

Übersetzung Scheer:

Das Brustimplantat-assoziierte anaplastische großzellige Lymphom (BIA-ALCL) ist eine seltene Unterform des Non-Hodgkin-Lymphoms. Im Jahr 2016 hat die Weltgesundheitsorganisation (WHO) spezifische Diagnosekriterien für diese seltene Erkrankung definiert.

BIA-ALCL ist kein Krebs des Brustgewebes und die Prognose der Erkrankung ist im Allgemeinen günstig. Die genaue Zahl der Fälle ist aufgrund erheblicher Einschränkungen in der weltweiten Berichterstattung nach wie vor schwer zu bestimmen. Darüber hinaus ist es aufgrund fehlender weltweiter Daten zum Verkauf von Brustimplantaten schwierig, diese Zahl in einen Kontext zu setzen. Es wird geschätzt, dass weltweit 5 bis 10 Millionen Frauen Brustimplantate erhalten haben, wobei einige Schätzungen bis zu 35 Millionen gehen.² Die US-amerikanische Food and Drug Administration erhielt bis September 2018 insgesamt 660 Berichte über BIA-ALCL-bezogene Medizinprodukte (MDRs). Nach Eliminierung der Duplikate wurden insgesamt 457 eindeutige MDRs für BIA-ALCL identifiziert. Die FDA räumt ein, dass das MDR-System zwar eine wertvolle Informationsquelle ist, aber unvollständige, ungenaue, nicht rechtzeitig übermittelte, nicht verifizierte oder verzerrte Daten enthalten kann³. Im Januar 2019 meldete die Australian Therapeutic Goods Administration 78 bestätigte Fälle von anaplastischem großzelligem Lymphom bei australischen Patienten⁴. Im April 2019 meldete Health Canada 28 bestätigte kanadische Fälle von BIA-ALCL⁵. Auf EU-Ebene bis März 2019,

243 Fälle an die zuständigen EU-Behörden gemeldet, von denen 211 bestätigte Fälle von BIA-ALCL waren. Von den bestätigten Fällen wurden 166 Fälle gemeldet, die zum Zeitpunkt der Diagnose mit texturierten Implantaten in Verbindung standen. Die Oberflächentextur der Implantate in den anderen Berichten bleibt unbekannt.

Es gibt eine Reihe konkurrierender Theorien zur Erklärung der Verursachung von BIA-ALCL, wie z. B. bakterielle Kontamination und Biofilmbildung, die zu einer Entzündungs- und Immunreaktion führen; die Oberfläche der Schale, die zu einer chronischen Entzündungsreaktion auf niedrigem Niveau führt; die Schale, die Mikropartikel abgibt, die eine Immunreaktion auslösen; eine spezifische genetische Reaktion auf Implantate; eine zusammengesetzte chronische Entzündungsreaktion. Da die Pathogenese der Erkrankung noch nicht geklärt ist und entweder auf der Seite des Implantats liegen kann, z. B. durch die Schale induzierte chronische Entzündung auf niedrigem Niveau, oder auf der Seite des chirurgischen Eingriffs, z. B. bakterielle Kontamination, oder auf den Eigenschaften des Implantatempfängers, z. B. genetische Eigenschaften des Patienten, ist die beste Vorgehensweise noch nicht bekannt.

International gibt es einige Berichte über BIA-ALCL, die mit glatten Brustimplantaten zum Zeitpunkt der Diagnose assoziiert sind, jedoch sind die Vorgeschichten der Implantate für diese Berichte unbekannt⁶. Die überwiegende Zahl der Berichte über BIA-ALCL wurde bei Patienten mit texturierten Implantaten zum Zeitpunkt der Diagnose gemeldet.

Bei der Frage nach der weiteren Verfügbarkeit texturierter Implantate ist ein wichtiger Gesichtspunkt, dass die Oberflächentexturen von Brustimplantaten nicht alle auf die gleiche Weise hergestellt werden. Einige Literaturstudien berichten, dass sie anscheinend

mit unterschiedlichen Risiken verbunden. Anatomisch geformte Implantate sind in der Regel in irgendeiner Weise texturiert. Klinisch wird die Wahl zwischen runden und anatomisch geformten Implantaten durch anatomische Aspekte der Brustwand und das vom Patienten bevorzugte ästhetische Ergebnis bestimmt.

Die Verwendung texturierter Implantate wird in den meisten europäischen Ländern bevorzugt, um die unerwünschte Bewegung oder Rotation der Implantate zu verhindern, und wird von einigen Klinikern als Verringerung des Risikos einer Kapselkontraktur angesehen, die oft als häufigste Ursache für Revisionen bei glatten Implantaten genannt wird. Bewegung oder Rotation ist besonders bei anatomischen Implantaten unerwünscht, da dies zu einem inakzeptablen ästhetischen Ergebnis führen kann. Außerdem gibt es nur eine begrenzte Anzahl von Alternativen zur Verwendung von texturierten Implantaten, und die Alternativen sind ebenfalls mit eigenen Risiken und Kontraindikationen verbunden. Derzeit gibt es keinen internationalen Konsens über ein einheitliches Klassifizierungssystem für die Oberflächenbeschaffenheit. Es müsste ein harmonisiertes Klassifizierungssystem geschaffen werden, um die wissenschaftlichen Erkenntnisse über die Risiken und Vorteile der einzelnen Typen zusammenzutragen.

Der Wissenschaftliche Ausschuss für Gesundheit, Umwelt und neu auftretende Risiken (SCHEER) teilte im Oktober 2017 mit, dass keine ausreichenden wissenschaftlichen Informationen vorliegen, um eine methodisch robuste Risikobewertung zur Untersuchung eines möglichen Zusammenhangs von Brustimplantaten mit der Entwicklung von ALCL durchzuführen. Es wurde jedoch empfohlen, eine eingehendere Bewertung des möglichen Zusammenhangs von Brustimplantaten mit der Entwicklung von ALCL durchzuführen. In der Zwischenzeit wurde eine beträchtliche Menge an wissenschaftlichen Informationen veröffentlicht.

Die Rate der Diagnosen von BIA-ALCL ist in den letzten Jahren gestiegen. Die bisherigen Informationen deuten darauf hin, dass Frauen mit Brustimplantaten ein sehr geringes, aber erhöhtes Risiko haben, ein ALCL zu entwickeln, wobei es aufgrund der Seltenheit der Erkrankung schwierig ist, einen eindeutigen kausalen Zusammenhang herzustellen. Angesichts der Zunahme von bestätigten und unbestätigten Berichten über BIA-ALCL sind wir möglicherweise mit einem neu entstehenden Gesundheitsrisiko konfrontiert und SCHEER sollte eine Stellungnahme zur Sicherheit von Brustimplantaten in Bezug auf das anaplastische großzellige Lymphom abgeben.

Bei der Erstellung der Stellungnahme wird angesichts der Seltenheit der Erkrankung die Beteiligung von Experten und Interessenvertretern auf globaler Ebene für notwendig erachtet. Dies schließt Kontakte mit Brustimplantat-Registern auf nationaler und internationaler Ebene ein, wann immer dies möglich ist. Für den globalen Kontext wird der Ausschuss die SCHEER-Geschäftsordnung nutzen.

2. SCHLUSSFOLGERUNGEN

Auf Ersuchen der Europäischen Kommission führte der Wissenschaftliche Ausschuss "Gesundheit, Umwelt und neu auftretende Risiken" (SCHEER) eine Literaturrecherche durch, um neue wissenschaftliche Informationen in Bezug auf einen möglichen Zusammenhang zwischen Brustimplantaten und anaplastisch-großzelligem Lymphom (ALCL), dem sogenannten Breast Implant Associated ALCL (BIA-ALCL), zu sammeln.

Die bei der Literaturrecherche gefundenen wissenschaftlichen Informationen zeigen, dass die Zahl der bestätigten Fälle kontinuierlich gestiegen ist. Dies kann auf eine Vielzahl von Gründen zurückgeführt werden, z. B. auf ein erhöhtes Bewusstsein für die Krankheit, das zu häufigeren Tests und Entdeckungen führt, auf eine verbesserte Diagnose aufgrund klarer diagnostischer Kriterien und/oder auf einen echten Anstieg der Inzidenz. Das Auftreten von BIA-ALCL ist ungewöhnlich, d.h. es hat eine sehr geringe Inzidenz. Insgesamt gibt es eine mäßige Beweiskraft für einen kausalen Zusammenhang zwischen texturierten Brustimplantaten und BIA-ALCL.

Der gemeinsame Faktor für das Auftreten von BIA-ALCL ist das Vorhandensein eines texturierten Brustimplantats. Dies deutet darauf hin, dass eine Eigenschaft dieser speziellen Geräte eine Schlüsselrolle spielt, direkt oder indirekt. Ein zweiter wichtiger Aspekt ist der T-Zell-Ursprung des BIA-ALCL, Zellen, die normalerweise Krankheitserreger erkennen und bei deren Entfernung aus dem Körper helfen. Diese beiden Faktoren weisen auf mögliche Mechanismen der Krankheitspathogenese hin. Insgesamt gibt es fünf vorgeschlagene Hypothesen zur Pathogenese des BIA-ALCL: genetische Prädisposition, bakterielle Kontamination, die zu chronischer Entzündung führt, Ablösung von Partikeln durch die Schale, die zu chronischer Entzündung führt, Oberflächeneigenschaften der Schale, die zu Reibung führen, die zu chronischer Entzündung führt, und mögliche Exposition gegenüber Implantat-assoziierten reaktiven Verbindungen. Keine der vorgeschlagenen Hypothesen schließt sich notwendigerweise gegenseitig aus, wobei eine chronische Entzündung, unabhängig von ihrer Ursache, die Lymphomagenese über mehrere Wege antreiben kann. Auf diese Weise würde man annehmen, dass die chronisch stimulierten T-Zellen malignitätsfördernde Mutationen erwerben. Zum Zeitpunkt der Erstellung dieses Berichts gibt es nicht genügend

8 Mäßiges Gewicht der Evidenz: gute Evidenz aus einer primären Evidenzlinie, aber Evidenz aus mehreren anderen Linien fehlt (wichtige Datenlücken) (siehe SCHEER WoE, 2018).

wissenschaftliche Evidenz vorhanden, um einen dieser potenziellen Mechanismen der Krankheitspathogenese auszuschließen. Aufgrund der zugrundeliegenden Prominenz der chronischen Entzündung ist es jedoch sehr wahrscheinlich, dass dieser Prozess eine zentrale Rolle bei der Entwicklung der BIA-ALCL spielt.

Eine vollständige Implantatanamnese kann bei Patienten, die mehrere Implantate hatten, schwierig zu erhalten sein. Wenn jedoch die Oberfläche der Brustimplantate in BIA-ALCL-Fällen identifiziert wurde, wurden sie in fast allen Fällen als texturiert identifiziert. Es gab nur 1 bestätigten Fall von BIA-ALCL bei einer Patientin mit bekannter Implantatvorgeschichte, bei der nur glatte Implantate verwendet wurden. Soweit der Hersteller für texturierte Implantate bekannt war, wurden die meisten Fälle für das Biocell-Implantat (texturiert durch Salzverlusttechnik) gefunden, während bei PU-beschichteten Brustimplantaten BIA-ALCL-Fälle hauptsächlich mit Silimed-Implantaten in Verbindung gebracht wurden. Die Inzidenzen für andere Hersteller waren deutlich geringer. Auf der Grundlage dieser Daten ist SCHEER der Ansicht, dass es eine mäßige Beweiskraft für einen kausalen Zusammenhang zwischen texturierten Brustimplantaten und BIA-ALCL gibt, insbesondere in Bezug auf Implantate mit einer mittleren bis hohen Oberflächenrauigkeit.

An dieser Stelle ist anzumerken, dass i) es mehrere Arten von texturierten Implantaten gibt, ii) die Oberflächentexturen von Brustimplantaten nicht alle auf die gleiche Weise hergestellt werden und iii) Implantate mit unterschiedlichen Oberflächentexturen auch unterschiedliche Vorteile aufweisen können. Das Ausmaß des Risikos je nach Art des texturierten Implantats ist aufgrund der geringen Inzidenz des BIA-ALCL schwer zu bestimmen. Selbst bei makrotexturierten Implantaten hat die BIA-ALCL eine sehr geringe Inzidenz. Daher sind Risikobewertungen pro Implantattyp erforderlich. Außerdem sollte das Risiko gegen den Nutzen abgewogen werden. Es besteht auch ein Bedarf an einem eindeutigen, klinisch validierten Klassifizierungssystem für Brustimplantate, das mehr Parameter als nur die "Oberflächenrauheit" umfasst. Eine Vorgeschichte mit texturierten Brustimplantaten/Expandern scheint notwendig, aber nicht ausreichend für die Entwicklung einer BIA-ALCL zu sein.

Alternativen zur Verwendung von Brustimplantaten sind chirurgische Techniken unter Verwendung von autologem Gewebe, die durch verschiedene Lappentechniken (Ganzgewebetransfers) oder durch Eigenfetttransplantation durchgeführt werden können. Letzteres kann mehrere Eingriffe erfordern, bevor ein akzeptables Ergebnis erzielt wird. Die Eigenschaften der Patientinnen können jedoch die Anwendung dieser Techniken einschränken.

4.5 Behandlung und Prognose des Brustimplantat-assoziierten anaplastischen großzelligen Lymphoms

Eine standardisierte Leitlinie zur Diagnose und Behandlung des BIA-ALCL, die vom National Comprehensive Cancer Network (NCCN, Plymouth Meeting, PA, USA, <https://www.nccn.org/>) vorgeschlagen wurde und auf der Konsensmeinung von Lymphom-Onkologen, plastischen Chirurgen, Strahlenonkologen und chirurgischen Onkologen basiert, ist veröffentlicht worden (Clemens et al. 2017, 2019). Neben den NCCN-Leitlinien wurden auch die im Auftrag der britischen MHRA plastics, reconstructive and aesthetic surgery expert advisory group (PRASEAG) verfassten Leitlinien veröffentlicht, die ähnliche Mechanismen für die Diagnose von BIA-ALCL vorschlagen und empfehlen, dass multidisziplinäre Teams frühzeitig in den Diagnose- und Behandlungsprozess eingebunden

werden, um diese Patienten in spezialisierten Zentren zu behandeln (Turton et al., 2020). Es wurden auch österreichische Leitlinien veröffentlicht, die die NCCN-Leitlinien widerspiegeln, aber nur in deutscher Sprache vorliegen (Flores et al., 2020).

Aufgrund der Epidemiologie wurde vermutet, dass das seltene Auftreten von BIA-ALCL eine Folge der spontanen Regression/Resolution der Erkrankung sein könnte (Fleming et al., 2018, 2020). Bis heute wurden keine echten Fälle von spontaner Regression/Resolution von BIA-ALCL berichtet. Bemerkenswert ist, dass in den Fällen, die von Fleming et al. als spontane Rückbildung beschrieben wurden, nur eine reduzierte Anzahl von BIA-ALCL-Zellen beobachtet wurde und nicht ein vollständiges Fehlen. Im Allgemeinen hat das BIA-ALCL eine günstige Prognose (Clemens et al. 2016, 2018). Das kapselbegrenzte BIA-ALCL nimmt nach adäquater chirurgischer Behandlung meist einen indolenten Verlauf, ohne dass eine adjuvante Therapie (Chemo- und/oder Strahlentherapie) erforderlich ist. Die Erkennung und rechtzeitige Diagnose des BIA-ALCL ist jedoch entscheidend, um ein Fortschreiten der Erkrankung zu verhindern, das eine zusätzliche adjuvante systemische Chemotherapie erfordert (Collins et al. 2019, Campanale et al. 2020).

Bei allen Patienten mit BIA-ALCL wird eine vollständige chirurgische Resektion empfohlen, um das langfristige Gesamtüberleben und die krankheitsfreie Progression zu verbessern. Die chirurgische Resektion umfasst die Entfernung des Implantats, die radikale Kapsulektomie und jede Krankheitsmasse mit negativen Rändern aus gesundem Gewebe. Eine unvollständige Resektion oder eine unzureichende lokale chirurgische Kontrolle kann dazu führen, dass der Patient zusätzliche Behandlungen (z. B. Chemo- oder Strahlentherapie) benötigt, wohingegen eine vollständige Resektion in der Mehrzahl der Fälle eine definitive Therapie und Heilung ermöglicht (Clemens et al., 2019). Bei Patienten mit bilateralen Implantaten empfehlen die NCCN-Richtlinien die Entfernung des kontralateralen, unbeteiligten Implantats und der Kapsel, um das Risiko einer kontralateralen Erkrankung zu vermeiden, die bei 2 bis 4 % der Patienten auftritt (Clemens et al., 2017, 2019).

Da eine Implantatkapsel in mehrere regionale Lymphknotenbecken entwässern kann, selbst wenn der größte Teil der Brust in die axillären Lymphknoten entwässert, scheint es keine Rolle für die Sentinel-Lymphknotenbiopsie zu geben. Stattdessen sollten exzisionale Biopsien für axilläre (und alle anderen) Lymphknoten durchgeführt werden, die bei der klinischen Untersuchung oder nach bildgebenden Untersuchungen vergrößert sind. Etwa 60 % der vergrößerten Axillarknoten sind pathologisch beteiligt; eine Feinnadelaspiration ist zu vermeiden, da sie falsch-negative Ergebnisse liefern kann (Ferrufino-Schmidt et al., 2019).

Bei Patienten mit nachgewiesener disseminierter Erkrankung oder bei Patienten, bei denen die chirurgische Therapie allein versagt, können Onkologen eine systemische Chemotherapie in Betracht ziehen (z. B. CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison mit oder ohne Etoposid). Alternativ empfehlen die NCCN-Leitlinien, dass Onkologen eine gezielte Immuntherapie mit Brentuximab Vedotin (ein Anti-CD30-Antikörper-Wirkstoff-Konjugat) als Primärbehandlung oder in Kombination mit CHOP in Betracht ziehen. In den europäischen Ländern wird die Behandlung gemäß den nationalen Richtlinien der Erst- und Zweitlinienbehandlung für disseminierte T-Zell-Lymphome empfohlen. Die Rolle der Strahlentherapie bei der Behandlung von BIA-

ALCL ist unklar. Die Strahlentherapie wurde in eher lokoregional fortgeschrittenen Fällen bei nicht resektabler Brustwandinvasion eingesetzt. Nach der Operation eines BIA-ALCL wurde über eine sofortige oder verzögerte Brustrekonstruktion oder weitere Augmentation mit Implantaten oder autologem Gewebe berichtet (Lamaris et al., 2019). Die Patientin muss umfassend über die derzeitige Unsicherheit über die Sicherheit verschiedener Arten von Brustimplantaten in Bezug auf BIA-ALCL und Kapselbildung informiert werden.

In einer retrospektiven Analyse von 87 Patienten mit BIA-ALCL, die für einen Median von 30 Monaten verfolgt wurden, betrug das geschätzte mediane Gesamtüberleben 13 Jahre mit Drei- und Fünf-Jahres-Überlebensraten von 93 % bzw. 89 % (Clemens et al., 2016). Die ereignisfreie Überlebensrate (EFS) nach einem Jahr war bei denjenigen höher, die sich einer vollständigen chirurgischen Exzision unterzogen (96 %), verglichen mit denjenigen, die mit einer eingeschränkteren Operation (40 %), Strahlentherapie (82 %) oder Chemotherapie (76 %) behandelt wurden. Die Operation sollte mit strenger onkologischer Technik durchgeführt werden.