

Breast Implant Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma (BI - ALCL)

נכתב על ידי:

ד"ר אופיר שיין

ד"ר יורם וולף

ד"ר רן טליסמן

ד"ר מאיר כהן

בשם:

האיגוד הישראלי לכירורגיה פלסטית ואסתטית

א פ ר י ל 2 0 1 6

המכון לאיכות
ברפואה



מחקר ועריכה: ד"ר אופיר שיין

אישור וועד איגוד: ד"ר יורם וולף - יו"ר

ד"ר רן טליסמן - מזכיר איגוד

ד"ר מאיר כהן - גזבר איגוד

תוכן העניינים

3	מטרת המסמך
4	רקע מדעי
6	הנחיות לבירור BI-ALCL
7	הנחיות לדיווח BI-ALCL
8	תהליך כתיבת מסמך העמדה
9	רשימת ספרות

מטרת המסמך

מטרת מסמך זה לייצר אחידות בין המנתחים הפלסטיים בכל הנוגע לרישום, בירור, איבחון ודיווח מקרים של BI-ALCL.

המסמך יעדכן את קהילת המנתחים הפלסטיים במידע עדכני לפי סקירת ספרות ופירסומי ה-FDA. המסמך יגדיר את המדיניות של האיגוד הישראלי לכירורגיה פלסטית ואסתטית בנושאים הבאים:

- ניסוח טופס הסכמה מדעת בניתוחי שדיים בהם מוחדרים שתלי סיליקון.

- הנחיות לבירור חשד קליני ל-BI-ALCL

- הנחיות לדיווח מקרה לאחר אבחנה של BI-ALCL

רקע מדעי

(NHL) Non Hodgkins Lymphoma של (ALCL) Anaplastic Large Cell Lymphoma הינו סוג נדיר של המערב את תאי המערכת החיסונית ומאובחן ב 1 מתוך 500,000 נשים בארצות הברית. ALCL של השדיים היא מחלה נדירה יותר וההערכות הן שמחלה זו מאובחנת ב 3 נשים לכל 100 מליון נשים בשנה.

Breast Implant Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma (BI-ALCL) תואר לראשונה בשנת 1997 באישה שעברה הגדלת שדיים עם שתלי סליין מחוספסים של חברת מקהון. קלינית הממאירות התבטאה בגוש של 2 ס"מ עם מעורבות נרחבת של הקופסית. המטופלת עברה החלפת שתלים וכריתת קופסית מלאה ובהמשך הקרנות וכמותרפיה. על פי המאמר – שנתיים לאחר המקרה המטופלת הייתה נקייה ממאירות (1).

בהמשך הופיעו עוד ועוד סדרות קטנות ותיאורי מקרה של BI-ALCL, חלקם בספרות האונקולוגית והפתולוגית. מאמר שפורסם בשנת 2008 ב-JAMA רמז על הקשר האפשרי בין שתלי הסיליקון ל-ALCL ובמרץ 2015 פורסמה ב-PRS סקירת ספרות ומקרים מקיפה שהציתה עניין מחודש בנושא. בסקירה זו נמנו 173 מקרי BI-ALCL. על אף שבמקרים רבים האינפורמציה הנוגעת לסוג השתלים לקתה בחסר, הרוב המוחלט של המקרים לגביהם היה ידוע סוג השתל התרחש בשתלים במטופלות בעלות שתלים עם מעטפת "המסת מלח". לא תוארו מקרי BI-ALCL בשתלים חלקים. כאן המקום לציין שהמחלה הופיעה בהגדלות אסתטיות וגם בשחזור שדיים עם שתלים בעלי מעטפת מחוספסת. נכון לתחילת 2016 רשומים כ 250 מקרים ברשומות ה-FDA (4-2).

לאור מיעוט המקרים בעולם קשה לקבוע חד משמעית מהי שכיחות התופעה בקרב המנותחות אך המחקרים העדכניים ביותר מצביעים על שכיחות שנעה בין 0.35 ל-11 (מחמיר ביותר) מקרים למיליון. שיעור זה גבוהה יותר מהשכיחות של אוכלוסיית הלא מנותחות לחלות בלימפומה של השד העומדת על כ 3 מקרים למאה מליון נשים.

ALCL ראשונית של השד מתאפיינת במהלך שקט (אינדולנטי) יחסית של תאי B ומופיעה בדרך כלל ברקמת השד. בשונה מכך BI-ALCL נוטה להופיע בקופסית השתל והתאים הינם תאי T. יש דמיון מורפולוגי וקליני רב בין לימפומה T עורית לבין ה-BI-ALCL. ההסתמנות הראשונית ברוב המקרים (מעל 90%) הייתה של סרומה מאוחרת (4 חודשים עד 25 שנים) עם נפח משמעותי של נוזל פריקפסולרי. הזמן מתחילת הופעת הסימפטומים לגילוי המחלה נע בין חודש לשנתיים, כשמרבית הנשים מדווחות על אי נוחות קלה בלבד, שגרמה להן לפנות לטיפול. גם במקרים בהם חלף זמן רב מהופעת הסימפטומים ועד הטיפול לא חלה עליה בהתפשטות החוץ קופסיתית של הגידול. במקרים בודדים ההסתמנות הקלינית התאפיינה בלימפאדונפטיה שהובילה לגילוי ALCL בקופסית (3 מקרים), בהתכייבות של עור השד בשדיים משוחזרים (3 מקרים) או בגוש הדבוק לקופסית (9 מקרים). בכל המקרים בהם נתגלה גוש בשד התגלה גם נוזל פריקפסולרי.

בספרות תוארו גם מקרי מוות בודדים, כתוצאה ממהלך אלים של המחלה. כאן חשוב להדגיש, שהסתמנות המוגבלת לקופסית בלבד ראויה להיקרא – מחלה לימפופורוליפריטיבית. ההגדרה ממאירות שמורה רק למקרים בהם הייתה התפשטות גרורות וכאמור מדובר במקרים בודדים (6-2,5).

המידע הקיים בידינו כיום, מצביע על נוכחותו של תהליך דלקתי (אינפלמטורי) מתמשך כגורם אפשרי להופעת הלימפומה, ככל הנראה בשל חספוס השתלים. ראייה לכך הינה העובדה שטרם הצגת השתלים המוחספסים לא תוארו לימפומות של השד ושלכל מטופלת שחלתה במחלה היה, לפחות בשלב זה או אחר, שתל מחוספס. מספר חוקרים משערים שנוכחות חיידקי ביופילם עשויה להוות את הגורם למחלה אך ככל הנראה מדובר באחד מהגורמים כחלק ממודל מולטיפקטוריאלי ולא בגורם העיקרי היות וביופילם ככל הנראה קיים על שתלי הסיליקון מראשית הופעתם בעוד ה-BI-ALCL הופיעה, כאמור, רק לאחר הופעת השתלים המוחספסים (2).

לאור המהלך השקט של המקרים המופיעים בסמיכות לקופסית, מרבית האונקולוגים ממליצים כיום על כריתה שלמה של הקופסית ומעקב קפדני בלבד. כימותרפיה והקרנות שמורות למקרים בהם ההופעה הראשונית הסתמנה כגוש, מקרים בהם אירע פיזור משני, ו/או חזרה של הגידול. יש לציין שלאור מיעוט המקרים בחרו ב-FDA לא להנחות קלינית את המטפלים ומסתפקים בהמלצה לבנות צוות מולטידיסציפלינרי שיבנה את תוכנית הטיפול. מחקרים אונקולוגיים (מוגבלים בהיקפם) מצביעים על מעל 90% שיעור רמיסיה מלאה ושיעורי הישרדות ממוצעים של כ-12 שנה במטופלות שעברו כריתת קופסית והחלפת שתלים בעקבות BI-ALCL שהייתה מוגבלת לקופסית. במקרים שהסתמנו כגוש או בהופעת פיזור משני שיעורי הרמיסיה המלאה נמוכים מעט יותר ועומדים על כ-73%. כאמור לעיל, הרוב המוחלט של מקרי ה-ALCL-BI הידועים לנו כיום היו מוגבלים לקופסית ולפיכך שייכים לקבוצה בעלת הפרוגנוזה הטובה יותר (8-4,7).

*** מאחר ומדובר בנושא רגיש בתחום בו היו מספר תביעות, יש להקדים ולהשתמש לפני הפעולה בטופס הסכמה מדעת, מעודכן, שיכלול את הקטע הבא:

"אני גם מודעת לעובדה שקיימת דליפה מיקרוסקופית של סיליקון ג'ל דרך דופן מעטפת השתל. ידוע לי שהועלו חשדות בדבר הקשר בין סיליקון ג'ל לבין התפתחות מיני סרטן שונים, ומחלות ריאומטיות או של מערכת החיסון, אך עד היום לא הוכח באופן מדעי קשר מסוג זה, למעט סיכון מוגבר במקצת, אצל נשים עם שתלי חזה, לחלות בלימפומה Non Hodgkins נדירה מסוג Anaplastic Large Cell Lymphoma (ALCL). התופעה העיקרית במקרים אלו הייתה הצטברות נוזלים מאוחרת, לעתים לאחר שנים, סביב השתלים. עליך לפנות למנתח שלך אם מתפתחים תסמינים יוצאי דופן של שתלי השדיים שבגופך." (9).

הנחיות לבירור BI-ALCL

הנחיות ה-FDA לגבי ALCL עודכנו ב-20/01/2016 ואומצו במלואן ע"י הוועדה.

לפי הנחיות אלו והמידע הרפואי הקיים במועד כתיבת נייר העמדה הנוכחי, **נחשוד במחלה רק במטופלות שסובלות מסרומה מאוחרת ועיקשת בנוכחות שתלים בשדיים**. במקרים מסוימים נחשוד גם במטופלות עם התקשות קופסית קשה או גוש בסמיכות לשתל. למען הסר ספק, אין חובה לבצע את הבירור בכל סרומה בשד אלא רק בתנאים שתוארו לעיל.

במסגרת הבירור, במידה ובסונאר נמצא נוזל פריקפסולרי יש לנקר את הנוזל ולשלחו לבדיקה ציטולוגית. כשמודגם בסונאר גוש או התעבות של הקופסית, יש לשקול התייעצות עם כירורג שד והמטו-אונקולוג בחשד ללימפומה, לפני קבלת ההחלטה לגבי הסרת השתלים ו/או כריתת ההתעבות או הגוש שנראו בבדיקות ההדמיה.

בכל מקרה של ניתוח להחלפת השתלים, עם חשד ל-ALCL, יש לדגום דגימות רקמה מייצגות של הקפסולה ולשולחן לפתולוגיה גם כן.

בחשד ל-ALCL, נוזל פריקפסולרי טרי יישלח למעבדה הפתולוגית לביצוע:

- בדיקה ציטולוגית של משטח צבוע ב-Wright Giemsa
- אימונוהיסטוכימיה למרקרים מסוג CD30 (cluster differentiation) ו-ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase).

כמעט כל מקרי ה-BI-ALCL שנבדקו היו חיוביים ל-CD30 ושיליים ל-ALK.

יש להקפיד על טריות הנוזל שנשאב – דגימת נוזל שנלקחה בקהילה ניתן לשמר כשעתיים בטמפרטורה של ארבע מעלות צלזיוס עד תחילת העיבוד במעבדה. השהייה ארוכה יותר תדרדר משמעותית את רגישות הבדיקה.

לאחר אבחנת ה-ALCL יש לשלוח את המטופלת להמטו-אונקולוגיה ול-CT או PET - CT כלל גופי לצורך Staging⁽¹⁰⁻¹¹⁾.

הנחיות לדיווח BI-ALCL

בכל מקרה שאובחן BI-ALCL יש לדווח לגורמים הבאים:

1. יו"ר האיגוד הישראלי לכירורגיה פלסטית ואסתטית, אשר ימנה נציג מטעם האיגוד למעקב אחר מקרי BI-ALCL.

2. מוסדות ה FDA באמצעות MedWatch Online Voluntary Reporting Form, בלינק:

https://www.accessdata.fda.gov/scripts/medwatch/index.cfm?action=reporting_home

3. ארגון The Plastic Surgery Foundation באמצעות PROFILE: Investigating Breast Implant Associated ALCL, בלינק:

<http://www.thepsf.org/research/clinical-impact/profile-investigating-breast-implant-associated-alcl.htm>

תהליך כתיבת מסמך העמדה

מחקר ועריכה – דר' אופיר שיין, מומחה לכירורגיה פלסטית.

יועצים - ד"ר צחי נוימן, פתולוג

ד"ר נמרוד פרבר, מנתח פלסטי

ד"ר מירב קדמי, המטואונקולוגית

ד"ר דב קליין, מנתח פלסטי

ד"ר יובל קליין, מנתח פלסטי

המסמך עבר שני סבבי הערות במהלך החודשים פברואר – מרץ 2016:

בקרב חברי האיגוד הישראלי לכירורגיה פלסטית.

ועל ידי פרופ' ראובן צימליכמן, יו"ר המכון לאיכות ברפואה, הר"י

אישור הנוסח הסופי ניתן על ידי וועד האיגוד הישראלי לכירורגיה פלסטית.

1. Keech JA Jr, Creech BJ. Anaplastic T-cell lymphoma in proximity to a saline-filled breast implant. *Plast Reconstr Surg*. 1997;100:554–555
2. Brody GS, Deapen D, Taylor CR, et al. Anaplastic large cell lymphoma occurring in women with breast implants: Analysis of 173 cases. *Plast Reconstr Surg*. 2015;135:695–705
3. De Jong D, Vasmel WL, de Boer JP, et al. Anaplastic large-cell lymphoma in women with breast implants. *JAMA*. 2008 Nov 5;300(17):2030–5.
4. <http://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/ImplantsandProsthetics/BreastImplants/ucm239995.htm>
5. Bodin, Frédéric; Sinna, Raphaël. Anaplastic Large Cell Lymphoma Occurring in Women with Breast Implants: Analysis of 173 Cases. *Plastic & Reconstructive Surgery*. 136(4):555e–556e, October 2015.
6. Altekruse SF, Kosary CL, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2007. 2010 Bethesda, Md National Cancer Institute Available at: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2007/. Accessed January 27, 2015
7. Chott A, Vonderheid EC, Olbricht S, et al. The dominant T cell clone is present in multiple regressing skin lesions and associated T cell lymphomas of patients with lymphomatoid papulosis. *J Invest Dermatol*. 1996;106:696–700
8. Miranda RN, Aladily TN, Prince HM, et al. Breast implant-associated anaplastic large-cell lymphoma: long-term follow-up of 60 patients. *J Clin Oncol*. 2014 Jan 10;32(2):114–20.
9. Clemens MW, Miranda RN, Butler CE. Breast Implant Informed Consent Should Include the Risk of Anaplastic Large Cell Lymphoma. *Plast Reconstr Surg*. 2016 Apr;137(4):1117–22.
10. Xu J, Wei S. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma: review of a distinct clinicopathologic entity. *Arch Pathol Lab Med*. 2014 Jun;138(6):842–6.
11. Santanelli di Pompeo, Fabio; Laporta, Rosaria; Sorotos, Michail; et al. Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma: Proposal for a Monitoring Protocol. *Plastic & Reconstructive Surgery*. 136(2):144e–151e, August 2015.
12. PROFILE Registry – <http://www.thepsf.org/research/clinical-impact/profile-investigating-breast-implant-associated-alcl.htm>

האיגוד הישראלי
לכירורגיה פלסטית ואסתטית
The Israel Society
of Plastic & Aesthetic Surgery



המכון לאיכות
ברפואה



ההסתדרות הרפואית בישראל
המכון לאיכות ברפואה