania mające na celu lepsze poznanie tej choroby w celu opracowania skutecznych metod zapobiegania jej rozwojowi ze względu na powszechne stosowanie implantów piersi, zwłaszcza w chirurgii onkologicznej, gdzie możliwość rekonstrukcji gruczołu sutkowego zmniejsza traumę kobiety, dla której sama diagnoza raka piersi jest dramatycznym wydarzeniem. Należy też położyć nacisk na wczesne wykrywanie choroby poprzez uświadamianie pacjentkom możliwości wystąpienia BIA-ALCL i przekonywanie ich do dokładnego i regularnego samobadania piersi, co wydaje się bardziej przydatne we wczesnym wykrywaniu choroby niż badania obrazowe.

## Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

## Piśmiennictwo

- Hedén P, Stark B. [Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma (BIA-ALCL)]. *Lakartidningen*. 2018; 115, indexed in Pubmed: 29917175.
- Miranda RN, Medeiros LJ, Ferrufino-Schmidt MC, et al. Pioneers of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma: History from Case Report to Global Recognition. *Plast Reconstr Surg*. 2019; 143(3S A Review of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma): 7S–714S, doi: 10.1097/PRS.0000000000005564, indexed in Pubmed: 30817551.
- BIA-ALCL Physician Resources [Internet]. American Society of Plastic Surgeons. <https://www.plasticsurgery.org/for-medical-professionals/health-policy/bia-alcl-physician-resources> (24.04.2020).
- Rastogi P, Deva AK, Prince HM. Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma. *Curr Hematol Malig Rep*. 2018; 13(6): 516–524, doi: 10.1007/s11899-018-0478-2, indexed in Pubmed: 30345474.
- Collett DJ, Rakhorst H, Lennox P, et al. 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, doi: 10.1097/PRS.0000000000005567, indexed in Pubmed: 30817554.
- Calobrace MB, Schwartz MR, Zeidler KR, et al. Long-Term Safety of Textured and Smooth Breast Implants. *Aesthet Surg J*. 2017; 38(1): 38–48, doi: 10.1093/asj/sjx157, indexed in Pubmed: 29040370.
- Allergan Recalls Natrelle Biocell Textured Breast Implants Due to Risk of BIA-ALCL Cancer [Internet]. US FOOD&DRUG ADMINISTRATION. <https://www.fda.gov/medical-devices/medical-device-recalls/allergan-recalls-natrelle-biocell-textured-breast-implants-due-risk-bia-alcl-cancer> (24.04.2020).
- General and Plastic Surgery Devices Panel March 25-26, 2019 Mentor Briefing Package [Internet]. US FOOD&DRUG ADMINISTRATION. <https://www.fda.gov/media/123013> (24.04.2020).
- Peters W, Young V, Jerina K. Biomaterials in Plastic Surgery: Breast Implants. Woodhead Publishing 2012: 98.
- Hamdi M. Association Between Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma (BIA-ALCL) Risk and Polyurethane Breast Implants: Clinical Evidence and European Perspective. *Aesthet Surg J*. 2019; 39(Suppl. 1): S49–S54, doi: 10.1093/asj/sjy328, indexed in Pubmed: 30715171.
- Magnusson M, Beath K, Cooter R, et al. 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): 1285–1292, doi: 10.1097/PRS.0000000000005500, indexed in Pubmed: 30789476.
- Blombery P, Thompson ER, Jones K, et al. 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–e390, doi: 10.3324/haematol.2016.146118, indexed in Pubmed: 27198716.
- O'Shea JJ, Schwartz DM, Villarino AV, et al. The JAK-STAT pathway: impact on human disease and therapeutic intervention. *Annu Rev Med*. 2015; 66: 311–328, doi: 10.1146/annurev-med-051113-024537, indexed in Pubmed: 25587654.
- Thomas SJ, Snowden JA, Zeidler MP, et al. The role of JAK/STAT signaling in the pathogenesis, prognosis and treatment of solid tumours. *Br J Cancer*. 2015; 113(3): 365–371, doi: 10.1038/bjc.2015.233, indexed in Pubmed: 26151455.
- 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–S20, doi: 10.1093/asj/sjy311, indexed in Pubmed: 30715169.
- Gristina AG. Biomaterial-centered infection: microbial adhesion versus tissue integration. *Science*. 1987; 237(4822): 1588–1595, doi: 10.1126/science.3629258, indexed in Pubmed: 3629258.
- Chagnot C, Zorgani MA, Astruc T, et al. Proteinaceous determinants of surface colonization in bacteria: bacterial adhesion and biofilm formation from a protein secretion perspective. *Front Microbiol*. 2013; 4: 303, doi: 10.3389/fmicb.2013.00303, indexed in Pubmed: 24133488.
- Habimana O, Semião A, Casey E. The role of cell-surface interactions in bacterial initial adhesion and consequent biofilm formation on nano-filtration/reverse osmosis membranes. *Journal of Membrane Science*. 2014; 454: 82–96, doi: 10.1016/j.memsci.2013.11.043.
- Rochford ETJ, Richards RG, Moriarty TF. Influence of material on the development of device-associated infections. *Clin Microbiol Infect*. 2012; 18(12): 1162–1167, doi: 10.1111/j.1469-0691.2012.04002.x, indexed in Pubmed: 22925523.
- Tieszer C, Reid G, Denstedt J. Conditioning film deposition on ureteral stents after implantation. *J Urol*. 1998; 160(3 Pt 1): 876–881, doi: 10.1097/00005392-199809010-00081, indexed in Pubmed: 9720580.
- Costerton JW, Montanaro L, Arciola CR. Biofilm in implant infections: its production and regulation. *Int J Artif Organs*. 2005; 28(11): 1062–1068, doi: 10.1177/039139880502801103, indexed in Pubmed: 16353112.
- Jacombs A, Tahir S, Hu H, et al. 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–480e, doi: 10.1097/PRS.000000000000020, indexed in Pubmed: 24675200.
- Hu H, Jacombs A, Vickery K, et al. 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): 319–329, doi: 10.1097/PRS.0000000000000886, indexed in Pubmed: 25383716.
- Hu H, Johani K, Almatroudi A, et al. Bacterial Biofilm Infection Detected in Breast Implant-Associated Anaplastic Large-Cell Lymphoma. *Plast Reconstr Surg*. 2016; 137(6): 1659–1669, doi: 10.1097/PRS.0000000000002010, indexed in Pubmed: 26890506.
- Clemens MW, DeCoster RC, Fairchild B, et al. Finding Consensus After Two Decades of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma. *Semin Plast Surg*. 2019; 33(4): 270–278, doi: 10.1055/s-0039-1696998, indexed in Pubmed: 31632211.
- Sorotos M, Longo B, Amorosi V, et al. Macrot textured Breast Implants with Defined Steps to Minimize Bacterial Contamination around the Device: Experience in 42,000 Implants. *Plast Reconstr Surg*. 2018; 142(3): 412e–413e, doi: 10.1097/PRS.0000000000004654, indexed in Pubmed: 29965912.
- Ryan MP, Adley CC. The antibiotic susceptibility of water-based bacteria *Ralstonia pickettii* and *Ralstonia insidiosa*. *J Med Microbiol*. 2013; 62(Pt 7): 1025–1031, doi: 10.1099/jmm.0.054759-0, indexed in Pubmed: 23579396.
- Wee AT, Morrey BF, Sanchez-Sotelo J. The fate of elbows with unexpected positive intraoperative cultures during revision elbow arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2013; 95(2): 109–116, doi: 10.2106/JBJS.K.00121, indexed in Pubmed: 23235940.
- Ryan MP, Adley CC. *Ralstonia* spp.: emerging global opportunistic pathogens. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014; 33(3): 291–304, doi: 10.1007/s10096-013-1975-9, indexed in Pubmed: 24057141.
- Coussens L, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature*. 2002; 420(6917): 860–867, doi: 10.1038/nature01322.
- Stefanko E, Wróbel T. Etiopatogeneza infekcyjna chłoniaków. *Hematol*. 2010(1): 288–295.
- Kadin ME, Deva A, Xu H, et al. Biomarkers Provide Clues to Early Events in the Pathogenesis of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma. *Aesthet Surg J*. 2016; 36(7): 773–781, doi: 10.1093/asj/sjw023, indexed in Pubmed: 26979456.
- Bizjak M, Selmi C, Praprotnik S, et al. Silicone implants and lymphoma: The role of inflammation. *J Autoimmun*. 2015; 65: 64–73, doi: 10.1016/j.jaut.2015.08.009, indexed in Pubmed: 26330346.
- Handel N, Gutierrez J. Long-term safety and efficacy of polyurethane foam-covered breast implants. *Aesthet Surg J*. 2006; 26(3): 265–274, doi: 10.1016/j.asj.2006.04.001, indexed in Pubmed: 19338905.
- Brody GS. The Case against Biofilm as the Primary Initiator of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma. *Plast Reconstr Surg*. 2016; 137(4): 766e–767e, doi: 10.1097/01.prs.0000480003.80422.03, indexed in Pubmed: 26809044.
- Clemens MW, Nava MB, Rocco N, et al. Understanding rare adverse sequelae of breast implants: anaplastic large-cell lymphoma, late seromas, and double capsules. *Gland Surg*. 2017; 6(2): 169–184, doi: 10.21037/gs.2016.11.03, indexed in Pubmed: 28497021.
- Kaartinen I, Sunela K, Alanko J, et al. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma - From diagnosis to treatment. *Eur J Surg Oncol*. 2017; 43(8): 1385–1392, doi: 10.1016/j.ejso.2017.05.021, indexed in Pubmed: 28625797.
- Wise LA, Palmer JR, Boggs DA, et al. Abuse victimization and risk of breast cancer in the Black Women's Health Study [corrected]. *Cancer Causes Control*. 2011; 22(4): 659–669, doi: 10.1007/s10552-011-9738-3, indexed in Pubmed: 21327459.

39. Rigby JE, Morris JA, Lavelle J, et al. Can physical trauma cause breast cancer? *Eur J Cancer Prev.* 2002; 11(3): 307–311, doi: [10.1097/00008469-200206000-00014](https://doi.org/10.1097/00008469-200206000-00014), indexed in Pubmed: [12131664](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12131664/).
40. Kuraishy A, Karin M, Grivennikov SI. Tumor promotion via injury- and death-induced inflammation. *Immunity.* 2011; 35(4): 467–477, doi: [10.1016/j.immuni.2011.09.006](https://doi.org/10.1016/j.immuni.2011.09.006), indexed in Pubmed: [22035839](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22035839/).
41. Center for Devices and Radiological Health [Internet]. U.S. Food and Drug Administration. Anaplastic large cell lymphoma (ALCL) in women with breast implants: preliminary FDA findings and analysis. <http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/Implant-sandProsthetics/BreastImplants/UCM240003> (24.04.2020).
42. Pupka D, Sawicki T, Sikora J, et al. Zakażenie miejsca operowanego – postępowanie. *Chirurgia po Dyplomie.* 2019; 02.
43. Cordeiro PG, Ghione P, Ni A, et al. Risk of breast implant associated anaplastic large cell lymphoma (BIA-ALCL) in a cohort of 3546 women prospectively followed long term after reconstruction with textured breast implants. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2020; 73(5): 841–846, doi: [10.1016/j.bjps.2019.11.064](https://doi.org/10.1016/j.bjps.2019.11.064), indexed in Pubmed: [32008941](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32008941/).
44. Breast Implant-associated Anaplastic Large Cell Lymphoma (BIA-ALCL) Registry. *ClinicalTrials.gov.* <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04220970> (24.10.2020).