

## لنفوم T cell، عارضه دیررس مرتبط با پروتز Textured پستان، مقاله مروری

دکتر رضا حسامی\*، دکتر فرهاد حافظی\*\*

### چکیده

BIA-ALCL یک لنفوم نادر T cell پستان که از سال 1997 توصیف شد، می‌باشد. همراهی این نوع لنفوم پستان با پروتز (ایمپلنت) پستان اثبات شده و تقریباً اکثر موارد بیماری در پروتزهای Textured مشاهده شده است. بعد از گزارش FDA در مورد این بیماری در سال 2011، سازمان‌ها و نهادهای دولتی و بین‌المللی در مورد انسداد، روش‌های تشخیص و درمان آن تحقیق کرده‌اند. در حال حاضر حدود 500 BIA-ALCL در دنیا گزارش شده است. اغلب موارد بیماری به دنبال ایجاد سرومای تأخیری (بعد از یک سال) در اطراف پروتز پستان (به صورت شایعتر) و یا ایجاد توده پستان (بصورت نادرتر) ایجاد می‌گردد. در صورت شک به BIA-ALCL ابتدا تصویربرداری‌هایی مانند PET، سی تی اسکن یا سونوگرافی انجام می‌گردد و سپس آسپیراسیون با سوزن یا نمونه‌برداری از کپسول انجام می‌گردد و جهت بررسی پاتولوژی ارزیابی می‌شود. در صورت اثبات تشخیص کپسولوتومی کامل و برداشتن پروتز پستان در این بیماران اندیکاسیون دارد.

واژه‌های کلیدی: پروتز Textured، لنفوم پستان، عارضه دیررس

### زمینه و هدف

BIA-ALCL برای پزشکان و افراد عادی منتشر کرد.<sup>2</sup> بعد از انتشار هشدارهای FDA در سال 2011 بود که انجمن‌های پزشکی و سازمان‌های دولتی، توجه خاصی به این بیماری داشتند و گزارش‌های متعددی از این بیماران منتشر شد و گایدلاین پیشنهادی آن نیز در برخی از کشورها انتشار یافت (جداول 1 و 2).<sup>3-6</sup> دو دهه گذشته، از گزارش موردی لنفوم T cell در اطراف پستان به تشخیص و درک کنونی از BIA-ALCL رسیده‌ایم.<sup>7</sup>

BIA-ALCL یک لنفوم نادر T cell می‌باشد که به دنبال جایگذاری پروتز (ایمپلنت) پستان که جهت اندیکاسیون‌های زیبایی یا ترمیمی بکار می‌رود، ایجاد می‌گردد.

از اولین توصیف این بیماری در سال 1997 توسط Keech و Creech<sup>1</sup> تا سال 2011 که اولین توصیه‌های FDA در مورد آن انتشار یافت، گزارش‌های موردی متعددی در مورد آن منتشر شد. FDA در سال‌های 2011 و 2016 توصیه‌هایی را در مورد

\* نویسنده پاسخگو: دکتر رضا حسامی

تلفن: 88884275

E-mail: drhessami@gmail.com

\* جراح ترمیمی و پلاستیک، دانشگاه علوم پزشکی ایران، مرکز تحقیقات سوختگی، بیمارستان حضرت فاطمه (س)

\*\* استاد گروه جراحی ترمیمی و پلاستیک، دانشگاه علوم پزشکی ایران، مرکز تحقیقات سوختگی، بیمارستان حضرت فاطمه (س)

تاریخ وصول: 1397/06/26

تاریخ پذیرش: 1397/11/01

### جدول 1 - گزارش‌های BIA-ALCL توسط سازمان‌ها و نهادهای ملی

2011 و 2016	انتشار توصیه‌هایی برای BIA-ALCL توسط FDA، گزارش 414 مورد
2016	آنالیز 46 بیمار با BIA-ALCL اثبات شده در استرالیا توسط TGA (شامل 3 مورد مرگ) تا سپتامبر 2016، 10 مورد اضافه شد، شامل 3 مورد مورتالیتی
2016	سازمان بهداشت جهانی BIA-ALCL را به عنوان نوع بخصوصی از ALCL معرفی کرد
2018	گزارش 22 مورد BIA-ALCL توسط وزارت بهداشت ایتالیا
2017	گزارش 23 مورد BIA-ALCL در انگلستان بین سال‌های 2012 تا 2016
2008	ارزیابی BIA-ALCL در هلند سال 1990 تا 2006، با 11 بیمار، تخمین انسدانس

### جدول 2 - توصیه‌ها بر اساس گایدلاین NCCN

1	توضیحات لازم را به بیماران در مورد انواع پروتزها، مزایا، معایب و خطرات آنها بدهید. اغلب موارد اثبات شده BIA-ALCL در خانم‌های با پروتز Textured مشاهده شده است.
2	احتمال BIA-ALCL را در بیماران با سرومای تأخیری اطراف پستان که پایدار باقیمانده است، در نظر داشته باشید. در برخی از موارد، بیماران با Capsular Contracture یا توده اطراف پروتز پستان تظاهر پیدا می‌کنند. اگر شما بیمار مشکوک به BIA-ALCL دارید، وی را به تومور یورد با حضور چند متخصص ارجاع کنید.
3	در صورتیکه درخواست آزمایش برای شک به BIA-ALCL می‌دهید، بایستی از سرومای اطراف پروتز و قسمت‌های مشکوک پروتز نمونه برای تشخیص BIA-ALCL ارسال کنید. بررسی پاتولوژی شامل رنگ آمیزی با Wright Giemsa و IHC برای سی دی های گوناگون (مانند CD30) و مارکر [Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)] باشد.
4	برای درمان بیماران در هر بیمار بصورت جداگانه تصمیم بگیرید و با متخصص‌های مربوطه جهت روش درمان هماهنگ باشید.



تصویر 1- پروتز پستان Textured (سمت راست) و Smooth (سمت چپ)

در ایران متأسفانه نه تنها انجمن‌های پزشکی و مراکز دولتی حساسیتی به این بیماری ندارند، بلکه حتی گزارش موردی نیز از این بیماران منتشر نشده است. با وجود آنکه در هشدارهای FDA به وضوح به نقش پروتزهای Texture در ایجاد BIA-ALCL نسبت به پروتزهای پستان Smooth (تصویر 1) اشاره شده است، در ایران تفاوت‌های این دو نوع پروتز به بیماران توضیح داده نمی‌شود.

کلیاتی در مورد لنفوم

لنفوم یک سرطان سیستم ایمنی است که از سلول‌های لنفوسیت ایجاد می‌شود.<sup>12</sup> لنفوم بطور کلی شامل لنفوم هوجکین، لنفوم نان - هوجکین (NHL) و انواعی از اختلالات لنفوپرولیفراتیو می‌باشد. در سال 1985 Stein و همکارانش ALCL را به عنوان نوع بخصوصی از NHL که پروتئین سطح سلولی CD30 را بیان می‌کند، توصیف کردند.<sup>13</sup>

ساب تایپ‌های کلینیکوپاتولوژیک ALCL شامل طیفی از بیماری‌هاست. ALCL می‌تواند سیستمیک (ALK مثبت یا منفی) یا اولیه پوستی (ALCL-PC) (با سوری 5 ساله بیش از 90-95 درصد و متاستاز 5 درصد) باشد.<sup>14</sup>

علاوه بر سه نوع ALCL فوق، اخیراً سازمان بهداشت جهانی در تقسیم‌بندی فوق، ALCL مرتبط با پروتز پستان را وارد کرده است.

مفهوم جدیدی به نام BIA-ALCL از لنفوم اولیه پستان (PBL) که یک بیماری پارانئوپلاستیک است، بکلی متفاوت می‌باشد.

PBL اغلب لنفوم B cell است (65-90%)،<sup>15-16</sup> در صورتی که BIA-ALCL لنفوم خالص T cell که از ترشحات اطراف پروتز یا اسکار کپسول اطراف پروتز پستان منشاء می‌گیرد، می‌باشد.<sup>17-18</sup> تمام موارد BIA-ALCL اثبات شده ALK منفی و با بیان پروتئین سطحی سلولی CD30 (CD30+) بوده‌اند.

در اغلب موارد، BIA-ALCL هنگام جراحی مجدد پروتز پستان برای سرومای پایدار و تأخیری (بیش از 1 سال) که همراه با سمپتوم‌های درد، lump‌های پستان، تورم، یا غیرقرینگی پستان بوده‌اند، تشخیص داده شده‌اند. با اینکه استفاده از پروتز پستان برای بازسازی پستان تقریباً نصف موارد بکاربردن پروتز برای اصلاح حجم پستان در جراحی زیبایی می‌باشد، تعداد موارد گزارش شده BIA-ALCL در جایگذاری پروتز اولیه و بازسازی پستان تقریباً برابر می‌باشد.

BIA-ALCL اغلب موارد با درمان‌های غیرتهاجمی مانند برداشتن پروتز و کپسول آن بطور کامل بدون درمان سیستمیک بهبودی کامل می‌یابند، ولیکن موارد استثناء مهاجم، پیشرفته بیماری و یا حتی مرگ نیز گزارش شده است.<sup>19</sup> هیچ فاکتور خطری برای BIA-ALCL بطور واضح شناسایی نشده است، با اینکه از لحاظ تیوری وجود بیوفیلیم ساب کلینیکال، پاسخ به پارتيكل‌های پروتز Textured، نتیجه Capsular Contracture یا تروما تکرار شونده به کپسول (مانند در کپسولوتومی بسته)، استعداد ژنتیکی، اتیولوژی اتوایمیون به عنوان ریسک فاکتور مطرح شده‌اند، با مطالعات اپیدمیولوژیک رسمی هنوز اثبات نشده‌اند.<sup>20</sup>

مطالعات اخیر مطرح کننده مکانیسم پاتوژنیک احتمالی در تحریک مزمن T cell با آنتی ژن‌های لوکال می‌باشد که موجب لنفوم می‌شوند.<sup>21</sup> پژوهش‌های بیشتر برای شناسایی ریسک فاکتورها، جمعیت‌های مستعد، غربالگری بهینه و روش‌های نظارت لازم می‌باشد.

### اپیدمیولوژی

از سال 1997 که اولین مورد BIA-ALCL گزارش شد، به تدریج میزان گزارش این بیماری افزایش پیدا کرد.<sup>22-23</sup> افزایش میزان گزارش بیماری به علت همکاری سازمان‌های دولتی و آموزش وسیع‌تر پزشکان بوده است. بدست آوردن اطلاعات قابل اعتماد اپیدمیولوژیک از شیوع و بروز بیماری، با توجه به وجود بیش از 11 میلیون مورد خانم با پروتز پستان در سرتاسر جهان، به سختی امکان‌پذیر است.<sup>24</sup> بانک اطلاعاتی FDA تا 30 سپتامبر 2017 حدود 414 مورد ALCL را در خانم‌های با پروتز پستان دریافت کرده است.<sup>25</sup> این گزارش شامل 9 مورد مرگ مرتبط با این بیماری بوده است. de Jong و همکارانش مطالعه مورد شاهدهی از بانک اطلاعاتی سرتاسری پاتولوژی هلند گزارش کرده‌اند.<sup>26</sup> بانک اطلاعاتی پاتولوژی شامل تمام 9 میلیون زن هلندی بود. براساس این اطلاعات، انسدادنس 0/1 - 0/3 در 100000 مورد BIA-ALCL در خانم‌های با پروتز در سال بود. تعدادی از مطالعات قبلی نتوانسته بودند ارتباط بین اگمنت پستان با ریسک لنفوم را به علت محدودیت تعداد بیماران یا میزان ناکافی زمان فالوآپ نشان بدهند.<sup>27-29</sup>

بانک اطلاعاتی FDA تا سپتامبر 2017، 414 مورد گزارش BIA-ALCL را در بیماران با پروتز پستان دریافت کرده است.<sup>25</sup> از 414 مورد گزارش شده، 272 مورد اطلاعات

(75% / 84%)، برای سی تی اسکن (83% / 55%)، برای MRI (33% / 82%) و برای PET (38% / 83%) بود. همچنین Sensitivity / Specificity برای شناسایی توده BIA-ALCL، برای سونوگرافی (100% / 46%)، برای سی تی اسکن (100% / 50%)، برای MRI (33% / 82%) و برای PET (88% / 64%) بود. حساسیت ماموگرافی برای تشخیص افیوژن و توده BIA-ALCL کم بود.<sup>35</sup>

در هر بیمار مشکوک، افیوژن‌های اطراف پروتز بایستی جهت بررسی سیتولوژی با تأکید به بررسی تشخیصی BIA-ALCL ارسال گردد. در بررسی پاتولوژیک ممکن است سلول‌ها به تنهایی، تجمع دستجات سلولی، یا Coherent Sheets دیده شود. تشخیص با رنگ آمیزی H&E ممکن است دشوار باشد ولیکن با بررسی IHC، بیان CD30 بر روی ممبران سلول‌ها به صورت Strong & Uniform مشاهده می‌شود.

دیگر آنتی ژن‌های سطح سلول که بطور شایعتر دیده می‌شوند، عبارتند از، CD4 (80 – 84%)، CD43 (80 – 88%)، CD3 (30 – 46%)، CD45 (36%)، CD2 (30%) and CD65. سونوگرافی ممکن است به تشخیص وسعت سروما و توده‌های احتمالی کپسول کمک کند. معاینه بالینی بایستی شامل بررسی عقده‌های لنفاوی زیر بغل هم باشد. افیوژن اطراف کپسول بین 20 تا 1000 سی سی و معمولاً غلیظ است. کپسول اطراف پروتز ممکن است ضخیم و فیبروتیک، یا در ظاهر طبیعی باشد.

### تشخیص‌های افتراقی BIA-ALCL و عوارض پروتز پستان

جراحان بایستی با عوارض زودرس و دیررس پروتز پستان و طریقه‌های افتراق آنها آشنا باشند. هماتوم (با علائم و نشانه‌های تورم دردناک پستان همراه با حساسیت در حرکات اندام فوقانی و حساسیت در لمس پستان)، عفونت، تغییرات حس نیپل (با هیپرآستزی یا هیپوستزی نیپل) اغلب در روزهای اولیه بعد از عمل رخ می‌دهند. پاره شدن پروتز و کاهش حجم آن در هر زمانی ممکن است رخ دهد ولیکن در پروتزهای نسل پنجم سیلیکونی به علت Cohesive بالای آنها اغلب رخ نمی‌دهد.<sup>40-36</sup> Capsular Contracture با انسداد 15-30 درصد در حال حاضر شایعترین عارضه پروتز پستان می‌باشد که با ایجاد کپسول قابل لمس و یا قابل رویت اطراف پستان تظاهر پیدا می‌کند که همراه با

در مورد نوع پروتز وجود دارد، 242 مورد پروتز Texture بوده است و 30 مورد پروتز Smooth بوده است. در 234 مورد محتوی سیلیکون و در 179 مورد پروتز محتوی سالیین بوده است و در یک مورد هم محتویات پروتز مشخص نشده است. با این حال، بنظر FDA این اطلاعات می‌تواند دو برابر، تأیید نشده یا غیر قابل اعتماد باشد و با اطلاعات بعدی که از بیماران جمع می‌گردد، تغییر کند. در بررسی‌های 40 شرکت تولید کننده پروتز پستان در سرتاسر دنیا، 464 مورد گزارش BIA-ALCL به مقامات دولتی در کشورهای گوناگون شده است.

در مطالعاتی که اخیراً انجام شده است، تخمین زده می‌شود که BIA-ALCL در یک به 3817 تا 30000 مورد در پروتزهای Texture دیده می‌شود.<sup>30-3</sup> در سال 2016، Goods Administration Australian Therapeutic ریسک بيملری BIA-ALCL را 1 به 1000 تا 1 به 10000 خانم با پروتزهای Texture با توجه به 56 مورد گزارش کشوری تخمین زد که شامل گزارش ریسک اختصاصی برای Allergan Biocell 1 به 3705، Silimed Polyurethane 1 به 3894، Mentor Siltex 1 به 60631 بود.<sup>31</sup> تفاوت ریسک ایجاد بیماری بین استرالیا و آمریکا ممکن است مربوط به موقعیت جغرافیایی یا گزارش پزشک باشد و نیاز به مطالعات بعدی دارد.

### تشخیص BIA-ALCL

تشخیص و درمان BIA-ALCL براساس گایدلاین استاندارد شده NCCN است. تشخیص BIA-ALCL ممکن است به علت نادر بودن آن در اغلب مراکز جراحی سخت باشد. دوسوم بیماران BIA-ALCL با افیوژن (سروما) بدخیم همراه با کپسول فیبروز در اطراف یک پروتز پستان با متوسط 9 سال فاصله زمانی از قرار دادن پروتز تظاهر پیدا می‌کنند. هر سرومایی که بعد از 1 سال از جایگذاری پروتز پستان که قابل توجهی با تروما یا عفونت نباشد، بایستی برای BIA-ALCL مشکوک در نظر گرفته شود.<sup>32</sup> یک سوم بیماران با توده تظاهر پیدا می‌کنند که بیماری در این افراد می‌تواند از لحاظ بالینی مهاجم‌تر باشد.<sup>33</sup> به نظر می‌رسد که افیوژن بدخیم و توده، دو مرحله از یک بیماری باشند تا دو تظاهر از بیماری BIA-ALCL.<sup>34</sup> Adrana و همکارانش مطالعات تصویربرداری را در 44 مورد BIA-ALCL مرور کردند و Sensitivity/Specificity برای سونوگرافی

برداشتن پروتز سمت مقابل را بطور همزمان انجام بدهند<sup>33</sup> ولیکن در حال حاضر توصیه‌ای برای ماستکتومی رادیکال، بیوپسی از غدد لنفاوی پیشاهنگ یا دیسکسون وسیع زیربغل وجود ندارد.<sup>3</sup>

در بیمارانی که امکان اکسیزیون کامل وجود ندارد یا بیماری منتشر مشاهده می‌گردد، اطلاعات محدودی برای روش‌های درمانی پیشنهاد شده است. بیماران با بیماری لوکال باقیمانده، مارژین مثبت‌ها، بیماری غیرقابل برداشتن با انوازیون به قفسه سینه، ممکن است از رادیوتراپی سود ببرند. در بیماران با بیماری پیشرفته با درگیری عقده‌های لنفاوی نیاز به درمان سیستمیک می‌باشد.<sup>3</sup>

از آنجایی که BIA-ALCL بطور کلی در بیماران با سمپتوم‌های تأخیری مانند درد، lumpها، تورم، یا غیرقرینگی پستان رخ می‌دهد، برداشتن پروفیلاکتیک پروتز در بیماران بدون هرگونه علائم و نشانه توصیه نمی‌شود.<sup>25</sup>

### نتیجه‌گیری

همانگونه که تشخیص به موقع و درمان مناسب BIA-ALCL در بیماران مشکوک، می‌تواند سیر بالینی متفاوتی را در بیماران فوق رقم بزند، با توجه به اینکه BIA-ALCL در بیماران با پروتز Smooth به ندرت دیده می‌شود، می‌توان با انتخاب درست نوع پروتز از افزایش تعداد بیماران فوق اجتناب کرد. با توجه به اینکه در توصیه‌های FDA و گایدلاین NCCN و در تقریباً تمامی مطالعات بزرگ ذکر شده است که اکثر موارد بیماری BIA-ALCL در بیماران با پروتز Texture پستان دیده می‌شود، باید در استفاده از پروتزهای فوق تجدید نظر کرد.

دکتر رضا حسامی - لنفوم T cell، عارضه دیررس مرتبط با پروتز ...

تغییر شکل، تغییر محل و تغییر قوام پستان در معاینه می‌باشد.<sup>39-43</sup>

با توجه به اینکه در پروتزهای Texture نسبت به پروتزهای Smooth این عارضه کمتر دیده شده بود، تا چند سال قبل تمایل اکثر جراحان پلاستیک به استفاده از پروتزهای Texture بود، ولیکن با آگاهی‌های ما از BIA-ALCL و به علت اینکه این لنفوم پستان در پروتزهای Smooth بسیار کمتر از پروتزهای Texture مشاهده می‌گردد، در حال حاضر توصیه به استفاده از پروتزهای Smooth می‌شود. برای کاهش احتمال Capsular Contracture در پروتزهای Smooth، می‌توان از ایجاد پاکت پروتز بزرگتر و ورزش‌های مخصوص بعد از جراحی استفاده کرد.

با وجود آنکه علت شایع افیوژن اطراف پروتز ایدیوپاتیک می‌باشد، ولیکن بسیار مهم است که در تمام بیماران با افیوژن اطراف پروتز پستان که بعد از یک سال از جایگذاری پروتز ایجاد شده‌اند، BIA-ALCL با آسپیراسیون افیوژن رد شود.

### درمان BIA-ALCL

بهترین درمان در این بیماران شامل برداشتن لنفوم، پروتز و بافت فیبروز اطراف آن می‌باشد. اگر بیماری محدود به کپسول باشد، در اغلب موارد با جراحی به تنهایی درمان می‌گردد. هدف از جراحی برداشتن پروتز با کپسولکتومی کامل و برداشتن توده‌های احتمالی کپسول و بیوپسی اکسیزیونال عقده‌های لنفاوی مشکوک است. در 4/6 درصد موارد بطور اتفاقی در سمت مقابل ممکن است، بطور همزمان لنفوم گزارش گردد و به همین دلیل جراحان ممکن است

## **Abstract**

# **Breast Implant Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma, (BIA-ALCL) Review Article**

*Hessami R. MD<sup>\*</sup>, Hafezi F. MD<sup>\*\*</sup>*

(Received: 17 Sep 2018      Accepted: 21 Jan 2019)

BI-ALCL is an uncommon T-cell lymphoma. In 2011 FDA suggested that breast implants are possibly associated with development of BI-ALCL, since then more cases of BI-ALCL were reported. It is estimated that to this date more than 500 cases have been diagnosed as BI-ALCL around the world. In most of these cases implant surface was textured rather than smooth. Both silicone and saline filled implants have been reported to develop this problem.

BIA-ALCL has two different presentations. Two-thirds of the cases present as periprosthetic fluid collection one year or later after implant insertion, and the remaining one-third as a capsular mass around breast implant.

These presentations seem to be different stages of one disease. Although the best imaging-based screening is not identified, sonography, PET and CT are appropriate methods. Mammography has low sensitivity for screening of BI-ALCL. Every suspicious case should be confirmed with fine-needle aspiration and pathological examination for IHC (CD30) with insistence to rule out BI-ALCL before surgery. Operative treatment of confirmed cases should include removal of bilateral implants, total capsulectomy, and complete excision of any suspicious lymph node. The role of adjuvant treatments is under investigation.

Although BIA-ALCL is rare lymphoma of breast, early diagnosis and appropriate treatment is necessary in the patients. Death has been reported in 9 patients in the U.S.

***Key Words: Textured Implant, Delayed Complication, Breast Lymphoma***

\* *Plastic and Reconstructive Surgeon, Iran University of Medical Sciences, Burn Research Center, Fatima Hospital, Tehran, Iran*

\*\* *Professor of Plastic and Reconstructive Surgery, Iran University of Medical Sciences, Burn Research Center, Fatima Hospital, Tehran, Iran*

## References

1. Keech JA, Creech BJ. Anaplastic T-cell lymphoma in proximity to a saline-filled breast implant. *Plast Reconstr Surg.* 1997; 100(2): 554-555.
2. Anaplastic large cell lymphoma (ALCL) in women with breast implants: preliminary FDA findings and analyses. U.S. Food and Drug Administration, 2011. [Online] Available from: [www.fda.gov](http://www.fda.gov).
3. Clemens MW, Horwitz SM. NCCN Consensus Guidelines for the Diagnosis and Management of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma. *Aesthet Surg J.* 2017; 37(3): 285-289.
4. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Report of the Advisory Group to Recommend Priorities for IARC Monographs during 2015–2019, April 18, 2014. [Online] Available from: <http://monographs.iarc.fr>.
5. Treatment for health professionals. US National Cancer Institute. [Online] Available from: <http://www.cancer.gov>.
6. Institut National du Cancer. Agence Nationale de Sécurité du Médicament. Breast implant associated anaplastic large cell lymphoma: expert opinion, February 1, 2015.
7. Clemens MW, Miranda RN. Coming of age, breast implant – associated anaplastic large cell lymphoma after 18 years of investigation. *Clin Plast, Surg.* 2015; 42(4).
8. Australian Therapeutic Goods Administration. Breast implants: Update on TGA monitoring of anaplastic large cell lymphoma. <https://www.tga.gov.au/alert/breast-implants-update-tgamonitoring-anaplastic-large-cell-lymphoma>.
9. 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.
10. Johnson L, O'Donoghue JM, McLean N, et al. Breast implant associated anaplastic large cell lymphoma: The UK experience. Recommendations on its management and implications for informed consent. *Eur J Surg Oncol.* 2017 Aug; 43(8): 1393-1401.
11. De Jong D, Vasmel WL, de Boer JP, et al. Anaplastic large-cell lymphoma in women with breast implants. *JAMA.* 2008; 300: 2030-2035.
12. General information about adult non-hodgkin lymphoma. National Cancer Institute, 2014. [Online] Available from: <https://www.cancer.gov/types/lymphoma/patient/adult-nhl-treatment-pdq>.
13. Stein H, Mason DY, Gerdes J, et al. The expression of the Hodgkin's disease associated antigen Ki-1 in reactive and neoplastic lymphoid tissue: evidence that Reed-Sternberg cells and histiocytic malignancies are derived from activated lymphoid cells. *Blood.* 1985; 66: 848-858.
14. Jacobsen E. Anaplastic large-cell lymphoma, T-/null-cell type. *Oncologist.* 2006; 11: 831-840.
15. Cao YB1, Wang SS, Huang HQ. Primary breast lymphoma—a report of 27 cases with literature review. *Ai Zheng.* 2007; 26(1): 84-89.
16. Gholam D1, Bibeau F, El Weshi A. Primary breast lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2003; 44(7): 1173-1178.
17. Kim B, Roth C, Chung KC, et al. Anaplastic large cell lymphoma and breast implants: a systematic review. *Plast Reconstr Surg.* 2011; 127: 2141-2150.
18. Clemens MW, Miranda RN. Commentary on: lymphomas associated with breast implants: a review of the literature. *Aesthet Surg J.* 2015; 35(5): 545-547.
19. Kim B, Roth C, Young VL, et al. Anaplastic large cell lymphoma and breast implants: results from a structured expert consultation process. *Plast Reconstr Surg.* 2011; 128: 629-639. The authors conducted.
20. Yoshida SH, Swan S, Teuber SS, Gershwin ME. Silicone breast implants: immunotoxic and epidemiologic issues. *Life Sci.* 1995; 56(16): 1299-1310.
21. Ferreri AJM, Govi S, Pileri SA, Savage KJ. Anaplastic large cell lymphoma, ALK-negative. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2013; 85(2): 206-215.
22. Gaudet G, Friedberg JW, Weng A, et al. Breast lymphoma associated with breast implants: two case-reports and a review of the literature. *Leuk Lymphoma.* 2002; 43: 115-119.
23. Hart AM, Lechowicz MJ, Peters KK, et al. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma: report of 2 cases and review of the literature. *Aesthet Surg J.* 2014; 34(6): 884-894.
24. Lipworth L, Tarone RE, McLaughlin JK. Breast implants and lymphoma risk: a review of the epidemiologic evidence through 2008. *Plast Reconstr Surg.* 2009; 123: 790-793.
25. <http://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/ImplantsandProsthetics/BreastImplants/ucm481899.htm>.
26. de Jong D, Vasmel WL, de Boer JP, et al. Anaplastic large-cell lymphoma in women with breast implants. *JAMA.* 2008; 300: 2030-2035.
27. Largent J, Oefelein M, Kaplan HM, et al. Risk of lymphoma in women with breast implants: analysis of clinical studies. *Eur J Cancer Prev.* 2012; 21: 274-280.
28. Brinton LA. The relationship of silicone breast implants and cancer at other sites. *Plast Reconstr Surg.* 2007; 120(7 suppl 1): 94S-102S.
29. Lipworth L, Tarone RE, McLaughlin JK. Breast implants and lymphoma risk: a review of the epidemiologic evidence through 2008. *Plast Reconstr Surg.* 2009; 123(3): 790-793.
30. Loch-Wilkinson A, Beath KJ, Knight RJW. Et al. 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 Oct; 140(4): 645-654.
31. Australian Therapeutic Goods Administration. Breast implants: Update on TGA monitoring of anaplastic large cell lymphoma. <https://www.tga.gov.au/alert/breast-implants-update-tgamonitoring-anaplastic-large-cell-lymphoma>.
  32. Zakhary JM, Hamidian Jahromi A, Chaudhery S, Kim M. Anaplastic large cell lymphoma in the setting of textured breast implant: a call for patients and physicians education. *J la State Med Soc.* 2013; 165: 26-29.
  33. Clemens MW, Medeiros LJ, Butler CE, et al. Complete surgical excision is essential for patients with breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2015: 160-168.
  34. Nava MB, Adams WP Jr, Botti G, MBN 2016 Aesthetic Breast Meeting BIA-ALCL Consensus Conference Report. *Plast Reconstr Surg.* 2018 Jan; 141(1): 40-48.
  35. Beatriz EA, Miranda RN, Rauch GM, et al. 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.
  36. Bengtson BP, Van Natta BW, Murphy DK, et al. Style 410 highly cohesive silicone breast implant core study results at 3 years. *Plast Reconstr Surg.* 2007; 120: 40S-48S.
  37. Hammond DC, Migliori MM, Caplin DA, et al. Mentor Contour Profile Gel implants: clinical outcomes at 6 years. *Plast Reconstr Surg.* 2012; 129: 1381-1391.
  38. Maxwell GP, Van Natta BW, Murphy DK, et al. Natrelle style 410 form-stable silicone breast implants: core study results at 6 years. *Aesthet Surg J.* 2012; 32: 709-717.
  39. Spears S, Murphy D, Slicton A. Inamed silicone breast implant core study results at 6 years. *Plast Reconstr Surg.* 2007; 120: 8S-16S.
  40. Cunningham B. The Mentor Core Study on silicone MemoryGel breast implants. *Plast Reconstr Surg.* 2007; 120: 19S-29S.
  41. Wong C, Samuel M, Tan B, et al. Capsular contracture in subglandular breast augmentation with textured versus smooth breast implants: a systematic review. *Plast Reconstr Surg.* 2006; 118: 1224-1236.
  42. Pollock H. Breast capsular contracture: a retrospective study of textured versus smooth silicone implants. *Plast Reconstr Surg.* 1993; 91: 123-130.
  43. Henriksen T, Holmich L, Fryzek J, et al. Incidence and severity of short term complications after breast augmentation: results from a nationwide breast implant registry. *Ann Plast Surg.* 2005; 54: 343-350.