

Anaplastični limfom velikih stanica

Lagančić, Marko

Master's thesis / Diplomski rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:681357>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-12**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Marko Lagančić

Anaplastični limfom velikih stanica

Diplomski rad



Zagreb, 2020.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za plastičnu, rekonstrukcijsku i estetsku kirurgiju KB Dubrava pod vodstvom prof. dr. sc. Srećka Budija i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2019./2020.

POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU:

engl. - engleski

franc. - francuski

ALCL - anaplastični limfom velikih stanica, prema engl. *Anaplastic Large Cell Lymphoma*

BIA-ALCL - anaplastični limfom velikih stanica povezan s implantatima dojki, prema engl. *Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma*

OR - omjer izgleda, prema engl. *Odds Ratio*

CI - interval pouzdanosti, prema engl. *Confidence Interval*

TNF - čimbenik tumorske nekroze, prema engl. *Tumor Necrosis Factor*

PC-ALCL - primarni kožni anaplastični limfom velikih stanica, prema engl. *Primary Cutaneous Anaplastic Large Cell Lymphoma*

WHO - Svjetska zdravstvena organizacija, prema engl. *World Health Organization*

ALK - kinaza anaplastičnog limfoma, prema engl. *Anaplastic Lymphoma Kinase*

NHL - ne-Hodgkinov limfom, prema engl. *non-Hodgkin Lymphoma*

PTCL-NOS - nespecificirani periferni T-stanični limfom, prema engl. *Peripheral T-cell Lymphoma, Not Otherwise Specified*

MALT - limfoidno tkivo pridruženo sluznici, prema engl. *Mucosa-Associated Lymphoid Tissue*

ASPS - Američko društvo plastičnih kirurga, prema engl. *American Society of Plastic Surgeons*

PROFILE - Registar pacijenata i ishoda za implantate dojki i etiologiju i epidemiologiju anaplastičnog limfoma velikih stanica, prema engl. *Patient Registry and Outcomes For breast Implants and anaplastic large cell Lymphoma (ALCL) etiology and Epidemiology*

PSF - Zaklada plastične kirurgije, prema engl. *Plastic Surgery Foundation*

FDA - Agencija za hranu i lijekove, prema engl. *Food and Drug Administration*

NPM-ALK - nukleofosmin-kinaza anaplastičnog limfoma, prema engl.

Nucleophosmin-Anaplastic Lymphoma Kinase

STAT - prijenosnik signala i aktivator transkripcije, prema engl. *Signal Transducer and Activator of Transcription*

ANSM - Nacionalna agencija za sigurnost lijekova i medicinskih proizvoda, prema franc. *Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé*

JAK - Janus kinaza, prema engl. *Janus Kinase*

SOCS1 - supresor citokinskog signaliziranja 1, prema engl. *Suppressor Of Cytokine Signaling 1*

OMIM - Mendelovo nasljeđivanje kod čovjeka, prema engl. *Online Mendelian Inheritance in Man*

TP53 - tumorski protein 53, prema engl. *Tumor Protein p53*

DNMT3A - DNK-metiltransferaza 3A, prema engl. *DNA (cytosine-5)-methyltransferase 3A*

CCR6 - kemokinski receptor 6, prema engl. *C-C Chemokine Receptor 6*

HGF - faktor rasta hepatocita, prema engl. *Hepatocyte Growth Factor*

CXCL14 - C-X-C kemokinski ligand 14, prema engl. *C-X-C Motif Chemokine Ligand 14*

PPAR γ - receptor za aktivator proliferacije peroksisoma gama, prema engl. *Peroxisome Proliferator-Activated Receptor gamma*

PD-L1 - ligand programirane smrti 1, prema engl. *Programmed Death-Ligand 1*

LDH - laktat-dehidrogenaza, prema engl. *Lactate Dehydrogenase*

CHL - klasični Hodgkinov limfom, prema engl. *Classical Hodgkin Lymphoma*

CHOP - ciklofosamid, doksorubicin, vinkristin i prednizon, prema engl.

Cyclophosphamide, doxorubicin hydrochloride (Hydroxydaunorubicin), vincristine sulfate (Oncovin) and Prednisone

CHOEP - ciklofosamid, doksorubicin, vinkristin, etopozid i prednizon, prema engl.

Cyclophosphamide, doxorubicin hydrochloride (Hydroxydaunorubicin), vincristine sulfate (Oncovin), Etoposide and Prednisone

da-EPOCH - etopozid, prednizon, vinkristin, ciklofosamid i doksorubicin

prilagođenog doziranja, prema engl. *dose-adjusted Etoposide, Prednisone, Vincristine, Cyclophosphamide and Doxorubicin*

ICE - ifosamid, karboplatin i etopozid, prema engl. *Ifosfamide, Carboplatin and*

Etoposide

DHAP - deksametazon, visoka doza citarabina i cisplatin, prema engl.

Dexamethasone, High-dose Cytarabine and Cisplatin

ESHAP - etopozid, solumedrol, visoka doza citarabina i karboplatin, prema engl.

Etoposide, Solu-medrone, High-dose Cytarabine and Cisplatin

GemOx - gemcitabin i oksaliplatin, prema engl. *Gemcitabine and Oxaliplatin*

GDP - gemcitabin, deksametazon i cisplatin, prema engl. *Gemcitabine,*

Dexamethasone and Cisplatin

IPI - Međunarodni prognostički indeks, prema engl. *International Prognostic Index*

DHFR - dihidrofolat reduktaza, prema engl. *Dihydrofolate Reductase*

HDAC - deacetilaza histona, prema engl. *Histone Deacetylase*

CAR-T - T stanice kimernih antigenskih receptora, prema engl. *Chimeric Antigen*

Receptor T cells

CT - kompjutorizirana tomografija, prema engl. *Computed Tomography*

PET - pozitronska emisijska tomografija, prema engl. *Positron Emission Tomography*

EORTC - Europska organizacija za istraživanje i liječenje karcinoma, prema engl.

European Organisation for Research and Treatment of Cancer

LyP - limfomatoidna papuloza, prema engl. *Lymphomatoid Papulosis*

MR - magnetska rezonancija, prema engl. *Magnetic Resonance*

EMA - epitelni membranski antigen, prema engl. *Epithelial Membrane Antigen*

TCR - T-stanični receptor, prema engl. *T-Cell Receptor*

NCCN - Nacionalna sveobuhvatna mreža protiv raka, prema engl. *National Comprehensive Cancer Network*

TNM - tumor, nodus (čvor), metastaza, prema engl. *Tumor, Node, Metastasis*

AJCC - Američki zajednički odbor za rak, prema engl. *American Joint Committee on Cancer*

MMAE - monometil auristatin E, prema engl. *Monomethyl Auristatin E*

FNA - aspiracija tankom iglom, prema engl. *Fine Needle Aspiration*

Dx - dijagnoza

Bx - biopsija

IHC - imunohistokemija, prema engl. *Immunohistochemistry*

H&P - anamneza i fizikalni pregled, prema engl. *History and Physical*

CBC - kompletna krvna slika, prema engl. *Complete Blood Count*

CMP - kompletni profil metabolita, prema engl. *Complete Metabolic Profile*

Exc - ekscizija, prema engl. *Excision*

RT - terapija zračenjem, prema engl. *Radiation Therapy*

SADRŽAJ:

Sažetak

Summary

1. Uvod.....	1
2. Definicija i klasifikacija.....	2
3. Epidemiologija.....	3
4. Etiologija i patogeneza.....	7
5. Klinika.....	15
5.1. Kliničke značajke sistemskog ALK(+) i ALK(-) ALCL-a.....	15
5.2. Kliničke značajke primarno kožnog ALCL-a (PC-ALCL).....	17
5.3. BIA-ALCL: klinička slika.....	18
5.4. BIA-ALCL: dijagnostika.....	20
5.5. BIA-ALCL: liječenje.....	24
5.6. BIA-ALCL: ishod i prognoza.....	26
6. Zaključak.....	28
7. Zahvale.....	30
8. Literatura.....	31
9. Životopis.....	40

SAŽETAK

Anaplastični limfom velikih stanica

Marko Lagančić

Anaplastični limfom velikih stanica (ALCL) rijedak je podtip ne-Hodgkinova limfoma (NHL) i potječe od zrelih T-stanica. Suvremena WHO Klasifikacija hematoloških malignoma prepoznaje primarni kožni ALCL (PC-ALCL), dva podtipa sistemskog ALCL (ALK-pozitivni i ALK-negativni) i anaplastični limfom velikih stanica povezan s implantatima dojki (BIA-ALCL) kao novouvršteni patološki entitet. PC-ALCL se klasificira kao jedan od primarno kožnih CD30⁺ T-staničnih limfoproliferativnih poremećaja. ALK-pozitivni ALCL obično nastaje kod djece i mlađih odraslih osoba, dok je ALK-negativni ALCL češći kod pacijenata starijih od 55 godina. Oba systemska podtipa ovog limfoma liječe se kao agresivni limfomi, ali tijekom bolesti može se razlikovati. ALK-pozitivni ALCL dobro odgovara na standardnu kemoterapiju i većina pacijenata time postiže dugoročnu remisiju. ALK-negativni ALCL također u početku pokazuje odgovor na terapiju, ali veća je vjerojatnost povrata bolesti (relapsa). BIA-ALCL je poseban oblik CD30-pozitivnog i ALK-negativnog ALCL koji nastaje u vezi s implantatom dojki (obično 8-10 godina nakon kirurškog zahvata). Unatoč niskoj incidenciji ove nove bolesti, uz sve veću primjenu implantata u kozmetske i rekonstrukcijske svrhe, BIA-ALCL postaje sve veći medicinski izazov.

Etiopatogeneza BIA-ALCL je najvjerojatnije multifaktorijalna, a trenutne teorije temeljene na dokazima predlažu kombinaciju kronične upale, stvaranja biofilma, teksture implantata, genetske predispozicije i vremena. Čini se da su implantati teksturiranih površina povezani s praktički svim slučajevima BIA-ALCL. Klasična klinička prezentacija bolesti je u obliku kasno nastupajućeg, perzistentnog seroma oko implantata. Većina pacijenta javlja se s lokaliziranom bolešću, što uglavnom znači i izvrsnu prognozu. Potpuna kirurška ekscizija ima ključnu ulogu u liječenju.

Ključne riječi: anaplastični limfom velikih stanica, anaplastični limfom velikih stanica povezan s implantatima dojki, implantat dojki

SUMMARY

Anaplastic Large Cell Lymphoma

Marko Lagančić

Anaplastic large cell lymphoma (ALCL) is a rare type of non-Hodgkin lymphoma (NHL) and it originates from mature T-cells. The contemporary WHO Classification of Haematologic Malignancies recognizes primary cutaneous ALCL (PC-ALCL), two subtypes of systemic ALCL (ALK-positive and ALK-negative) and breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma (BIA-ALCL) as a newly included pathological entity. PC-ALCL is classified as one of the primary cutaneous CD30⁺ T-cell lymphoproliferative disorders. ALK-positive ALCL usually affects children and young adults, whereas ALK-negative ALCL is more common in patients over the age of 55 years. Both systemic lymphomas are treated as aggressive lymphomas, but the disease course may be different. ALK-positive ALCL responds well to standard chemotherapy treatments, putting most patients into long-term remission. ALK-negative ALCL initially responds to treatment as well, but the disease is more likely to relapse. BIA-ALCL is a distinct form of CD30-positive and ALK-negative ALCL that arises in association with a breast implant (usually 8-10 years after surgery). Despite the low incidence of this new disease, the increasing use of breast implants for cosmetic or post-mastectomy reconstruction purposes places BIA-ALCL as an emerging and compelling medical challenge. The etiopathogenesis of BIA-ALCL is likely to be multifactorial, with current evidence-based theories recognizing the combination of chronic inflammation, biofilm formation, implant texturization, genetic predisposition and time. Breast implants with textured surfaces seem to be associated with nearly all cases of BIA-ALCL. Late onset, persistent seroma around breast implant represents the classical clinical presentation. Most of the patients present with localized disease, which confers an excellent prognosis. Complete surgical excision has a key role in the treatment.

Key words: anaplastic large cell lymphoma, breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma, breast implant

1. Uvod

Posljednjih nekoliko godina u liječničkim se krugovima, pa i krugovima šire javnosti, popularizirala tema anaplastičnog limfoma velikih stanica (ALCL, *anaplastic large cell lymphoma*) - tumora koji se u općoj populaciji pojavljuje vrlo rijetko (i može nastati na različitim anatomskim lokalizacijama), ali veću pažnju dobiva nakon što je primijećeno da se pojavljuje u dojka žena s ugrađenim implantatima (te da bi to mogla biti populacija pod povećanim rizikom). Implantati dojki su među najčešće korištenim medicinskim napravama, a od 2008. godine porastao je broj žena s implantatima kojima je dijagnosticiran ALCL u dojka.

ALCL se tipično pojavljuje u dva osnovna klinička oblika: sistemski ALCL (koji se pojavljuje u limfnim čvorovima i drugim organima u tijelu, npr. u probavnom sustavu) te primarni kožni ALCL (koji se javlja u obliku solitarnih ili multiplih, uzdignutih, ulcerirajućih, crvenkastih kožnih lezija). (1, 2, 3, 4) Otkako su Duvic i sur. 1995. godine objavili seriju slučajeva triju žena s implantatima dojki koje su razvile kožni T-stanični limfom (5), a zatim i Keech i Creech 1997. godine izvijestili o slučaju anaplastičnog T-staničnog limfoma u blizini implantata dojke (6), u svijetu su rasli zabrinutost i sumnja da su implantati povezani s nastankom limfoma. Pojavila su se brojna pitanja oko ovog jedinstvenog kliničko-patološkog entiteta, koji je kasnije kao takav i prepoznat - anaplastični limfom velikih stanica povezan s implantatima dojki (BIA-ALCL, *breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma*). U ovom radu donosi se detaljnija razrada i sistematični pregled spoznaja iz brojnih do sad objavljenih radova o ALCL, s primarnim fokusom na BIA-ALCL kao najaktualnijem, vjerojatno i najkontroverznijem entitetu. Kako se radi o rijetkom tumoru, potreban je dugi vremenski period i dovoljno velik broj slučajeva za epidemiološke studije da bi se na temelju njih mogli izvesti čvrsti zaključci i jasan konsenzus struke oko preporuka za dijagnostiku i liječenje. Prva epidemiološka studija (studija slučaj-kontrola) objavljena je 2008. godine (de Jong i sur.) i njome je preliminarno dokazana pozitivna povezanost između implantata dojki i nastanka ALCL-a: OR=18.2 (95%-CI 2.1-156.8). (7)

2. Definicija i klasifikacija

Anaplastični limfom velikih stanica (ALCL) novotvorina je limfnog tkiva podrijetla T-limfocita. Prvi puta je opisan 1985. godine kao velikostanična neoplazma s anaplastičnom morfoloijom koja se boji Ki-1 antitijelom, koje prepoznaje CD30 transmembranski protein. (8) Ubraja se u ne-Hodgkinove limfome, a među drugim limfomima odlikuje se po svojoj anaplastičnoj citološkoj slici i konstantnoj, jakoj membranskoj ekspresiji spomenutog CD30 antigena (koji je tumorski biljeg i pripadnik superobitelji *tumor necrosis factor (TNF)* receptora). (4, 9)

Kao što je navedeno u uvodu, postoje dva osnovna kliničko-patološka podtipa ALCL-a: primarni kožni (PC-ALCL) i sistemski ALCL. Oba oblika su novotvorine zrelih T-limfocita. Prema klasifikaciji limfoidnih neoplazmi Svjetske zdravstvene organizacije (WHO), PC-ALCL se ubraja u primarno kožne CD30+ T-stanične limfoproliferativne poremećaje, zajedno s limfomatoidnom papulozom (pri čemu u spektru tih poremećaja limfomatoidna papuloza pripada benignom kraju, a PC-ALCL malignom kraju spektra). (4, 10) Prema WHO klasifikaciji, sistemski ALCL se zapravo dijeli u dva entiteta: ALCL (ALK+) te ALCL (ALK-). (10) Uz CD30, ALK je druga ključna molekula uključena u patogenezu, dijagnozu i terapiju ALCL-a. Dakle, ALK (*anaplastic lymphoma kinase*) je zapravo receptor za tirozin-kinazu i većina sistemskih ALCL-a je ALK-pozitivna (ALK+), dok je ekspresija tog proteina u primarno kožnim ALCL vrlo rijetka. (9) Također, ALK-pozitivni ALCL ima bolju prognozu nego ALK-negativni ALCL ili drugi periferni T-stanični limfomi. (8) U posljednjoj reviziji spomenute WHO klasifikacije iz 2016. godine, uvršten je i anaplastični limfom velikih stanica povezan s implantatima dojki (BIA-ALCL) kao zaseban entitet. BIA-ALCL pozitivan je na CD30 biljeg, a ekspresija kinaze anaplastičnog limfoma (ALK) je odsutna. (11)

3. Epidemiologija

Anaplastični limfom velikih stanica, bilo ALK-pozitivni ili ALK-negativni, relativno je rijedak podtip ne-Hodgkinova limfoma, zauzimajući 2% u ukupnom broju slučajeva NHL. (12) Među nodalnim T-staničnim limfomima kod odraslih osoba, ALCL je treći po učestalosti (iza nespecificiranog perifernog T-staničnog limfoma (PTCL-NOS) i angioimunoblastičnog T-staničnog limfoma). (13) Kod djece, ALK-pozitivni ALCL najčešći je podtip T-staničnog limfoma i predstavlja 10-30% svih limfoma. (8)

Limfomi u dojka su vrlo vrlo rijetki - čine 0.04 do 0.5% svih malignoma dojki i otprilike 1-2% svih ekstranodalnih limfoma. (14, 15, 16) Primarni limfomi dojki predominantno su B-staničnog podrijetla (većinom je to difuzni B-velikostanični limfom, MALT limfom, folikularni limfom itd.), dok je anaplastični limfom velikih stanica povezan s implantatima dojki (BIA-ALCL) rjeđi i "čisto" T-staničnog podrijetla. Prema jednoj epidemiološkoj studiji iz Nizozemske objavljenoj 2008. godine, incidencija anaplastičnog limfoma velikih stanica povezanog s implantatima dojki (BIA-ALCL) iznosila je od 0.1 do 0.3 na 100 000 žena s implantatima dojki godišnje. (7) Unatoč niskom riziku za razvitak ovog limfoma, dublje razumijevanje BIA-ALCL u interesu je pacijentica, onkologa, plastičnih kirurga, ali i šire javnosti jer na svjetskoj razini raste broj žena s implantatima dojki, bilo iz estetskih razloga, bilo prilikom rekonstrukcijskih zahvata. Procjene rizika za razvitak BIA-ALCL tijekom života variraju, od 1 na 1 000 do 1 na 30 000 pacijenata s teksturiranim implantatima. (17) Američko društvo plastičnih kirurga navodi da se trenutni cjeloživotni rizik za BIA-ALCL procjenjuje na 1:2.207 - 1:86.029, temeljeno na varijabilnom riziku s različitim tipovima teksturiranih implantata različitih proizvođača. (18) Ako bismo govorili o apsolutnim brojkama, to bi onda glasilo ovako: od prvog opisa slučaja 1997. godine (Keech i Creech), ASPS (*American Society of Plastic Surgeons*) prepoznaje otprilike 322 slučaja u SAD-u i ukupno 903 slučaja u svijetu (podatak na dan 24. travnja 2020.). (18) Čini se da je BIA-ALCL povezan gotovo isključivo s teksturiranim implantatima, što potvrđuju brojni izvori. Tako pojedini radovi navode da je rizik najveći s jače (grublje) teksturiranim implantatima i implantatima prekrivenima poliuretanom (u rasponu 1:1000 do 1:10 000 implantata), a mnogo je manji s glatkim (odnosno manje teksturiranim) implantatima - oko 1:50 000 do 1:80 000. (19, 20, 21, 22, 23) Također, prema dostupnim podacima, čini se da bi mogla postojati i

geografska varijacija u prevalenciji BIA-ALCL: 1:11 765 pacijenata u SAD-u (21), 1:6 920 u Nizozemskoj (22) i 1:3 345 u Australiji (23). Ipak, vjerojatnije je da navedene brojke odražavaju razlike u upotrebi teksturiranih implantata i/ili razlike u prikupljanju i prijavljivanju slučajeva unutar pojedinih država. Važno je napomenuti da nije primijećen povećan rizik BIA-ALCL-a kod žena koje su išle na rekonstrukciju dojke nakon što im je postavljena dijagnoza karcinoma dojke, u usporedbi sa ženama koje su išle na augmentaciju dojki iz čisto estetskih razloga. (24, 25, 26)

U nastojanju da odrede relativni i apsolutni rizik od BIA-ALCL u žena s implantatima dojki, de Boer i suradnici proveli su studiju slučaj-kontrola (*case-control study*) u populaciji nizozemskih žena. Prema njihovoj procjeni, 3.3% žena u dobi 20-70 godina u Nizozemskoj imalo je implantate u dojka. (22) Relativni rizik, odnosno omjer izgleda (OR) za razvoj ALCL-a povezanog s implantatima iznosio je 421.8 (95% CI, 52.6-3385.2; $P < .001$). (22) Kako bi poboljšali razumijevanje i predočavanje stupnja rizika, de Boer i suradnici izračunali su ukupni *number needed to harm*, odnosno broj žena izloženih implantatima dojki koji bi rezultirao pojavom jednog slučaja BIA-ALCL prije 75. godine starosti. *Number needed to harm* iznosio je 6920. (22) Njihovi rezultati također upućuju na to da je apsolutni rizik od BIA-ALCL 1 na 35 000 u dobi od 50 godina starosti, 1 na 12 000 u dobi od 70 godina i 1 na 7 000 u dobi od 75 godina, kod žena s implantatima u dojka. (22) Iako prema tim podacima izgleda da rizik raste s dobi, nije potpuno jasno je li kronološka dob *per se* neovisni rizični čimbenik. Pretpostavlja se ipak da apsolutni rizik nije toliko vezan za kronološku dob, već za vremensko trajanje izloženosti implantatima. (23)

Kao što je već spomenuto, rizik nije isti kod svih vrsta implantata (i/ili različitih proizvođača). Loch-Wilkinson i suradnici procijenili su nacionalne podatke o prodaji implantata u Australiji i Novom Zelandu od 1999. do 2015. i objavili implantat-specifični rizik: 1 na 2832 za poliuretanski implantat (prvotno je rizik određen kao 1 na 7788 za poliuretanski mikroteksturirani implantat (Silimed) zbog kratkoće primjene na australskom tržištu, pa je nakon duljeg monitoriranja revidiran), 1 na 3817 za makroteksturirani implantat (Biocell, Allergan) i 1 na 60 631 za mikroteksturirani implantat (Mentor Siltex, Mentor Worldwide LLC). (23)

Doren i suradnici istraživali su epidemiologiju BIA-ALCL u SAD-u na temelju retrospektivne analize dokumentiranih slučajeva u SAD-u od 1996. do 2015. godine (100 patološki potvrđenih slučajeva). Ta studija također pokazuje statistički značajnu povezanost između teksturiranih implantata dojki i BIA-ALCL: pod pretpostavkom da BIA-ALCL nastaje samo kod teksturiranih implantata dojki, stopa incidencije je 2.03 na 1 milijun osoba-godina (dakle, 203 na 100 milijuna osoba-godina), što je 67.6 puta više od primarnog ALCL dojke u općoj populaciji (3 na 100 milijuna godišnje; $p < 0.001$). (27) Cjeloživotna prevalencija bila je 33 na 1 milijun osoba s teksturiranim implantatima dojki. (27) Prema njihovoj studiji, srednja dob prilikom dijagnoze bila je 53.2 ± 12.3 godine, a srednji interval od ugradnje implantata do dijagnoze 10.7 ± 4.6 godina. (27)

Primijećen je veliki porast u incidenciji BIA-ALCL s vremenom (posebno tijekom posljednjih 5-6 godina), kako zbog pravog, stvarnog porasta incidencije, tako vjerojatno i zbog rasta svjesnosti o ovoj bolesti i ranijeg dijagnosticiranja. (22) Primjerice, Magnusson i suradnici u Australiji i Novom Zelandu zabilježili su 81 slučaj dijagnosticiran od 2007. do 2018., uključujući 26 novih slučajeva dijagnosticiranih između siječnja 2017. i travnja 2018. (28, 23)

Iz svega navedenog jasno je da precizni relativni i apsolutni rizik od BIA-ALCL u žena s implantatima dojki još uvijek nije poznat. Mnoštvo je razloga za to: radi se o rijetkom tipu tumora i teško je kreirati epidemiološke studije s prikladnim ustrojem i skupinama za usporedbu; većina izvještaja koji se bave procjenom rizika oslanjaju se na kliničke prijave slučajeva (s manjkavim podacima) i nedostaju im pouzdani podaci o prevalenciji žena s implantatima u populaciji; procjena prevalencije implantata (točnije, neke vrste implantata) je međunarodni izazov jer kompanije uglavnom ne objavljuju podatke o prodaji; nisu poznati podaci o unilateralnoj/bilateralnoj primjeni i mogućim revizijama proteza. (22) Kako bi se unaprijedila ovakva nastojanja za boljim poznavanjem epidemiologije i klinike BIA-ALCL-a, nužna je međunarodna suradnja između istraživačkih skupina, registara i vladinih organizacija u sakupljanju multidisciplinarnih podataka o slučajevima BIA-ALCL i korištenju implantata. Unatoč brojnim preprekama za pouzdane epidemiološke studije, uz uloženi napor već je postignut određeni napredak u formiranju metoda za korištenje pouzdanijih setova podataka (nacionalni i međunarodni registri počinju generirati početne podatke).

Registar PROFILE (*Patient Registry and Outcomes For breast Implants and anaplastic large cell Lymphoma (ALCL) etiology and Epidemiology*), nastao zajedničkim trudom ASPS/PSF (*American Society of Plastic Surgery/Plastic Surgery Foundation*) i FDA (*Food and Drug Administration*), dobar je primjer gdje suradnja između kliničkih udruženja i regulatornih tijela može brzo i centralizirano sakupiti pouzdane informacije o potvrđenim slučajevima. PROFILE registar postoji od kolovoza 2012. godine, a stvoren je nakon što je u siječnju 2011. godine američka FDA objavila sigurnosno priopćenje o potencijalnoj vezi između implantata dojki i ALCL. Registar retrospektivno i prospektivno prikuplja podatke o potvrđenim slučajevima primarnih ALCL-a u žena s implantatima dojki (uključujući lokaliziranu ili sistemsku bolest, bilo koje anatomske lokalizacije i ALCL staničnog fenotipa). Osnovni ciljevi ove suradnje su bolje razumijevanje uloge implantata u etiologiji primarnog ALCL-a u žena s implantatima dojki, prikupljanje demografskih i kliničkih obilježja pacijenata, patoloških nalaza i podataka o preživljenju. Istraživanje se također fokusira na identificiranje potencijalnih čimbenika rizika i kriterija za otkrivanje i terapiju ove bolesti. Uz to, kako bi se pacijentima i zdravstvenim radnicima pružile informacije koje su im potrebne o implantatima dojki i liječenju ALCL, potvrđeni slučajevi iz registra bit će dostupni za analitičke epidemiološke studije. (29, 30)

4. Etiologija i patogeneza

Praktički svi slučajevi ALK-pozitivnih ALCL uzrokovani su genetskim translokacijama koje uključuju *ALK*. Među njima je najčešća translokacija t(2;5) sa stvaranjem fuzijskog proteina NPM-ALK (*nucleophosmin-anaplastic lymphoma kinase*), ali postoji genetska heterogenost s brojnim drugim varijantama. (8) Iako nisu jasno definirani potencijalni čimbenici rizika, jedna je studija opisala pet slučajeva sistemskog ALK-pozitivnog ALCL-a koji je zahvaćao i kožu, a za koje postoji mogućnost da su povezani s ugrizima insekata. (8, 31) U oba tipa ALCL-a (ALK-pozitivni i ALK-negativni) relevantni su i mehanizmi posredovani STAT3 proteinom (*signal transducer and activator of transcription 3*), a kod ALK-negativnog ALCL pronađeni su drugi fuzijski/mutirani receptori tirozin kinaze koji nisu ALK. (8)

U slučaju BIA-ALCL (podtip perifernog T-staničnog limfoma, koji je ALK-negativan), postoji nekoliko pretpostavki o tome na koji način prisutnost implantata može dovesti do maligne transformacije i razvoja tumora. Bilo da su implantati iznutra ispunjeni fiziološkom otopinom ili silikonskom gelom, njihova vanjska ovojnica može imati glatku ili teksturiranu površinu, a praktički svi dokumentirani slučajevi BIA-ALCL povezani su upravo s implantatima teksturirane površine. (17) Klinički, teksturirani implantati bolje zadržavaju položajnu i rotacijsku stabilnost nego implantati glatke površine. Dakle, glatki implantati imaju veću tendenciju spuštanja, rotacije i malpozicije tijekom vremena, što dovodi do mogućih estetskih deformiteta. Tkivni ekspanderi (koji se koriste kod mastektomiranih pacijentica u procesu rekonstrukcije dojke, da bi rastegnuli meka tkiva i omogućili kasnije umetanje implantata u novonastali prostor), također imaju najčešće teksturiranu površinu. Ipak, prema dosadašnjim saznanjima, nema slučajeva BIA-ALCL definitivno povezanih s upotrebom tkivnih ekspandera. (17) Koji god bio mehanizam nastanka BIA-ALCL, implantati teksturiranih površina imaju središnju ulogu u toj polemici. Dana 2. svibnja 2019., američka FDA podržala je "osnaživanje dokaza prikupljenih da bi pomogli usmjeravanju budućih regulatornih odluka", ali nije zabranila pristup bilo kakvim implantatima. (17) Za razliku od odmjerijenijeg pristupa kojeg je zauzela FDA, francuska Nacionalna agencija za sigurnost lijekova i medicinskih proizvoda (*L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé* ili ANSM) zabranila je teksturirane implanate od nekoliko proizvođača 2. travnja 2019., kao i

kanadska *Health Canada* koja je 25. svibnja iste godine suspendirala licence dostupnih makroteksturiranih implantata. (17) Slično se dogodilo i u Nizozemskoj. Dana 7. kolovoza 2019. *Allergan* je povukao Biocell teksturirane implantate u cijelome svijetu. Biocell implantati imali su najveću povezanost s BIA-ALCL među teksturiranim implantatima dojki. (17)

Etiologija BIA-ALCL je nejasna i teško dokučiva jer tumor nastaje rijetko i uglavnom više godina nakon augmentacije dojki. Budući da se gotovo isključivo dovodi u vezu s teksturiranim implantatima, brojni istraživači sugeriraju da je okidač (*trigger*) za BIA-ALCL zapravo upalni proces vezan za površinu implantata. (17, 32) Uzrok tog upalnog okidača još se istražuje, ali postoje pretpostavke da je komponenta u mehanizmu BIA-ALCL zapravo porast bakterijske biomase povezan s teksturiranim površinama (po principu da veća površina omogućuje veću bakterijsku kontaminaciju). Drugi pak ukazuju na to da bi uzrok mogla biti površina sama po sebi ili čestice koje se "ispuštaju" s nje. (17, 32) Genetska predispozicija za BIA-ALCL, iako nedovoljno proučena, također je jedan od mogućih uzroka. Čini se da je signalni put JAK-STAT, koji je sastavni dio drugih oblika ALCL, također aktiviran u BIA-ALCL. (17, 33)

Vodeće teorije tvrde da Gram-negativne bakterije infiltriraju biofilm na površini teksturiranih implantata i tako uzrokuju stimulaciju limfocita. (34) Neki pacijenti pokazuju alergijski profil citokina posredovan IgE protutijelima. (35) Nadalje, opisano je "osipanje" silikonskih čestica s teksturiranih implantata koje bi moglo voditi do upalnog otpuštanja citokina i limfocitne stimulacije. Neki pacijenti s BIA-ALCL imaju mutacije JAK1/STAT3, što sugerira na genetsku predispoziciju. (36) Trenutne teorije o patogenezi ove bolesti usredotočene su na međudnos teksturiranih implantata, Gram-negativnih bakterija, genetike domaćina, i vremena. (32) Dakle, patogeneza ALCL-a najvjerojatnije je multifaktorijalna.

Slično mišljenje zastupa i Leberfinger, koji u svom radu navodi da je razvoj tumora kompleksan proces koji uključuje nasljeđe pacijenta, rast bakterijskog biofilma, hrapavost površine implantata i imuni odgovor. (37) Smatra se da je mehanizam u podlozi zapravo kronična upalna reakcija na indolentne infekcije, koja dovodi do maligne transformacije T- stanica. (37) Prema Leberfingeru, nije slučajna činjenica

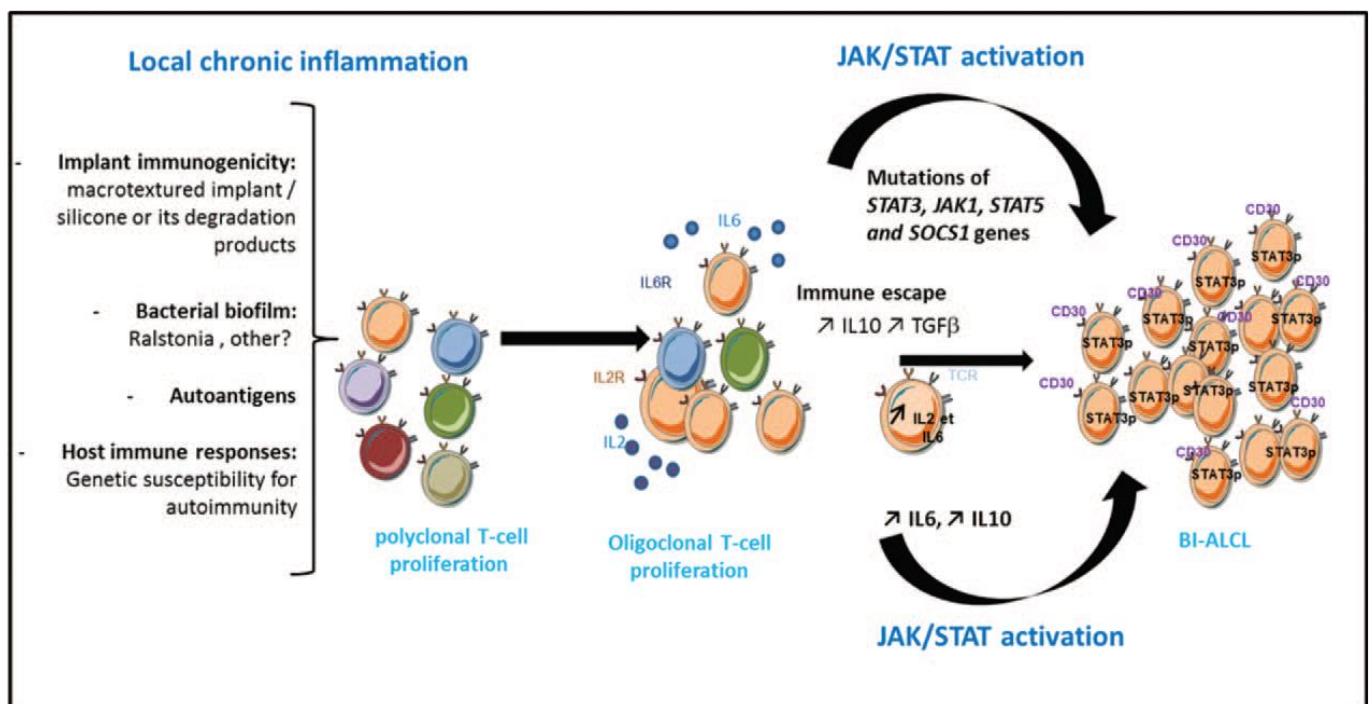
da su teksturirani implantati prvotno uvedeni u kasnim 1980.-im godinama (s ciljem prevencije nastanka kapsularnih kontraktura), njihova upotreba značajno je porasla u 1990.-im, a prvi slučaj BIA-ALCL dokumentiran 1997. godine. (6, 38, 39) Koliko je poznato, niti jedan slučaj *nije* dokumentiran iz vremena prije teksturiranih implantata, a trenutno svi proizvođači implantata imali su zabilježene slučajeve povezane s njihovim implantatima. (37, 40)

U literaturi je itekako poznato da kronična upala može dovesti do limfoma. (41) Urađanje tkiva u pore teksturiranih implantata moglo bi prolongirati kroničnu upalu, i CD4 T-limfociti nađeni su kao predominantni tip stanica. (42)

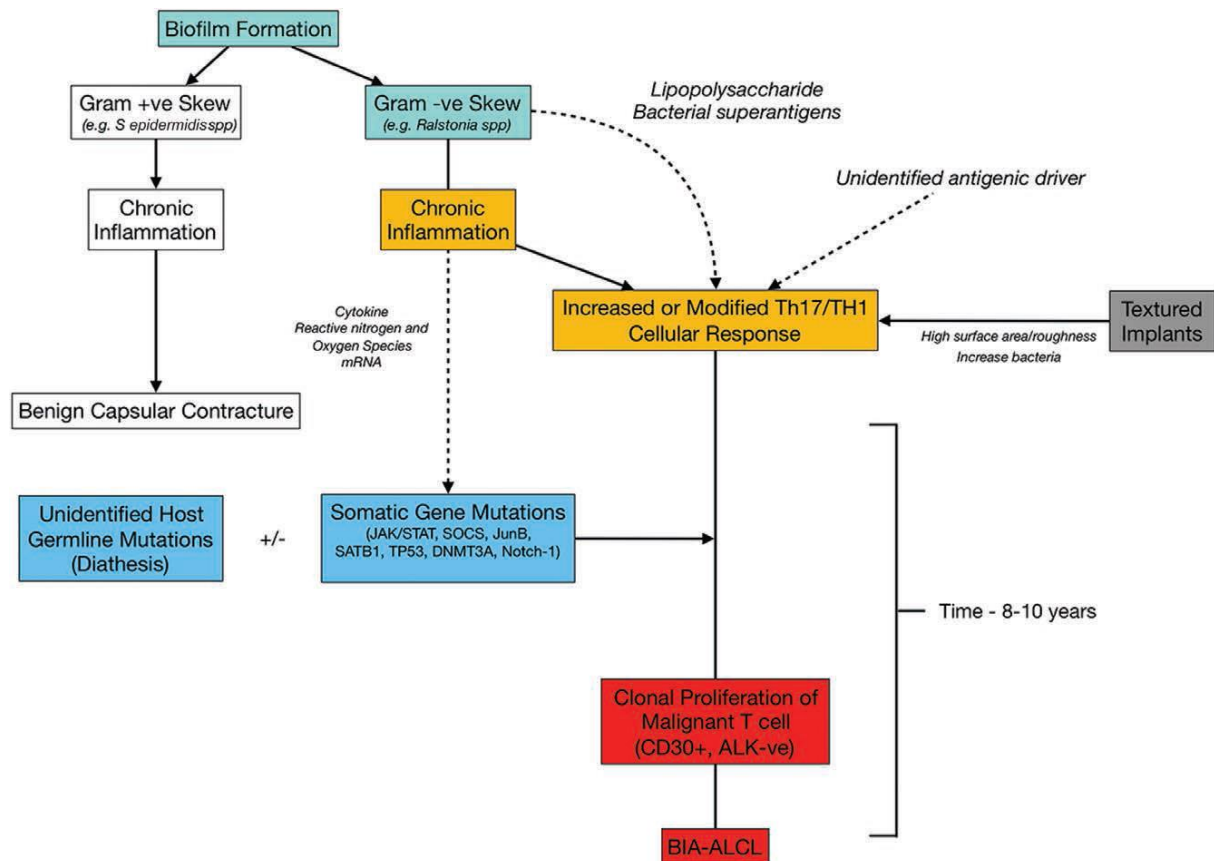
Osim bakterijske kontaminacije i kronične upalne reakcije T limfocita, drugi izvori također navode genetske promjene kao važan faktor u patogenezi: u uzorcima pacijenata s BIA-ALCL, nađene su mutacije u JAK/STAT signalnom putu, sa *SOCS1* (OMIM 603597) i drugim somatskim mutacijama, uključujući *TP53* (OMIM 191170) i *DNMT3A* (OMIM 602769). (36, 43) Vremenski tijek za razvoj BIA-ALCL također je u skladu s vremenom koje je potrebno za stvaranje kronične upale zbog biofilma, aktivaciju imunološkog sustava i transformaciju u malignitet. (44) Na teksturiranim implantatima stvara se značajno veća količina bakterijskog biofilma u usporedbi s glatkim implantatima; u jednoj studiji, analiza kontralateralne dojke (bez BIA-ALCL) pokazala je sličan mikrobiom, ali značajno manje bakterija. (44, 45) Hu i suradnici pronašli su vrste *Ralstonia*, nefermentirajuće Gram-negativne bacile, u 5 od 10 uzoraka BIA-ALCL. (44) *Helicobacter pylori*, za kojega se zna da uzrokuje limfom želuca (B-stanični, MALT limfom), također je nefermentirajući Gram-negativni bacil i pretpostavlja se da može uzrokovati i T-stanični limfom (iako ta teorija još nije potpuno potvrđena kao uzročna). (41, 46, 47)

Kadin i suradnici (48) pokazali su da bi stanice BIA-ALCL mogle potjecati od limfocita s Th1/Th17 polarizacijom u kapsularnim tkivima i okolnim seromima, što upućuje na to da kronična bakterijska antigenska stimulacija i neprekidna proliferacija T-stanica mogu podupirati inicijaciju i progresiju BIA-ALCL. U drugom radu (49) autori su pokazali da je mikrookoliš BIA-ALCL-a karakteriziran visokim razinama interleukina-13 i IgE, što upućuje na to da imuni odgovor u podlozi BIA-ALCL-a ima obilježja kronične alergijske reakcije.

Di Napoli i suradnici (50) donijeli su nove relevantne uvide u patogenezu BIA-ALCL-a, stvaranjem profila genske ekspresije i usporedbom transkripcijskih profila s profilima normalnih T-stanica i profilima drugih perifernih T-staničnih limfoma. Na taj način otkriveno je da, u usporedbi s normalnim CD4+ T-stanicama, stanice BIA-ALCL često pokazuju *up*-regulaciju gena uključenih u proces staničnog motiliteta (npr. kemokinski receptor 6 (*CCR6*), *MET*, faktor rasta hepatocita (*HGF*), kemokinski (C-X-C motif) ligand 14 (*CXCL14*)). (50) U usporedbi s drugim perifernim T-staničnim limfomima, stanice BIA-ALCL pokazuju *up*-regulaciju gena poput receptora za aktivator proliferacije peroksisoma gama (*PPAR γ*) i Janus-kinaze 2 (*JAK2*). (50) Noviji dokazi upućuju na mogućnost ekspresije PD-L1 (*programmed death-ligand 1*) u stanicama BIA-ALCL, a prisutnost aktivne PD1/PDL1 osi u tumorskom mikrookolišu moglo bi pružiti podlogu za testiranje anti-PD-1/PD-L1 imunoterapeutika u uznapredovalim slučajevima bolesti. (51, 52)



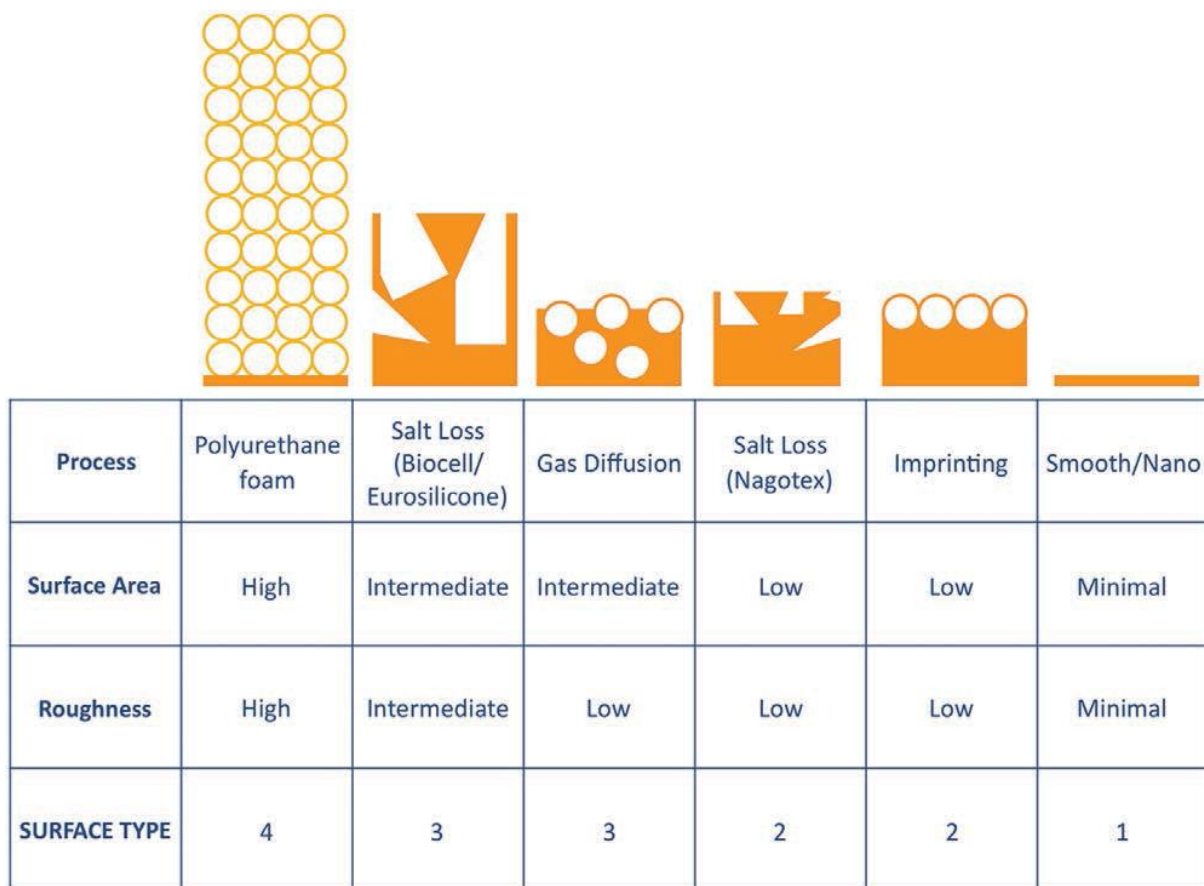
Slika 1. Patofiziološki mehanizmi uključeni u razvoj BIA-ALCL. Prema: Laurent C. (2018.), str. 299 (53)



Slika 2. Međudjelovanje različitih čimbenika u etiopatogenezi BIA-ALCL. Prema: Rastogi P. (2019.), str. 25S (32)

Usredotočit ćemo se sada na, s kirurškog aspekta, najvažniji čimbenik u etiopatogenezi - implantate. Nekoliko *in vitro* studija pokazalo je veći stupanj stvaranja biofilma na teksturiranim implantatima (u usporedbi s glatkim implantatima), a Hu i suradnici (34) pokazali su linearni odnos između mase bakterija na kontaminiranim teksturiranim implantatima i broja aktiviranih limfocita (pri čemu je taj odnos bio najsnažniji za CD4+ T-limfocite koji su ishodišna stanica za BIA-ALCL). (34, 45, 54, 55, 56) Prepoznavši raznolikost u teksturi implantata, Jones i suradnici predložili su sustav stupnjevanja teksture implantata u četiri ordinalne kategorije (visoko, srednje, nisko i minimalno), na temelju veličine površine i mjerama hrapavosti. (57) Takav sustav stupnjevanja objektivno kategorizira morfologiju teksture implantata i vjerojatno je superiorniji u odnosu na postojeće deskriptivne termine poput "makroteksturirano (>50 μm)", "mikroteksturirano (10-50 μm)", "glatko (<10 μm)", ili "nanoteksturirano", koji ne koreliraju dobro s objektivnim mjerama ili

funkcionalnim ishodima. (57) Teksturiranje površine implantata započeto je s ciljem sprječavanja stvaranja kapsularnih kontraktura, iako dokazi da je to zaista tako, ostaju kontroverzni. (58) Sustavni pregledi usporedbenih kliničkih studija zaključili su da teksturizacija može smanjiti incidenciju rane kapsularne kontrakture u subglandularnim augmentacijama. (59, 60) Vjerojatno je da tehnologija površine ima određeni koristan učinak ali je tek jedan od mnogih čimbenika koji utječu na ishode; učinak kirurške tehnike, bakterija i samoga pacijenta također treba uzeti u obzir. (61)



Slika 3. Funkcionalna klasifikacija implantata dojki temeljena na metodi proizvodnje, veličini površine i hrapavosti. Prema: Jones i sur. (2018.), str. 847 (57)

Rezultati brojnih istraživanja pokazuju da je rizik za BIA-ALCL značajno viši za implantate s površinama klase 3 i 4. Kako je već navedeno u poglavlju o epidemiologiji, Loch-Wilkinson i suradnici (23) izračunali su implantat-specifične rizike: 1:2,832 za poliuretanski, 1:3,817 za Biocell i 1:60,631 za Siltex. Magnusson i

suradnici (28) izvještavaju da je rizik otprilike 16.5 puta veći za Biocell i 23.4 puta veći za poliuretanske (Silimed, Rio De Janeiro, Brazil) implantate, u usporedbi sa Siltex teksturiranim implantatima (Tablica 1.). U njihovoj studiji niti jedan slučaj nije bio povezan s teksturiranim implantatima klase 1, dok je 78.9% slučajeva bilo povezano s klasama 3 i 4 teksturiranih implantata. (28, 58) Analiza samih implantata i podataka o prodaji za tri tipa implantata potvrdila je da najveći rizik za BIA-ALCL u Australiji i Novom Zelandu nose implantati s površinom klase 4 - koji imaju najveću veličinu površine i najveću hrapavost. Tako je sada Silimed poliuretanski implantat povezan s najvećim rizikom - s incidencijom BIA-ALCL od 1 slučaj na svakih 2,832 korištena implantata. (28, 58)

Tablica 1. Vrste implantata prema proizvođaču, tipu teksturiranja, veličini površine, klasi površine i relativnom riziku u usporedbi s Mentor Siltex implantatima. Prema: Loch-Wilkinson (23), Magnusson (28) i Collet (58).

Manufacturer	Texture Type	Surface Area	Surface Grade	Relative Risk (Compared to Mentor Siltex)
Silimed	Polyurethane	High	4	23.4
Allergan/Inamed	Biocell	Intermediate	3	16.5
Mentor	Siltex	Low	2	1
Mentor	Smooth	Minimal	1	0

Važno je još napomenuti da primjerice Hamdi (62) u svojoj raspravi iznosi kako je većina slučajeva BIA-ALCL povezana s makroteksturiranim implantatima, ali sa strogo znanstvenog gledišta, ta povezanost nije potkrijepljena nikakvim jasnim kliničkim dokazima. Po njemu, činjenica da je mnogo više slučajeva povezano s teksturiranim implantatima nego s glatkima normalna i očekivana jer u prodaji implantata u svijetu, teksturirani zauzimaju otprilike 85-90%, naspram 10-15% glatkih. Inače, prema podacima FDA iz srpnja 2019., bilo je 26 registriranih slučajeva povezanih s glatkim implantatima (ali od toga je u 12 slučajeva nepoznata prijašnja povijest implantata, u 7 slučajeva postoji podatak o prijašnjoj upotrebi teksturiranih implantata, a u preostalih 7 postoji podatak o prijašnjoj upotrebi implantata nepoznate tekture). (63) Također, Hamdi (62) navodi da je jedna od čestih zabluda

klasificirati poliuretanski implantat kao makroteksturirani implantat - zbog toga što je poliuretanska pjena (koja prekriva silikonski implantat) trodimenzionalni matriks koji je inkorporiran u ovojnicu (ljusku) implantata i nakon nekoliko godina postaje integralni dio kapsule. Njegova je tvrdnja da poliuretanska pjena pruža potpuno drugačiju površinu, a mehanizmi vezani za adheziju tkiva i formiranje fibrozne kapsule, razlikuju se bitno od mehanizama glatkih ili teksturiranih implantata. (62)

5. Klinika

5.1. Kliničke značajke sistemskog ALK(+) i ALK(-) ALCL-a

ALK-pozitivni ALCL najčešće se pojavljuje u mlađih odraslih osoba, odnosno u prva tri desetljeća života (medijan dobi 30-35 godina) i najčešći je agresivni limfom u pedijatrijskoj populaciji. (64) Od toga se razlikuju ALK-negativni ALCL (medijan dobi 50-60 godina) i PTCL-NOS koji su vrlo rijetki u djece. (8) Postoji blaga predominacija muškog spola u slučajevima ALK(+) ALCL, s omjerom muškaraca i žena koji iznosi otprilike 1.2-3.0 (8). Klinička slika ALK(+) i ALK(-) ALCL je slična - pacijenti se obično javljaju s brzoprogresivnom limfadenopatijom i općim simptomima (B-simptomima). (8, 64) Većina pacijenata (oko 60%) prezentira se u uznapredovalom obliku bolesti prilikom postavljanja dijagnoze (stadij III-IV), s perifernom limfadenopatijom (uključujući medijastinalnu i/ili abdominalnu limfadenopatiju), a često je i ekstrapodalno zahvaćanje (u oko 60% slučajeva). (8) Najčešće ekstrapodalne lokalizacije su koža, kosti, meka tkiva, pluća, jetra i slezena. (8) Rijetka je zahvaćenost središnjeg živčanog sustava, testisa, koštane srži ili probavne cijevi. (8, 64) Ponekad se u laboratorijskim nalazima mogu naći porast LDH, anemija i trombocitopenija. (8) Patohistološka slika sistemskog ALCL može biti različita - opisano je pet morfoloških uzoraka, a zajedničko obilježje svih jest prisutnost takozvanih *hallmark* stanica (velikih stanica s bizarnim, bubrežasto ili potkovasto oblikovanim jezgrama s istaknutim jezgricama i obilnom citoplazmom). (4, 8) Najčešći morfološki uzorak (60%) je uobičajeni, klasični uzorak s difuznom proliferacijom velikih, atipičnih (*hallmark*) stanica. Ponekad se u uzorcima vide multinuklearne *wreath-like* stanice (brojne jezgre periferno uz staničnu membranu stvaraju konfiguraciju vijenca), koje često nalikuju Hodgkinovim/Reed-Sternbergovim stanicama. Osim klasičnog uzorka, nešto rjeđe viđaju se sitnostanični uzorak, limfocitni uzorak, uzorak nalik Hodgkinovom (*Hodgkin-like*) i mješoviti uzorak. (4, 8, 64) Prema morfološkim i imunofenotipskim karakteristikama, najčešće diferencijalno-dijagnostički u obzir dolaze klasični Hodgkinov limfom (CHL) i nespecificirani periferni T-stanični limfom (PTCL-NOS). (64) Osim detaljne anamneze i fizikalnog pregleda, u tijek dijagnostičke obrade i kliničke procjene uključeni su, naravno, laboratorijski nalazi iz krvi, radiološke metode oslikavanja (najčešće CT ili PET za određivanje kliničkog stadija bolesti), periferni razmaz krvi, aspiracija i/ili

biopsija koštane srži, biopsija (ekscizija) limfnog čvora, imunofenotipske, molekularne i citogenetičke analize. Prognoza ALK-pozitivnog ALCL bolja je nego u slučaju drugih tipova sistemskih primarnih T-staničnim limfoma nakon prikladne inicijalne terapije. Većina pacijenata ima dobar odgovor na primjenu kemoterapijskih protokola temeljenih na antraciklinima, te uz njih postiže i potpunu remisiju bolesti. (64) Najčešće se u inicijalnoj terapiji koristi dobro poznati CHOP protokol (ciklofosamid, doksorubicin, vinkristin i prednizon). Ponekad se u terapiju dodaje i etopozid (CHOEP protokol), a velika retrospektivna meta-analiza pokazala je da CHOEP poboljšava ishode liječenja kod mlađih osoba s ALK(+) ALCL (posebno onih s normalnim vrijednostima LDH prilikom postavljanja dijagnoze), ali je previše toksičan za starije pacijente. (64, 65) Kod starijih pacijenata preferira se korištenje CHOP ili da-EPOCH (*dose-adjusted* etopozid, ciklofosamid, doksorubicin, vinkristin i prednizon) protokola. U nekim ustanovama se da-EPOCH primjenjuje kao terapija prvog izbora u većine ALK(+) ALCL pacijenata, neovisno o dobi. (64) Sveukupno, očekuje se da otprilike tri četvrtine odraslih pacijenata s ALK(+) ALCL bude izliječeno nakon punog slijeda (6-8 ciklusa) polikemoterapije. (64) Pristup je nešto složeniji u slučaju kada dođe do relapsa bolesti ili bolest ima slab odgovor na inicijalnu terapiju. Tada se koriste kombinacije poput ICE (ifosfamid, etopozid, karboplatin), DHAP (deksametazon, cisplatin, visoka doza citarabina), ESHAP (etopozid, solumedrol, visoka doza citarabina, karboplatin), GemOx (gemcitabin, oksaliplatin) ili GDP (gemcitabin, deksametazon, cisplatin). U programima uz visoke doze kemoterapeutika provodi se ponekad i autologna/alogenična transplantacija hematopoetskih matičnih stanica. Danas postoje i noviji lijekovi kao što je *brentuximab vedotin* (imunokonjugat usmjeren na CD30 antigen) ili ALK-inhibitori poput *crizotiniba*, *ceritiniba*, *alectiniba* ili *brigatiniba* čiji se rezultati tek dokazuju u kliničkim studijama.

ALK(-) ALCL ima nešto lošiju prognozu i ishode liječenja (preživljenje je negdje između onoga kod ALK(+) ALCL i onoga kod PTCL-NOS), s ukupnim petogodišnjim preživljenjem od 55%. (64) Sveukupno, očekuje se da otprilike polovica pacijenata bude izliječena nakon inicijalne primjene agresivnih polikemoterapijskih protokola. Naravno, velik utjecaj na preživljenje ima međunarodni prognostički indeks (IPI, *International Prognostic Index*), odnosno spadaju li pacijenti u grupu niskog, srednje niskog, srednje visokog ili visokog rizika. (64) Razvijaju se i molekularni i/ili genetički

prognostički markeri koji bi imali kliničku primjenu u odluci o najprimjerenijoj terapiji. Iako je CHOP protokol i dalje najčešće korišten kao inicijalna terapija, njime se ne postižu zadovoljavajući rezultati. Slično kao i kod ALK(+) ALCL, dodavanje etopozida (CHOEP) i primjena da-EPOCH protokola pokazali su se kao nešto bolja opcija. ALK(-) ALCL karakteriziraju lošiji odgovor na inicijalnu terapiju i viša stopa relapsa, a pristup liječenju sličan je kao kod ALK(+) ALCL s relapsima i lošim odgovorom na terapiju - primjena visokih doza kemoterapeutika i transplantacija hematopoetskih matičnih stanica. U Americi i Europi najčešće se koriste ICE, DHAP i ESHAP (spomenuti ranije). (64) Pacijenti koji ne odgovaraju na primjenu kemoterapeutika, trebali bi razmotriti sudjelovanje u kliničkim pokusima i/ili biti liječeni novim odobrenim lijekovima. U novije vrijeme, nekoliko je lijekova s jedinstvenim mehanizmima djelovanja razvijeno i odobreno u Americi (i izvan) za liječenje relapsa i onih oblika primarnih T-staničnih limfoma koji su refrakterni na terapiju (uključujući ALCL). Među njima je već spomenuti *brentuximab vedotin*, zatim *pralatrexat* (inhibitor dihidrofolat reduktaze (DHFR) i inhibitori histon-deacetilaze (HDAC) *romidepsin* i *belinostat* (odobreni u SAD-u). (64) Zapažen je i brzi razvoj CAR-T tehnologije (*chimeric antigen receptor*) u genskoj terapiji tumora. Tek ćemo u budućnosti vidjeti, za sada obećavajuće rezultate CAR-T stanične terapije. (64)

5.2. Kliničke značajke primarno kožnog ALCL-a (PC-ALCL)

Primarno kožnom ALCL pripada 9% među limfomima kože. (4) Kod PC-ALCL uobičajeno se ne nalazi translokacija t(2;5) i njegova etiologija ostaje nepoznata. Obično se manifestira kao pojedinačni eritematozni kožni nodul (ili lokalizirana grupa nodula), a neki od njih mogu površinski ulcerirati. (4, 66) U otprilike 25% pacijenata događa se spontana regresija tih lezija u većoj ili manjoj mjeri. (4) U sklopu inicijalne dijagnostičke obrade, trebalo bi napraviti i CT/PET snimke kako bi se utvrdilo da osim kože, nema zahvaćanja limfnih čvorova i drugih unutarnjih organa, odnosno kako bi se isključila mogućnost da se radi o sistemskom ALCL s ektranodalnom kožnom manifestacijom. Iako se većina pacijenata prezentira s lokalnim kožnim zahvaćanjem (bolest nije proširena), u rijetkim primjerima može biti prisutna diseminirana kožna bolest, a u tom slučaju veći je i rizik širenja na druge organe. Zahvaćenost izvan

kože pojavljuje se u 5-10% pacijenata, a većinom se radi o zahvaćanju regionalnih limfnih čvorova. (4, 66) U WHO-EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) klasifikaciji, opisuje se da PC-ALCL ima anaplastičnu, pleomorfnu i imunoblastičnu morfoloiju. Osim toga, opisan je i upalni morfološki uzorak, koji se dijeli na neutrofilima bogati i limfocitni uzorak (ovisno o tipu upalnih stanica). (4) Ponekad nije moguće razlikovati limfomatoidnu papulozu (LyP) i primarno kožni oblik CD30(+) ALCL na temelju histoloških kriterija. Tako se klinički izgled i klinički tijek koriste kao odlučujući kriterij za konačnu dijagnozu i izbor terapije. LyP je benigna bolest dugoga kliničkog tijeka s relapsima i remisijama. (4, 66) Slično tome, na temelju histološke slike kožne promjene ne može se pouzdano reći radi li se o PC-ALCL ili kožnoj manifestaciji sistemskog ALCL. Solitarne i lokalizirane promjene PC-ALCL najbolje se liječe kirurškom ekscizijom ili radioterapijom. Oba pristupa postižu potpunu remisiju u više od 95% slučajeva. Ipak, u oko 40% pacijenata javlja se relaps unutar perioda od 2 mjeseca do nekoliko godina. (4) Multifokalni oblik bolesti zahtijeva sistemsku primjenu kemoterapeutika (najčešće CHOP ili metotreksat). PC-ALCL ima bolju prognozu nego sistemski ALCL. Općenito, PC-ALCL ima povoljan klinički tijek (petogodišnje preživljenje veće od 90%), sa spontanom regresijom kožnih lezija u 25-40% slučajeva. (4, 66)

5.3. BIA-ALCL: klinička slika

Otprilike do 80% žena s BIA-ALCL klinički se prezentira slikom perzistentnog seroma ili periprostetičke efuzije/seroma, kojemu može biti pridružena i oteklina dojke, asimetrija ili bol. (11, 52, 67) Razvoj "odgođenog" seroma (više od 1 godine nakon augmentacije) svakako bi trebao pobuditi sumnju i trebalo bi poduzeti daljnje korake ka razrješenju uzroka. Naime, kod žena koje se prezentiraju s odgođenim seromom, rizik za BIA-ALCL iznosi do 10%. (11, 67) Ipak, razvoj odgođenog seroma je rijedak (oko 0.1%) i u tom slučaju trebalo bi diferencijalno dijagnostički razmotriti i češće uzroke poput izvanjske traume i infekcije. (19, 68, 69) Druga klinička prezentacija je u obliku tumorske mase s mogućim zahvaćanjem limfnih čvorova, no takvu sliku razvija manji dio pacijentica (10-20%). (52) U nekoliko slučajeva opisane su i kožne lezije, kapsularne kontrakture i B- simptomi. (11, 23, 30) Jednaka je

zahvaćenost lijeve i desne dojke. Vrlo rijetko budu opisani slučajevi s bilateralnim zahvaćanjem kapsula obiju dojki. (70, 71)

Slučajevi koji se prezentiraju kao serom obično se nazivaju "in situ BIA-ALCL" jer histopatološki kod njih nema zahvaćanja kapsule implantata, odnosno proces je ograničen na prostor oko samog implantata, unutar kapsule. Nasuprot tome, u slučajevima koji se prezentiraju tumorskom masom, histopatološki se nalazi difuzna infiltracija kapsule i susjednih tkiva, pa se taj tip naziva "infiltrativni BIA-ALCL". (25, 53) Klinička prezentacija u trenutku postavljanja dijagnoze ima implikacije na tijek liječenja i prognozu, sa značajno lošijim ishodima i kraćim preživljenjem u slučaju "infiltrativnog BIA-ALCL". Prema jednoj retrospektivnoj studiji od 19 slučajeva, njih 11 je klasificirano kao "in situ BIA-ALCL", sa stopostotnim dvogodišnjim preživljenjem, dok je u grupi "infiltrativnog BIA-ALCL" dvogodišnje preživljenje iznosilo 52.5%. (25) Loš prognostički čimbenik je i zahvaćenost regionalnih limfnih čvorova prilikom postavljanja dijagnoze: Ferrufino-Schmidt i suradnici (72) analizirali su 70 pacijentica s BIA-ALCL, od kojih je 20% u inicijalnoj kliničkoj slici imalo zahvaćene regionalne limfne čvorove (predominantno se radi o aksilarnim limfnim čvorovima). Ukupno petogodišnje preživljenje tih pacijentica iznosilo je 75%, u usporedbi s 97.9% kod pacijentica bez zahvaćenih limfnih čvorova. (72)

Rezultati sustavnog pregleda Leberfinger i suradnika (37) prikazani su u Tablici 2. Njihova analiza uključivala je 95 pacijentica i, kao brojni drugi izvori, pokazuje da je najčešća klinička prezentacija u obliku povećanja dojke, odnosno razvoja kasne efuzije tekućine oko implantata, i to otprilike 10 godina nakon augmentacije.

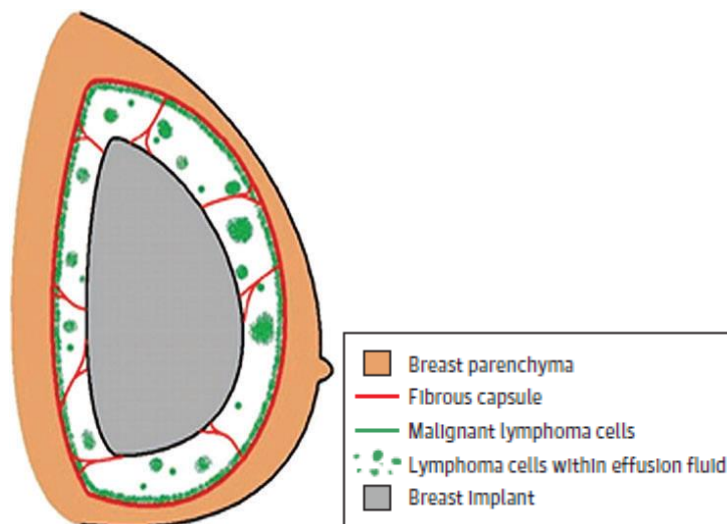
Tablica 2. Kliničkopatološke značajke 95 pacijentica s BIA-ALCL uključenih u sustavni pregled literature. Prema: Leberfinger (2017.), str. 1163 (37)

Variable	Value
Age at onset, mean, y (n = 94)	51
Time to onset, y (n = 85)	10
Type of surgery, No./total No. (%)	
Reconstruction	43/80 (54)
Cosmetic	37/80 (46)
Type of implant, No./total No. (%)	
Saline	31/80 (39)
Silicone	49/80 (61)
Initial presentation, No./total No. (%)	
Seroma	55/83 (66)
Mass	7/83 (8)
Both seroma and mass	6/83 (7)
Other	15/83 (18)

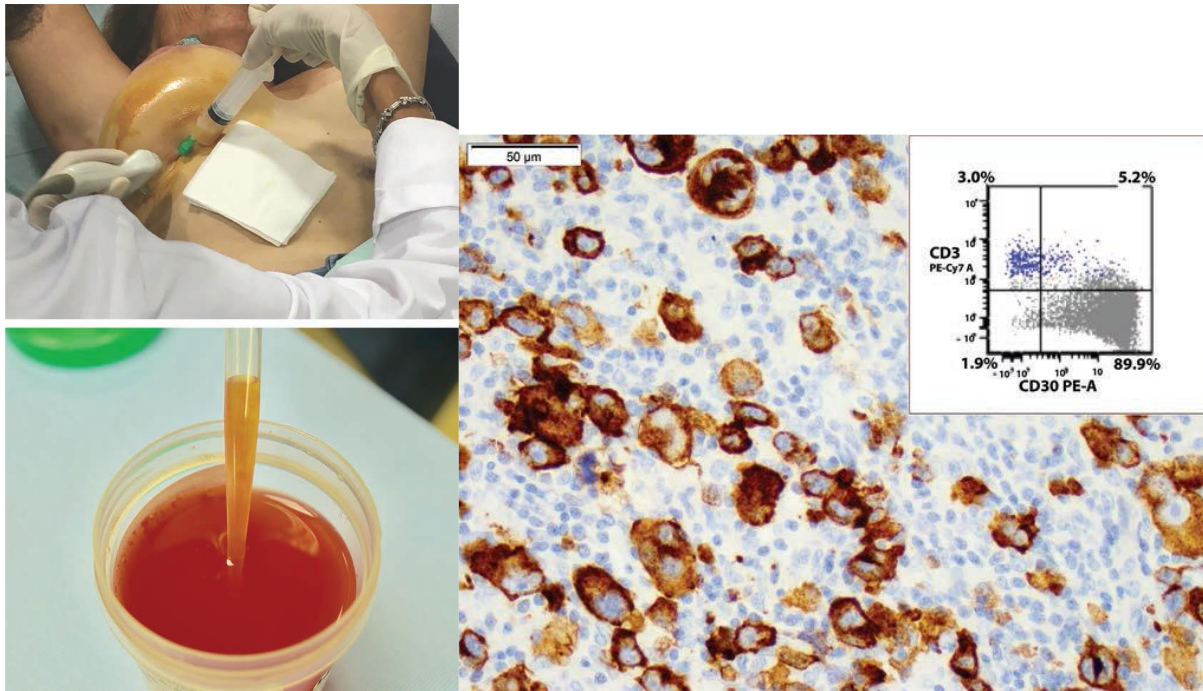
5.4. BIA-ALCL: dijagnostika

Kod pacijentica sa simptomima i znakovima mogućeg BIA-ALCL, potrebno je odmah započeti daljnju dijagnostičku obradu. Ultrazvuk dojke obično je prvi izbor za procjenu postoji li u dojci kolekcija tekućine ili tumorska masa, a pod kontrolom ultrazvuka moguće je odmah napraviti i aspiraciju tekućine iglom (barem 10 mL, idealno 50-100 mL). (37, 52) Golim okom, tekućina izgleda gusto i zamućeno. Ponekad se koristi i magnetska rezonancija (MR) dojki, a ona je posebno korisna u slučajevima koji se prezentiraju tumorskom masom u dojci. (73) Aspiracija tekućine ili biopsija tumorske mase obavezna je u slučajevima suspektnih na BIA-ALCL. Aspiriranu tekućinu nužno je poslati na citologiju i protočnu citometriju (uključujući određivanje ekspresije CD30 antigena). (69) Citološka analiza pokazuje prisutnost velikih, pleomorfnih tumorskih stanica s nepravilnim membranama, obilnom vakuoliziranom citoplazmom i velikim, ekscentričnim, polimorfnim, bubrežasto oblikovanim jezgrama (*hallmark cells*) s istaknutim jezgricama. (52, 74) Kako citološke značajke nisu patognomonične za BIA-ALCL i mogu se zamijeniti s drugim malignomima, za postavljanje definitivne dijagnoze nužna je imunofenotipizacija - najbolje imunohistokemijom i protočnom citometrijom. (52, 74) Slično tome, u slučaju tumorske mase ili limfadenopatije, potrebna je biopsija s protočnom citometrijom i evaluacijom T-staničnih markera uključujući CD30. BIA-ALCL je CD30 pozitivan,

EMA (*epithelial membrane antigen*) pozitivan i ALK negativan. Ekspresija T-staničnih antigena je varijabilna: najčešće se pronalazi pozitivan CD4, pa nešto rjeđe CD3, CD45 i CD2. (37, 75) Molekularne analize uglavnom dokazuju i monoklonsko gensko preslagivanje u genu za T-stanični receptor (TCR) γ . (74) Nakon što je dijagnoza BIA-ALCL patohistološki potvrđena, slučaj je potrebno prijaviti (npr. u PROFILE registar i proizvođaču implantata). U sljedećem koraku potrebno je odrediti stadij bolesti (*staging*), iako se u velikoj većini pacijenata radi o ranom stadiju. Preferirana slikovna tehnika za tu svrhu je PET/CT. (37, 52) Najčešće se snimanje obavlja nakon kirurškog zahvata i nakon što prođe dovoljno vremena za adekvatno cijeljenje kirurške rane, da bi se izbjeglo lažno-pozitivno nakupljanje [^{18}F]-fluorodeoksiglukoze. (37, 52) Postoje prijepori oko ispravnog vremenskog trenutka za PET/CT snimanje: neki zagovaraju da se ono napravi prije bilo kakve kirurške intervencije, jer može utvrditi moguću prisutnost kapsularnih masa, invazije torakalnog zida ili bolesti izvan dojke, uključujući suspektne regionalne limfne čvorove koji se onda mogu uzorkovati u vrijeme kirurške intervencije. (52, 67) Biopsiju koštane srži trebalo bi raditi samo u pacijenata s izraženom sumnjom na zahvaćenost koštane srži ili perzistentnom, neobjašnjivom citopenijom. (67) Idealno bi bilo svaki pojedinačni slučaj (i odluke u vezi njega) raspraviti u multidisciplinarnom timu sastavljenom od kirurga, onkologa, radiologa i hemato-patologa. (52)



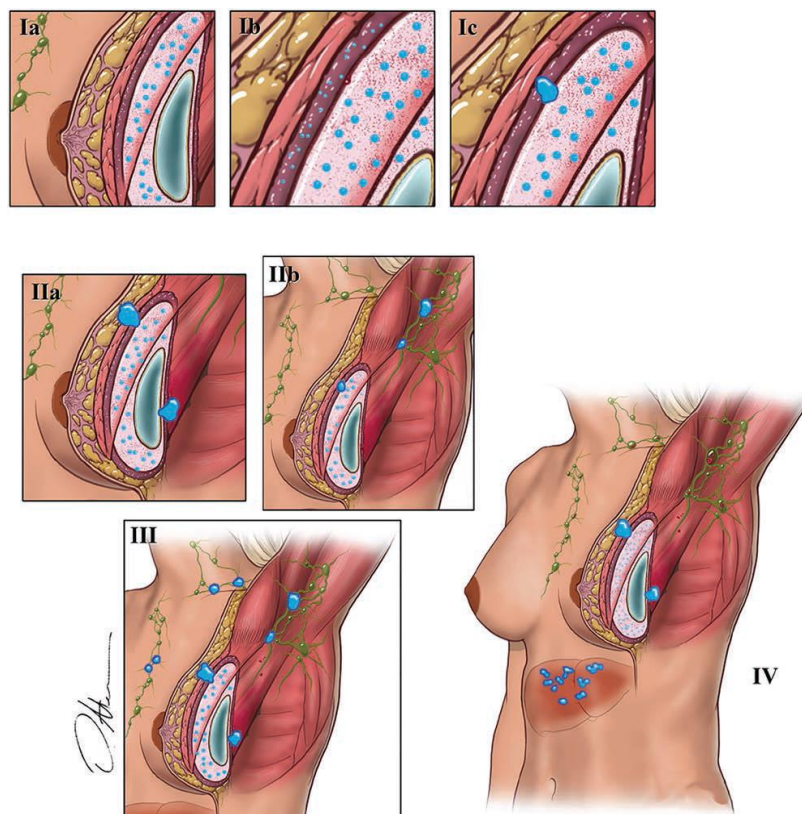
Slika 4. Shematski izgled - maligne stanice nalaze se u tekućini unutar septiranog prostora između implantata i fibrozne kapsule, a također i unutar serofibrinoznog eksudata uz unutarnju stranu kapsule. Nema invazije izvan fibrozne kapsule u parenhim dojke. Prema: Thompson (2010.) (76)



Slika 5. Periprostetička kolekcija tekućine punktira se pod kontrolom ultrazvuka. Tekućina ima serozni, viskozni i/ili sukrvav izgled. (lijevo) Analizom punktata pronalaze se velike pleomorfne stanice s istaknutim potkovasto oblikovanim jezgrama i jakom difuznom reaktivnošću na CD30 prilikom imunohistokemije. (desno) Umetnuti prikaz (desno gore) prikazuje jedinstvenu populaciju T- stanica na protočnoj citometriji. Prema: Clemens (2018.) (77)

Klinički stadij bolesti (*staging*) za BIA-ALCL prije se određivao kao za "tekuće" tumore (limfome i leukemije), ali njegova biologija podupire i preferira *staging* kao solidnog tumora. U Lugano reviziji klasičnog Ann Arbor *staging* sustava za limfome radi se o stupnjevanju tekućih tumora, pri kojemu stadij IE označava bolest ograničenu na jedno ektranodalno (E) mjesto kao što je dojka ili kapsula implantata, a stadij IIE ektranodalnu bolest ograničenu na dojku i ipsilateralne aksilarne limfne čvorove. (78, 79) Prema tom klasifikacijskom sustavu, skoro svi BIA-ALCL pacijenti imaju bolest niskog stadija, bilo stadij IE (83-96%) ili stadij IIE (3.6-18.8%). (11, 77) Zbog ograničene primjene Ann Arbor sustava u slučaju BIA-ALCL (koji ne uzima u obzir kapsularnu invaziju ili penetraciju), smjernice NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) sada uključuju TNM sustav (tumor, nodus, metastaza) za solidne tumore. Takav sustav predložio je M. D. Anderson centar za rak (*MD Anderson Cancer Center*), a osmišljen je po primjeru AJCC (*American Joint Committee on Cancer*) TNM sustava. (77, 78) Iako prezentacija BIA-ALCL u osnovi izgleda kao

binarna (ili samo u obliku efuzije tekućine, ili u obliku invazivne mase), TNM klasifikacija pokazuje da se radi o spektru kliničkih stadija bolesti s ovakvom raspodjelom: IA (35-70%), IB (3-11%), IC (8-13%), IIA (8-25%), IIB (3-5%), III (3-9%) i IV (1-2%). (11, 22, 73, 78) Pri tome vrijedi: IA = T1 N0 M0, IB = T2 N0 M0, IC = T3 N0 M0, IIA = T4 N0 M0, IIB = T1-3 N1 M0, III = T bilo koji N2 M0 ili T4 N1 M0, IV = T bilo koji N bilo koji M1. U patološkom stadiju T1 tumorske su stanice ograničene na efuziju tekućine ili sloj na luminalnoj strani kapsule, stadij T2 znači da postoji rana invazija kapsule, u stadiju T3 postoji nakupina stanica u obliku mase koja infiltrira kapsulu, a u T4 tumor infiltrira i tkivo izvan kapsule. Oznaka N0 znači da nema zahvaćanja limfnih čvorova, N1 znači da je zahvaćen jedan regionalni čvor, a N2 da je zahvaćeno više regionalnih čvorova. Oznaka M0 znači da nema širenja na druge organe, a M1 da postoji zahvaćanje drugih organa (udaljene metastaze). Važno je uočiti da se BIA-ALCL u svim stadijima i prezentacijama klasificira kao limfom - iako je indolentan u ranim stadijima (nalikuje limfoproliferativnim poremećajima), radi se o malignoj bolesti koja može postati invazivna i metastazirati.



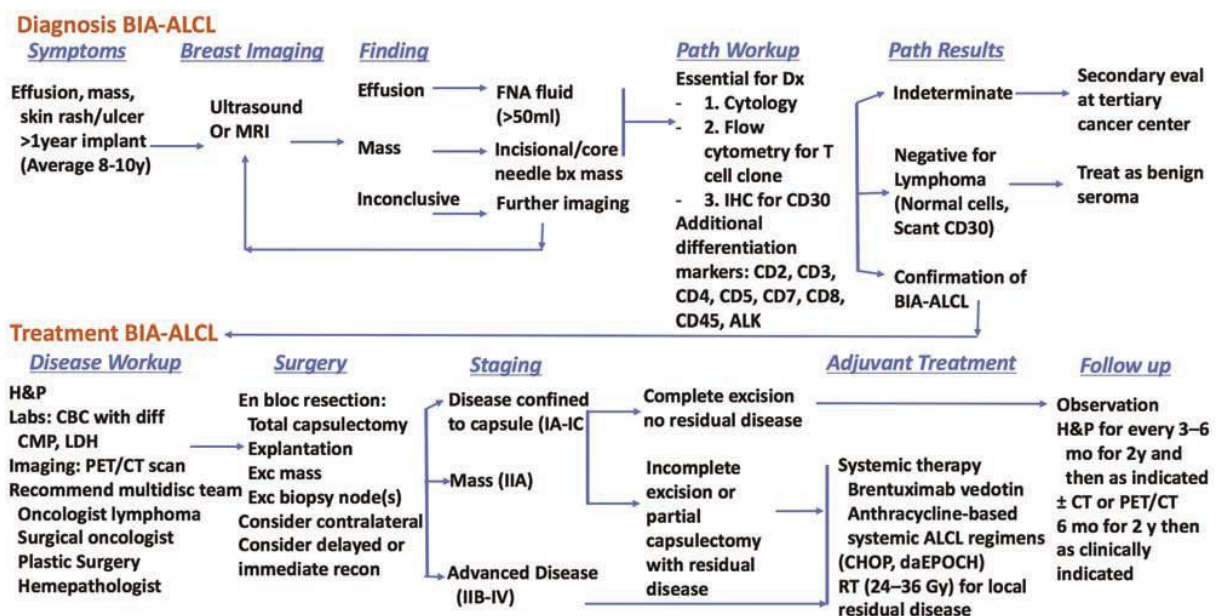
Slika 6. Kliničko-patološki stadiji BIA-ALCL prema sustavu M. D. Anderson za solidne tumore (na principu AJCC TNM sustava). Prema: Clemens (2016.) (11)

5.5. BIA-ALCL: liječenje

Osnova liječenja BIA-ALCL je uklanjanje (eksplantacija) implantata i kompletna ekscizija rezidualnih masa (kompletna kapsulektomija) s negativnim rubovima. Kako se više od 80% pacijenata prezentira s lokaliziranom bolešću (stadiji IA-IIA), sam kirurški zahvat predstavlja standardni pristup liječenja. (52) Kako je navedeno ranije, pacijenti sa sistemskim ALK-negativnim ALCL tipično se prezentiraju u uznapreovalom stadiju bolesti i imaju lošije ishode, što je u suprotnosti s BIA-ALCL (također je ALK-negativan), koji je indolentnog tijeka i povoljnih ishoda u većine pacijenata. (80) Limfom koji se uspješno liječi (samo) kirurškom resekcijom kosi se sa standardnom paradigmom liječenja limfoma, koja uključuje sustavnu kemoterapiju, radioterapiju, ili oboje. (37) Ranije je već spomenuto da se BIA-ALCL ponaša više kao solidni tumor, nego kao limfom (zbog čega je prikladnije TNM supnjevanje, umjesto Ann Arbor klasifikacije). Opisi slučajeva govore u prilog tome da je kod pacijenata s lokaliziranom bolešću (stadij I, serom) dovoljno napraviti kompletnu kapsulektomiju i ukloniti implantat, bez dodatnih intervencija. (37) Potrebno je pažljivo pregledati tkivo i uzeti uzorke kapsule uz implantat, da bi se utvrdila dubina invazije i negativitet rubova. (72, 81) Sloj tumorskih stanica u kapsuli može biti diskontinuiran ili, u manje agresivnim slučajevima, ograničen na unutarnji dio kapsule. (52) U odsutnosti zahvaćanja limfnih čvorova, ne preporuča se njihova disekcija (također, ako uzmemo u obzir da ALCL nije bolest vezana uz parenhim dojke, nema potrebe za biopsiju sentinel limfnog čvora). (52) Procijenjeno je da 2-4% pacijenata razvije bilateralnu bolest, pa je kirurzima ostavljeno da razmotre uklanjanje i kontralateralnog implantata i kapsule. (78) Nakon zahvata, preporučuju se kontrolni pregledi svakih 3 do 6 mjeseci i CT toraksa, abdomena i zdjelice (ili PET/CT) svakih 6 mjeseci u prve 2 godine od zahvata. (37) Ako kompletna ekscizija tehnički nije izvediva ili se nalazom patologa otkrije nepotpuna ekscizija ili parcijalna kapsulektomija, koristi se lokalno zračenje kao adjuvantna terapija u odsutnosti sistemske bolesti. (37) Radioterapija se također koristi kao osnovni modalitet liječenja u slučaju neresektabilnih tumora (s invazijom torakalnog zida). Lokalni povrat bolesti najčešći je nakon repotpunih resekcija ili parcijalnih kapsulektomija, a u tom slučaju kiruršku resekciju može olakšati lokalizacija uz pomoć radioaktivnih zrnaca. (78) Pacijenti s uznapreovalom bolešću, uključujući tumorsku masu (stadij II), zahvaćanje limfnih čvorova (stadij II/III) ili udaljeno proširenu bolest (stadij IV), trebali bi biti upućeni onkologu zbog

kemoterapije, radioterapije, ili kombinacije (odnosno, trebalo bi zajednički, u multidisciplinarnom timu odlučiti o najprikladnijoj strategiji liječenja). CHOP kemoterapija (sa ili bez radioterapije) pokazala se uspješnom u liječenju proširene bolesti (stadiji II-IV). (37) Iako ne postoje jasni podaci, preporučuje se 6 ciklusa CHOP kemoterapije. (82) Ostali protokoli uključuju CHOEP, da-EPOCH i brentuximab vedotin u sistemske primjeni. Brentuximab vedotin (konjugat anti-CD30 protutijela i antitubulinskog lijeka MMAE - monometil auristatin E) odobren je za liječenje relapsa sistemskog ALCL-a (odobrila FDA), ali mogao bi također biti koristan i u liječenju uznapredovalih BIA-ALCL (u nekoliko opisanih slučajeva pokazuje obećavajuće rezultate). (52, 83, 84) Primjerice, brentuximab vedotin mogao bi imati ulogu neoadjuvantnog lijeka u slučaju invazije torakalnog zida tumorom, s ciljem snižavanja kliničkog stadija (*downgrading, downstaging*). (77, 85, 86) S obzirom na otkrivene genske promjene tumorskih stanica u nekim slučajevima, kliničke studije s JAK/STAT inhibitorima mogle bi pružiti nove terapijske mogućnosti. Slično tome, prisutnost *up*-regulacije PD1/PDL1 osi mogla bi biti temelj za istraživanje anti-PD-1/PD-L1 imunoterapeutika. (52)

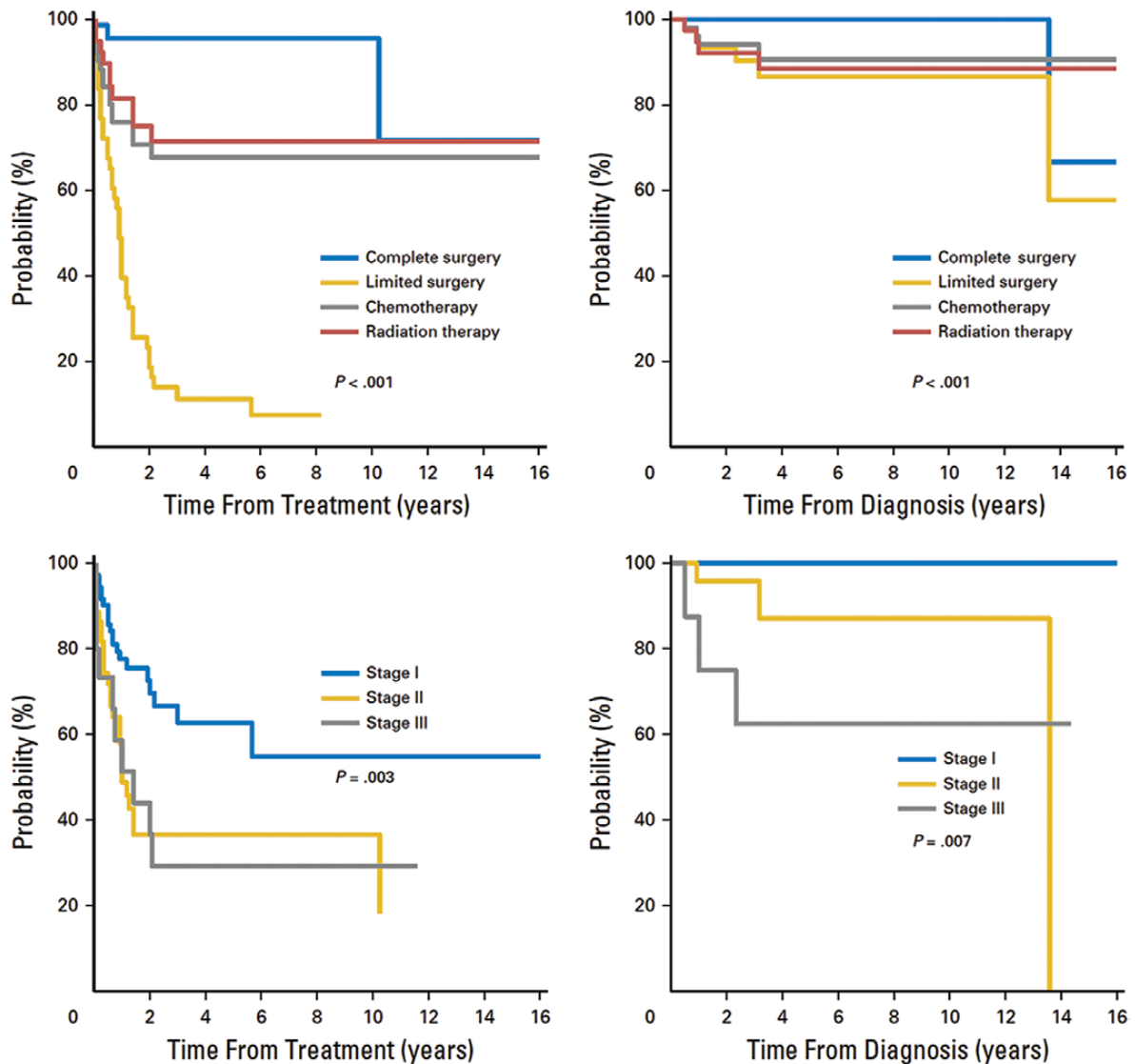
Pacijenti nakon provedenog liječenja ostaju pod nadzorom, s redovitim kontrolnim pregledima svakih 3 do 6 mjeseci u razdoblju od 2 godine, a nakon toga ovisno o kliničkoj prosudbi.



Slika 7. Algoritam dijagnostike i liječenja BIA-ALCL prema NCCN smjernicama. Prema: Clemens (2019.) (78)

5.6. BIA-ALCL: ishod i prognoza

Općenito, BIA-ALCL biološki je indolentna bolest s izvrsnom dugoročnom prognozom kada je bolest ograničena na kapsulu i liječena kompletnom kirurškom resekcijom. Iako se u rijetkim slučajevima nekih malignoma može dogoditi spontana regresija, do sada još nije potvrđen slučaj spontane rezolucije ove bolesti bez ikakve terapijske intervencije. (77) Statistički lošija prognoza utvrđena je kod pacijenata s formiranjem tumorske mase i ekstrakapsularnim širenjem. (80) Miranda i suradnici izvijestili su o dugoročnim ishodima 60 pacijenata i pronašli da je više pacijenata bez tumorske mase postiglo potpunu remisiju u usporedbi s pacijentima s tumorskom masom (93% od 42 pacijenta, u usporedbi sa 72% od 18 pacijenata). (80) Clemens i suradnici (11) izvijestili su o ishodima 87 pacijenata liječenih samo kirurški (40%); kirurški i radioterapijom (9%); kirurški i kemoterapijom (19%); kirurški, kemoterapijom i radioterapijom (30%); i samo kemoterapijom (2%). Prema njihovim rezultatima, pacijenti kojima je učinjena potpuna kirurška ekscizija (kompletna kapsulektomija i uklanjanje implantata) imali su bolje ukupno preživljenje ($P = .022$) i preživljenje bez bolesti (*event-free survival*, $P = .014$) u usporedbi s onima kojima je učinjena parcijalna kapsulektomija sa/bez kemoterapije i radioterapije. Medijan ukupnog vremena preživljenja nakon dijagnoze BIA-ALCL iznosio je 13 godina, a stope ukupnog preživljenja iznosile su 94% (nakon 3 godine) i 91% (nakon 5 godina). Prisutnost tumorske mase u vrijeme postavljanja dijagnoze i ekstrakapsularno širenje bolesti bili su povezani s većim rizikom povrata bolesti i smrtnog ishoda. U usporedbi s kliničkim stadijem I, stopa povrata bolesti bila je 2.6 puta veća u stadiju II i 2.7 puta veća u stadiju III. Slučajevi potpune kirurške ekscizije imali su najnižu stopu povrata bolesti (4%) nakon jedne, tri i pet godina. (11, 77, 78)

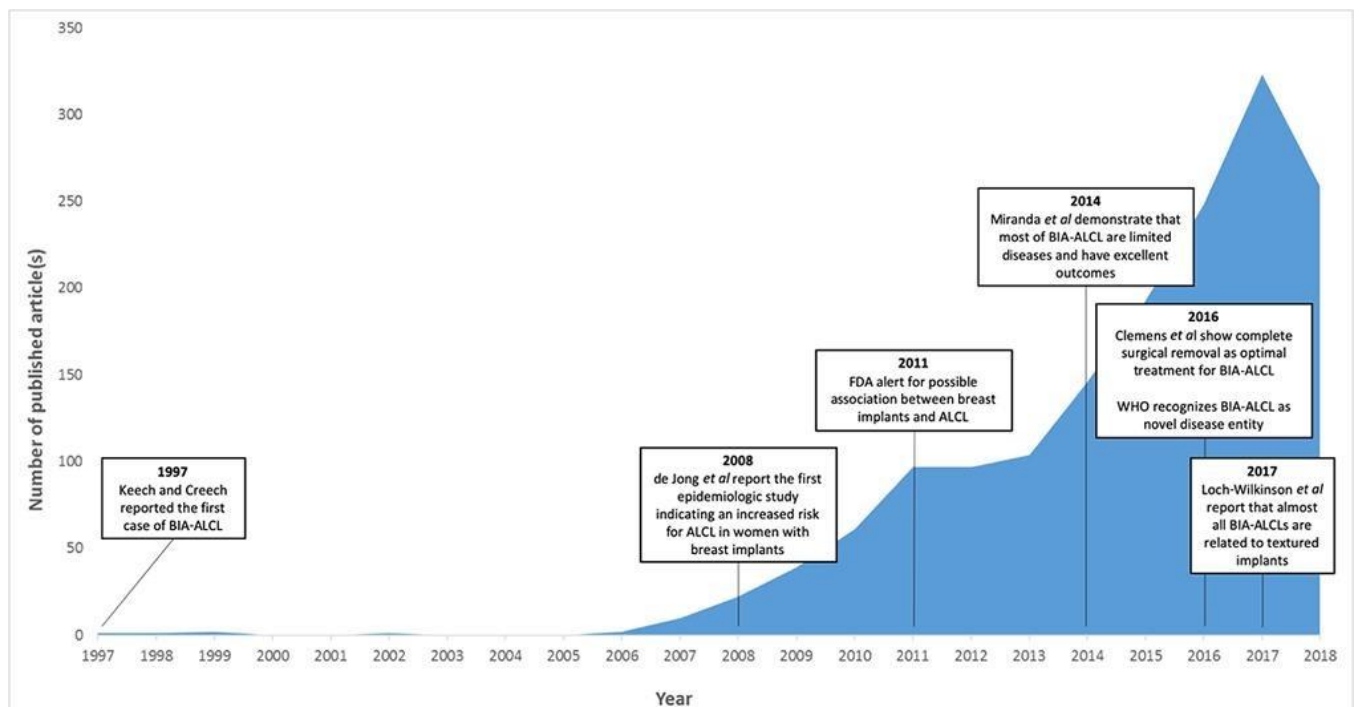


Slika 8. Kaplan-Meierove krivulje preživljenja s obzirom na modalitet liječenja (gore) i TNM stadije (dolje). Preživljenje bez bolesti (lijevo), ukupno preživljenje (desno). Prema: Clemens (2016.) (11)

U studiji Laurenta i suradnika (25), stope preživljenja također su bile više kod pacijenata koji su se prezentirali sa seromom: 11 od 11 pacijenata sa seromom bilo je živo nakon 18 mjeseci, a 4 od 8 pacijenata s tumorskom masom bilo je živo nakon 2 godine. U sustavnom pregledu Leberfinger i suradnika (37), od 95 analiziranih slučajeva, 5 pacijenata imalo je povrat bolesti, a 5 je umrlo zbog bolesti. Prema podacima na mrežnim stranicama (iz 6. srpnja 2019), FDA je potvrdila da iako ostaje teško utvrditi točan broj slučajeva BIA-ALCL, pažljivim pregledom utvrđeno je 573 jedinstvenih prijavljenih slučajeva u svijetu, koji uključuju 33 poznate smrti. (63)

6. Zaključak

Iako je BIA-ALCL prvotno opisan prije više od 20 godina, tek se unazad nekoliko godina pojavio val zabrinutosti i povećane pažnje među liječnicima, javnosti i medijima. Razlog tome možda leži u činjenici da se radi o vrlo rijetkoj bolesti, s incidencijom od 1 na 20 000 - 30 000 žena s implantatima. (58) S druge strane, žene s teksturiranim implantatima imaju veću stopu incidencije u usporedbi s onima s glatkim implantatima, a ona doseže procijenjenih 1 na 3 000. (58) To i nije tako mala brojka ako uzmemo u obzir da se otprilike 450 000 implantata dojki godišnje ugrađuje u SAD-u, a otprilike 10 milijuna žena širom svijeta ima implantate u dojkama. (11) Iako stvarna incidencija ostaje kontroverzna, čini se da je dijagnosticiranje BIA-ALCL u porastu kako i pacijenti i liječnici postaju svjesni ove bolesti. (37) Kako su se pojavljivali novi slučajevi i dokazi, tako je rasla pozornost nacionalnih i regulatornih agencija prema primjeni teksturiranih implantata.



Slika 9. Grafički prikaz vremenskog tijeka objavljivanja članaka o BIA-ALCL i pojedinih novih spoznaja o toj bolesti. Prema: Marra (2020.) (52) Dostupno na: [https://www.cancertreatmentreviews.com/article/S0305-7372\(20\)30001-3/fulltext](https://www.cancertreatmentreviews.com/article/S0305-7372(20)30001-3/fulltext)

S obzirom na široku primjenu teksturiranih implantata u estetske i/ili rekonstruktivne svrhe (barem u Europi) u zadnjih nekoliko desetljeća, preporučljivo je

implementirati programe praćenja i pojačan nadzor svih žena s implantatima u dojka. (52) U slučaju kliničke sumnje na serom ili tumorsku masu, ultrazvuk dojke općenito je prva preporučena dijagnostička procedura. Treba dodati da bi slučajeve s kliničkom sumnjom na BIA-ALCL trebalo uputiti u ustanove s iskustvom ove bolesti, kako bi se o svakom pojedinom slučaju raspravilo unutar multidisciplinarnog tima i utvrdio prikladan dijagnostičko-terapijski slijed. Vrlo je važno da među liječnicima raste svijest o ovoj novoj bolesti jer će to, u kombinaciji s usvojenim dijagnostičkim algoritmima, pridonijeti ispravnom i pravovremenom postavljanju dijagnoze BIA-ALCL. Donesene su i širom svijeta prihvaćene NCCN smjernice za dijagnozu i liječenje, što je od velike pomoći kliničarima. U velikoj većini slučajeva, prognoza ove bolesti je povoljna kada se bolest dijagnosticira i liječi u ranim stadijima. Obaveza prijavljivanja novih slučajeva vladinim agencijama/proizvođačima implantata/međunarodnim registrima također je vrlo važna jer pridonosi boljem razumijevanju ove bolesti i utvrđivanju stvarne incidencije.

Liječnici bi uvijek trebali sa svojim pacijentima raspraviti koristi i rizike ugradnje implantata, tako da su pacijenti potpuno informirani, senzibilizirani na ovu dijagnozu i sposobni prepoznati potencijalne simptome koji bi na nju ukazivali. Sigurno je da su daljnja istraživanja potrebna kako bismo bolje razumjeli etiologiju i patogenezu ove bolesti, te utvrdili ciljne i učinkovite korake ka smanjenju rizika. Sigurnost pacijenata naša je prva i najvažnija zadaća.

7. Zahvale

Zahvaljujem svojem mentoru, prof. dr. sc. Srećku Budiju, na strpljenju i pomoći tijekom pisanja ovoga rada.

Zahvaljujem i članovima Povjerenstva, prof. dr. sc. Radi Žicu i doc. dr. sc. Tomislavu Meštroviću, na vremenu uloženom u čitanje i ocjenjivanje rada.

Na kraju, zahvaljujem svojoj obitelji, kolegama i prijateljima bez čije podrške bi cijeli studij bio značajno teži.

8. Literatura

1. <https://lymphoma.org/aboutlymphoma/nhl/alcl/> Datum pristupa: 19.3.2020.
2. <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/3112/anaplastic-large-cell-lymphoma> Datum pristupa: 19.3.2020.
3. <https://lymphoma-action.org.uk/types-lymphoma-non-hodgkin-lymphoma-t-cell-lymphomas/anaplastic-large-cell-lymphoma-alcl> Datum pristupa: 19.3.2020.
4. <https://emedicine.medscape.com/article/208050-overview> Datum pristupa: 19.3.2020., 12.5.2020.
5. Duvic M, Moore D, Menter A, Vonderheid EC. Cutaneous T-cell lymphoma in association with silicone breast implants. *J Am Acad Dermatol.* 1995;32(6):939-42. doi:10.1016/0190-9622(95)91328-9
6. Keech JA Jr, Creech BJ. Anaplastic T-cell lymphoma in proximity to a saline-filled breast implant. *Plast Reconstr Surg.* 1997;100(2):554-5. doi:10.1097/00006534-199708000-00065
7. de Jong D, Vasmel WLE, de Boer JP, Verhave G, Barbé E, Casparie MK, i sur. Anaplastic large-cell lymphoma in women with breast implants. *JAMA.* 2008;300(17):2030-5.
8. Tsuyama N, Sakamoto K, Sakata S, Dobashi A, Takeuchi K. Anaplastic large cell lymphoma: pathology, genetics, and clinical aspects. *J Clin Exp Hematop.* 2017;57(3):120-142. doi:10.3960/jslrt.17023
9. Kim B, Roth C, Chung KC, Young VL, van Busum K, Schnyer C, i sur. Anaplastic large cell lymphoma and breast implants: A systematic review. *Plast Reconstr Surg.* 2011;127(6):2141-50. doi:10.1097/PRS.0b013e3182172418
10. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, i sur. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *2016;127(20):2375-90.* doi:10.1182/blood-2016-01-643569
11. Clemens MW, Medeiros LJ, Butler CE, Hunt KK, Fanale MA, Horwitz S, i sur. Complete surgical excision is essential for the management of patients with breast implant-associated anaplastic large-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2016;34(2):160-8. doi: 10.1200/JCO.2015.63.3412
12. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Blood.* 1997;89(11):3909-3918.
13. Vose J, Armitage J, Weisenburger D; International T-Cell Lymphoma Project. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology

findings and clinical outcomes. *J Clin Oncol*. 2008;26(25):4124-4130.
doi:10.1200/JCO.2008.16.4558

14. Cohen PL, Brooks JJ. Lymphomas of the breast. A clinicopathologic and immunohistochemical study of primary and secondary cases. *Cancer*. 1991;67(5):1359-1369. doi:10.1002/1097-0142(19910301)67:5<1359::aid-cncr2820670515>3.0.co;2-4

15. Brogi E, Harris NL. Lymphomas of the breast: pathology and clinical behavior. *Semin Oncol*. 1999;26(3):357-364.

16. Wiseman C, Liao KT. Primary lymphoma of the breast. *Cancer*. 1972;29(6):1705-1712. doi:10.1002/1097-0142(197206)29:6<1705::aid-cncr2820290640>3.0.co;2-i

17. Myckatyn TM, Mehta-Shah N, Duncavage E. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma: real, rare, but avoidable. *JAMA Surg*. 2019 Oct 23. doi:10.1001/jamasurg.2019.3154. [Epub ahead of print]

18. <https://www.plasticsurgery.org/for-medical-professionals/health-policy/bia-alcl-physician-resources> Datum pristupa: 1.5.2020.

19. Clemens MW, Nava MB, Rocco N, Miranda RN. 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

20. Clemens MW, McGuire PA. Discussion: A prospective approach to inform and treat 1340 patients at risk for BIA-ALCL. *Plast Reconstr Surg*. 2019;144(1):57-59. doi:10.1097/PRS.0000000000005756

21. TGA update on rare cancer associated with breast implants. Therapeutic Goods Administration 2016; Dostupno na: <https://www.tga.gov.au/node/733726>

22. de Boer M, van Leeuwen FE, Hauptmann M, Overbeek LIH, de Boer JP, Hijmering NJ, i sur. Breast implants and the risk of anaplastic large-cell lymphoma in the breast. *JAMA Oncol*. 2018;4(3):335-341. doi:10.1001/jamaoncol.2017.4510

23. Loch-Wilkinson A, Beath KJ, Knight RJW, Wessels WLF, Magnusson M, Papadopoulos T, i sur. 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;140(4):645-654. doi:10.1097/PRS.0000000000003654

24. Gidengil CA, Predmore Z, Mattke S, van Busum K, Kim B. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma: a systematic review. *Plast Reconstr Surg*. 2015;135(3):713-720. doi:10.1097/PRS.0000000000001037

25. Laurent C, Delas A, Gaulard P, Haioun C, Moreau A, Xerri L, i sur. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma: two distinct clinicopathological variants with different outcomes. *Ann Oncol*. 2016;27(2):306-314. doi:10.1093/annonc/mdv575
26. Brody GS, Deapen D, Taylor CR, Pinter-Brown L, House-Lightner SR, Andersen JS, i sur. Anaplastic large cell lymphoma occurring in women with breast implants: analysis of 173 cases. *Plast Reconstr Surg*. 2015;135(3):695-705. doi:10.1097/PRS.0000000000001033
27. Doren EL, Miranda RN, Selber JC, Garvey PB, Liu J, Medeiros LJ, i sur. U.S. Epidemiology of breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma. *Plast Reconstr Surg*. 2017;139(5):1042-1050. doi:10.1097/PRS.0000000000003282
28. Magnusson M, Beath K, Cooter R, Locke M, Prince HM, Elder E, i sur. 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
29. <https://www.thepsf.org/research/registries/profile> Datum pristupa: 21.4.2020.
30. McCarthy CM, Loyo-Berrios N, Qureshi AA, Mullen E, Gordillo G, Pusic AL, i sur. Patient registry and outcomes for breast implants and anaplastic large cell lymphoma etiology and epidemiology (PROFILE): Initial report of findings, 2012-2018. *Plast Reconstr Surg*. 2019;143(3S A review of breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma):65S-73S. doi:10.1097/PRS.0000000000005571
31. Lamant L, Pileri S, Sabattini E, Brugières L, Jaffe ES, Delsol G. Cutaneous presentation of ALK-positive anaplastic large cell lymphoma following insect bites: evidence for an association in five cases. *Haematologica*. 2010;95(3):449-455. doi:10.3324/haematol.2009.015024
32. Rastogi P, Riordan E, Moon D, Deva AK. Theories of etiopathogenesis of breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma. *Plast Reconstr Surg*. 2019;143(3S A review of breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma):23S-29S. doi:10.1097/PRS.0000000000005566
33. 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
34. Hu H, Jacombs A, Vickery K, Merten SL, Pennington DG, Deva AK. 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

35. Dixon JM, Clemens M. Breast implants and anaplastic large cell lymphoma. *BMJ*. 2018;363:k5054. doi:10.1136/bmj.k5054
36. Blombery P, Thompson ER, Jones K, Arnau GM, Lade S, Markham JF, i sur. 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
37. Leberfinger AN, Behar BJ, Williams NC, Rakszawski KL, Potochny JD, Mackay DR, i sur. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma: A systematic review. *JAMA Surg*. 2017;152(12):1161-1168. doi:10.1001/jamasurg.2017.4026
38. Lazzeri D, Agostini T, Bocci G, Giannotti G, Fanelli G, Naccarato AG, i sur. ALK-1-negative anaplastic large cell lymphoma associated with breast implants: a new clinical entity. *Clin Breast Cancer*. 2011;11(5):283-296. doi:10.1016/j.clbc.2011.03.020
39. O'Shaughnessy K. Evolution and update on current devices for prosthetic breast reconstruction. *Gland Surg*. 2015;4(2):97-110. doi:10.3978/j.issn.2227-684X.2015.03.09
40. Srinivasa DR, Miranda RN, Kaura A, Francis AM, Campanale A, Boldrini R, i sur. Global adverse event reports of breast implant-associated ALCL: an international review of 40 government authority databases. *Plast Reconstr Surg*. 2017;139(5):1029-1039. doi:10.1097/PRS.0000000000003233
41. Zucca E, Bertoni F, Vannata B, Cavalli F. Emerging role of infectious etiologies in the pathogenesis of marginal zone B-cell lymphomas. *Clin Cancer Res*. 2014;20(20):5207-5216. doi:10.1158/1078-0432.CCR-14-0496
42. Hart AM, Lechowicz MJ, Peters KK, Holden J, Carlson GW. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma: report of 2 cases and review of the literature. *Aesthet Surg J*. 2014;34(6):884-894. doi:10.1177/1090820X14539503
43. Di Napoli A, Jain P, Duranti E, Margolskee E, Arancio W, Facchetti F, i sur. Targeted next generation sequencing of breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma reveals mutations in JAK/STAT signalling pathway genes, TP53 and DNMT3A. *Br J Haematol*. 2018;180(5):741-744. doi:10.1111/bjh.14431
44. Hu H, Johani K, Almatroudi A, Vickery K, Van Natta B, Kadin ME, i sur. 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
45. Jacombs A, Tahir S, Hu H, Deva AK, Almatroudi A, Wessels WLF, i sur. 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-80e. doi:10.1097/PRS.0000000000000020

46. Wang F, Meng W, Wang B, Qiao L. Helicobacter pylori-induced gastric inflammation and gastric cancer. *Cancer Lett.* 2014;345(2):196-202. doi:10.1016/j.canlet.2013.08.016

47. 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

48. Kadin ME, Deva A, Xu H, Morgan J, Khare P, MacLeod RAF, i sur. 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

49. Kadin ME, Morgan J, Xu H, Epstein AL, Sieber D, Hubbard BA, i sur. IL-13 is produced by tumor cells in breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma: implications for pathogenesis. *Hum Pathol.* 2018;78:54-62. doi:10.1016/j.humpath.2018.04.007

50. Di Napoli A, De Cecco L, Piccaluga PP, Navari M, Cancila V, Cippitelli C, i sur. Transcriptional analysis distinguishes breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma from other peripheral T-cell lymphomas. *Mod Pathol.* 2019;32(2):216-230. doi:10.1038/s41379-018-0130-7

51. Tabanelli V, Corsini C, Fiori S, Agostinelli C, Calleri A, Orecchioni S, i sur. Recurrent PDL1 expression and PDL1 (CD274) copy number alterations in breast implant-associated anaplastic large cell lymphomas. *Hum Pathol.* 2019;90:60-69. doi:10.1016/j.humpath.2019.05.007

52. Marra A, Viale G, Pileri SA, Pravettoni G, Viale G, De Lorenzi F, i sur. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma: a comprehensive review. *Cancer Treat Rev.* 2020;84:101963. doi:10.1016/j.ctrv.2020.101963

53. Laurent C, Haioun C, Brousset P, Gaulard P. New insights into breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma. *Curr Opin Oncol.* 2018;30(5):292-300. doi:10.1097/CCO.0000000000000476

54. Myint AA, Lee W, Mun S, Ahn CH, Lee S, Yoon J. Influence of membrane surface properties on the behavior of initial bacterial adhesion and biofilm development onto nanofiltration membranes. *Biofouling.* 2010;26(3):313-321. doi:10.1080/08927010903576389

55. Teughels W, Van Assche N, Sliepen I, Quirynen M. Effect of material characteristics and/or surface topography on biofilm development. *Clin Oral Implants Res.* 2006;17(Suppl 2):68-81. doi:10.1111/j.1600-0501.2006.01353.x

56. Ajdic D, Zoghbi Y, Gerth D, Panthaki ZJ, Thaller S. The relationship of bacterial biofilms and capsular contracture in breast implants. *Aesthet Surg J*. 2016;36(3):297-309. doi:10.1093/asj/sjv177
57. Jones P, Mempin M, Hu H, Chowdhury D, Foley M, Cooter R, i sur. The functional influence of breast implant outer shell morphology on bacterial attachment and growth. *Plast Reconstr Surg*. 2018;142(4):837-849. doi:10.1097/PRS.0000000000004801
58. Collett DJ, Rakhorst H, Lennox P, Magnusson M, Cooter R, Deva AK. 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
59. Wong CH, Samuel M, Tan BK, Song C. Capsular contracture in subglandular breast augmentation with textured versus smooth breast implants: a systematic review. *Plast Reconstr Surg*. 2006;118(5):1224-1236. doi:10.1097/01.prs.0000237013.50283.d2
60. Barnsley GP, Sigurdson LJ, Barnsley SE. Textured surface breast implants in the prevention of capsular contracture among breast augmentation patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Plast Reconstr Surg*. 2006;117(7):2182-2190. doi:10.1097/01.prs.0000218184.47372.d5
61. Chong SJ, Deva AK. Understanding the etiology and prevention of capsular contracture: translating science into practice. *Clin Plast Surg*. 2015;42(4):427-436. doi:10.1016/j.cps.2015.06.007
62. 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
63. <https://www.fda.gov/medical-devices/breast-implants/medical-device-reports-breast-implant-associated-anaplastic-large-cell-lymphoma> Datum pristupa: 9.5.2020.
64. Shustov A, Soma L. Anaplastic large cell lymphoma: contemporary concepts and optimal management. *Cancer Treat Res*. 2019;176:127-144. doi:10.1007/978-3-319-99716-2_6
65. Sibon D, Fournier M, Brière J, Lamant L, Haioun C, Coiffier B, i sur. Long-term outcome of adults with systemic anaplastic large-cell lymphoma treated within the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte trials. *J Clin Oncol*. 2012;30(32):3939-3946. doi:10.1200/JCO.2012.42.2345

66. Brown RA, Fernandez-Pol S, Kim J. Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma. *J Cutan Pathol*. 2017;44(6):570-577. doi:10.1111/cup.12937
67. Mehta-Shah N, Clemens MW, Horwitz SM. How I treat breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma. *Blood*. 2018;132(18):1889-1898. doi:10.1182/blood-2018-03-785972
68. Maxwell GP, Van Natta BW, Bengtson BP, Murphy DK. Ten-year results from the Natrelle 410 anatomical form-stable silicone breast implant core study [published correction appears in *Aesthet Surg J*. 2015 Nov;35(8):1044]. *Aesthet Surg J*. 2015;35(2):145-155. doi:10.1093/asj/sju084
69. Di Napoli A, Pepe G, Giarnieri E, Cippitelli C, Bonifacino A, Mattei M, i sur. Cytological diagnostic features of late breast implant seromas: from reactive to anaplastic large cell lymphoma. *PLoS One*. 2017;12(7):e0181097. doi:10.1371/journal.pone.0181097
70. Bautista-Quach MA, Nademanee A, Weisenburger DD, Chen W, Kim YS. Implant-associated primary anaplastic large-cell lymphoma with simultaneous involvement of bilateral breast capsules. *Clin Breast Cancer*. 2013;13(6):492-495. doi:10.1016/j.clbc.2013.08.009
71. Collins MS, Miranda RN, Medeiros LJ, Silva de Meneses MP, Iyer SP, Butler CE, i sur. Characteristics and treatment of advanced breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma. *Plast Reconstr Surg*. 2019;143(3S A Review of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma):41S-50S. doi:10.1097/PRS.00000000000005568
72. Ferrufino-Schmidt MC, Medeiros LJ, Liu H, Clemens MW, Hunt KK, Laurent C, i sur. Clinicopathologic features and prognostic impact of lymph node involvement in patients with breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma. *Am J Surg Pathol*. 2018;42(3):293-305. doi:10.1097/PAS.0000000000000985
73. Adrada BE, Miranda RN, Rauch GM, Arribas E, Kanagal-Shamanna R, Clemens MW, i sur. 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. doi:10.1007/s10549-014-3034-3
74. Alcalá R, Llombart B, Lavernia J, Traves V, Guillén C, Sanmartín O. Skin involvement as the first manifestation of breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma. *J Cutan Pathol*. 2016;43(7):602-608. doi:10.1111/cup.12697
75. Taylor CR, Siddiqi IN, Brody GS. Anaplastic large cell lymphoma occurring in association with breast implants: review of pathologic and immunohistochemical features in 103 cases. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2013;21(1):13-20. doi:10.1097/PAI.0b013e318266476c

76. Thompson PA, Lade S, Webster H, Ryan G, Prince HM. Effusion-associated anaplastic large cell lymphoma of the breast: time for it to be defined as a distinct clinico-pathological entity. *Haematologica*. 2010;95(11):1977-1979. doi:10.3324/haematol.2010.026237
77. Clemens MW, Brody GS, Mahabir RC, Miranda RN. How to diagnose and treat breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma. *Plast Reconstr Surg*. 2018;141(4):586e-599e. doi:10.1097/PRS.0000000000004262
78. Clemens MW, Jacobsen ED, Horwitz SM. 2019 NCCN consensus guidelines on the diagnosis and treatment of breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma (BIA-ALCL). *Aesthet Surg J*. 2019;39(Suppl_1):S3-S13. doi:10.1093/asj/sjy331
79. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, i sur. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol*. 2014;32(27):3059-3068. doi:10.1200/JCO.2013.54.8800
80. Miranda RN, Aladily TN, Prince HM, Kanagal-Shamanna R, de Jong D, Fayad LE, i sur. Breast implant-associated anaplastic large-cell lymphoma: long-term follow-up of 60 patients. *J Clin Oncol*. 2014;32(2):114-120. doi:10.1200/JCO.2013.52.7911
81. Roden AC, Macon WR, Keeney GL, Myers JL, Feldman AL, Dogan A. Seroma-associated primary anaplastic large-cell lymphoma adjacent to breast implants: an indolent T-cell lymphoproliferative disorder. *Mod Pathol*. 2008;21(4):455-463. doi:10.1038/modpathol.3801024
82. Cheah CY, Campbell BA, Seymour JF. Primary breast lymphoma. *Cancer Treat Rev*. 2014;40(8):900-908. doi:10.1016/j.ctrv.2014.05.010
83. Johnson L, O'Donoghue JM, McLean N, Turton P, Khan AA, Turner SD, i sur. Breast implant associated anaplastic large cell lymphoma: The UK experience. Recommendations on its management and implications for informed consent. *Eur J Surg Oncol*. 2017;43(8):1393-1401. doi:10.1016/j.ejso.2017.05.004
84. Alderuccio JP, Desai A, Yepes MM, Chapman JR, Vega F, Lossos IS. Frontline brentuximab vedotin in breast implant-associated anaplastic large-cell lymphoma. *Clin Case Rep*. 2018;6(4):634-637. doi:10.1002/ccr3.1382
85. Johnson L, O'Donoghue J, Stark H, Collis N, Lennard A, Butterworth M, i sur. Breast implant associated anaplastic large cell lymphoma (BIA-ALCL): The UK experience and first reported case of neoadjuvant brentuximab. *Cancer Res*. 2017;77(Suppl):Abstract P5-03-02. doi: 10.1158/1538-7445.SABCS16-P5-03-02
86. Richardson K, Alrifai T, Grant-Szymanski K, Kouris GJ, Venugopal P, Mahon B, i sur. Breast implant-associated anaplastic large-cell lymphoma and the role of

brentuximab vedotin (SGN-35) therapy: a case report and review of the literature. *Mol Clin Oncol.* 2017;6(4):539-542. doi:10.3892/mco.2017.1170

9. Životopis

Rođen sam 5. lipnja 1995. godine u Zagrebu. Osnovnu školu i opću gimnaziju završio sam u gradu Garešnici, gdje sam bio proglašen najboljim učenikom osnovne škole i kasnije najboljim učenikom srednje škole. Na državnom natjecanju iz biologije 2013. godine osvojio sam prvo mjesto, zbog čega sam nagrađen i *Oskarom znanja* Ministarstva znanosti, obrazovanja i sporta. Godine 2014. upisao sam studij medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Dobitnik sam Dekanove nagrade za najboljeg studenta u akademskoj godini 2015./16. Tijekom studija sam obavljao dužnost demonstratora na katedrama za anatomiju, medicinsku kemiju, biokemiju i kliničku kemiju, te patofiziologiju. U okviru studentskih razmjena boravio sam u Portugalu i Rusiji, a sudjelovao sam i u volonterskim aktivnostima u Gani. Aktivno se služim engleskim i njemačkim jezikom.