



Follow-up in pazienti portatrici di protesi mammaria con sospetto BIA-ALCL

Gruppo di Studio tumori della mammella

Coordinatori: Castellano Isabella, La Porta Maria Rosa, Filippo Montemurro

Comitato Estensore: Ada Ala, Ferrando Pietro Maria, Grilz Gretha, Luparia Andrea, Orlassino Renzo, Romaniello Incoronata, Scapoli Paola

Componenti del Gruppo di Studio che hanno approvato il documento

Abbona Giancarlo, Bagnato Rosaria, Balmativola Davide, Barone Carla, Bergnolo Paola, Biglia Nicoletta, Bruna Paolo, Bussone Riccardo, Castellano Isabella, Cosentino Cristina, Donadio Michela, Gambaro Anna Lucia Clelia, Garetto Alessio, Garrone Ornella, Gatti Marco, Grilz Gretha, Guzzetti Stefano, Lauro Corrado, La Porta Maria Rosa, Luparia Andrea, Malossi Alessandra, Manzin Enrica, Massaza Lauretta, Minischetti Monica, Mondini Guido, Montrucchio Gabriella, Orlassino Renzo, Pietribiasi Francesca, Pramaggiore Paolo, Prati Veronica, Principe Ernesto, Ratto Enrico, Romaniello Incoronata, Rossi Annalisa, Rovea Paolo, Scapoli Paola, Seles Elena, Sgandurra Paola, Torazzo Renata, Turletti Anna, Vandone Anna Maria, Zanon Eugenio.

Quesito relativo alla raccomandazione¹

Nelle pazienti in esiti di k mammella con protesi mammaria è opportuno modificare il follow-up (FU) al fine di identificare precocemente il linfoma anaplastico a grandi cellule associato alla protesi (BIA-ALCL)?

Statement di consenso del Gruppo di Studio³

Allo stato attuale non vi sono indicazioni a modificare il FU delle pazienti portatrici di protesi mammarie in esiti di neoplasia mammaria.

Tutte le pazienti portatrici di protesi mammarie, estetiche o ricostruttive, devono sottoporsi a regolari controlli clinici di FU.

Nelle pazienti asintomatiche e con clinica negativa non è indicato pertanto alcun test diagnostico aggiuntivo.

Le pazienti che presentano invece segni o sintomi sospetti (sieroma tardivo con aumento di volume mammario dopo almeno 1 anno dall'impianto [in media tra 7-10 anno] , massa mammaria palpabile, deformazione del profilo mammario per contrattura protesica, linfadenomegalie ascellare) devono essere sottoposte a valutazione strumentale nel sospetto di BIA-ALCL che comprenda ecografia mammaria e ascellare.

Si consiglia di eseguire anche una RMN e/o TC/PET nel sospetto di rottura della protesi o in presenza di una massa.

Tutte le paziente devono essere sensibilizzate a comunicare immediatamente al medico curante ogni sintomo e segno dubbio per sieroma tardivo o massa periprotetica o tumefazione ascellare.

Statement su adesione a Linee Guida (LG) Nazionali e/o Internazionali sul tema²

Allo stato attuale per quanto concerne il FU strumentale delle pazienti mastectomizzate:

- LG AIOM 2018:

- non ci sono indicazioni specifiche rispetto al FU delle pazienti mastectomizzate eccetto mammografia una volta all'anno sulla mammella residua
- non ci sono indicazioni specifiche rispetto il rischio di BIA-ALCL nelle pazienti portatrici di protesi mammarie.

- LG NCCN 2019:

- non ci sono indicazioni specifiche rispetto al FU delle pazienti mastectomizzate eccetto mammografia una volta all'anno sulla mammella residua
- non ci sono indicazioni specifiche rispetto il rischio di BIA-ALCL nelle pazienti portatrici di protesi mammarie.

Sul sito dell'America Cancer Society viene segnalato:

“Nelle donne sottoposte a mastectomia (mastectomia semplice, mastectomia radicale modificata e mastectomia radicale) per cancro al seno non vi è indicazione ad ulteriori mammografie di screening di routine su quel lato, ma dovranno comunque eseguire una mammografia annuale sul seno residuo. In caso di mastectomia bilaterale non è indicato proseguire con controlli mammografici perché non dovrebbe esserci abbastanza tessuto per fare una mammografia. La recidiva è per lo più cutanea o di parete e genericamente la diagnosi è clinica. Tuttavia, se viene rilevata un'area di preoccupazione durante un esame fisico in una donna in esiti di mastectomia la diagnostica può prevedere mammografica o ecografia mammaria o RM.

Nelle donne invece sottoposte a mastectomia sottocutanea (skin o nipple sparing) è utile proseguire con il follow up mammografico in quanto, questo tipo di intervento lascia abbastanza tessuto mammario per

richiedere valutazione strumentale annuale”.

- NCCN Guidelines Version 2.2019 Breast Implant-Associated ALCL:

- non ci sono indicazioni specifiche rispetto al FU delle pazienti mastectomizzate portatrici di protesi ma vengono date solo indicazioni relative all’iter diagnostico-terapeutico

- Circolare Ministeriale N. 0011758 del 11/03/2015:

- non ci sono indicazioni specifiche rispetto al FU delle pazienti mastectomizzate portatrici di protesi ma vengono date solo indicazioni relative all’iter diagnostico-terapeutico

- Circolare Ministeriale N. 0028346 del 16/05/2019 a titolo "Protesi mammarie testurizzate e Linfoma Anaplastico a Grande Cellule - Ulteriori indicazioni del Ministero della Salute" segnala:

- “le donne e gli uomini portatori di protesi mammarie (o non mammarie) testurizzate o lisce devono sottoporsi a regolari controlli clinici di FU almeno una volta all’anno indicati da chirurgo e prescritti con cadenza modulabile in relazione alla clinica del singolo soggetto. Si raccomanda ecografia + citologico solo in caso di sospetto clinico di sieroma tardivo”
- “le pazienti portatrici di protesi mammarie a seguito di mastectomia per carcinoma mammario non necessitano di ulteriori esami oltre a quelli richiesti dai regolari FU oncologici (che già prevedono ecografia mammaria e mammografia o RM) e prescritti sulla base del rischio stratificato sullo stadio e sulla biologia della neoplasia. Non si pone indicazione alla rimozione della protesi in assenza di sospetto clinico”.

- Raccomandazioni della Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d’Aosta: “FOLLOW-UP DOPO TRATTAMENTO PER CARCINOMA DELLA MAMMELLA (MONO O BILATERALE) IN PAZIENTI PORTATRICI DI PROTESI MAMMARIE BILATERALI, COSA PROPORRE - RNM E/O ECO”:

La casistica è rappresentata da tre diversi gruppi di pazienti:

1. Pazienti con tumore mammario bilaterale e mastectomia con protesi bilaterale
2. Pazienti con tumore mammario monolaterale, mastectomia con protesi e mastectomia profilattica controlaterale (MPC) con protesi
3. Pazienti con tumore mammario monolaterale, mastectomia con protesi monolaterale, mastoplastica con protesi controlaterale.

Occorre ricordare a tale proposito che vi è insufficiente evidenza scientifica in letteratura circa l’utilità della MPC nel miglioramento della sopravvivenza. In tutti e tre i casi si raccomanda follow up clinico in base alle linee guida adottate dal centro di riferimento (visita ogni 4-6 mesi).

Per quanto riguarda le indagini di diagnostica per immagini la situazione è la seguente:

- Gruppo 3: residua tessuto ghiandolare mammario dal lato controlaterale alla neoplasia. In questo caso sembra raccomandabile controllo annuale: il lato sede della neoplasia può essere indagato mediante visita clinica ed ecografia, il lato controlaterale può generalmente essere studiato anche con mammografia.

- Gruppo 1 e 2: la letteratura non presenta dati univoci.

Esiste una letteratura di tipo prevalentemente clinico che suggerisce di astenersi da controlli mediante diagnostica per immagini e ritiene sufficiente il controllo clinico annuale. Tale scelta è motivata dalla bassa percentuale di recidive in sede di mastectomia e dall’affermazione che la visita è ritenuta di semplice e sicura esecuzione.

Articoli di origine radiologica consigliano invece l’esecuzione di controlli mediante diagnostica per immagini (Eco e/o RM) con la motivazione che tali indagini sono più affidabili nella diagnosi delle recidive e consentono di chiarire reperti dubbi alla sola visita senologica. Inoltre l’ecografia consente la valutazione di eventuali recidive ascellari.

Motivazioni ed eventuali commenti sul rapporto tossicità/beneficio⁴

- 1) BIA-ALCL è un evento raro: a fronte dell'elevato numero di donne portatrici di protesi mammarie (per scopi estetici o per ricostruzione mammaria), il numero di casi di BIA-ALCL è molto basso; si stima negli USA 1 caso su 30.000 protesi posizionate (circa 2.8 su 100.000 in Italia). Sebbene una predominanza di casi BIA-ALCL sia stata riportata nelle pazienti con protesi mammarie a superficie testurizzata, **non vi sono evidenze scientifiche** che correlino questa patologia con un tipo di protesi mammaria.
- 2) BIA-ALCL è guaribile nella maggior parte dei casi attraverso l'asportazione della protesi mammaria e della capsula periprotetica in toto.
- 3) Il sospetto di BIA-ALCL è prima di tutto clinico. Inoltre, la bassa aggressività della malattia ci permette di attivare una diagnostica specifica nel momento della comparsa dei sintomi/segni clinici. Quindi è di fondamentale importanza sensibilizzare le pazienti a segnalare la comparsa di sintomi/segni correlabili a BIA-ALCL al proprio specialista di riferimento al fine di permettere un inquadramento diagnostico specifico.

Raccomandazioni importanti:

- Informare le pazienti del rischio di BIA-ALCL correlato all'impianto di protesi mammarie, seppur minimo e di sensibilizzare sui sintomi/segni ad esso correlati.
- Sottolineare l'importanza del FU clinico (EO) nelle pazienti portatrici di protesi mammarie in esiti di cancro della mammella.
- Inserire le informazioni relative ai rischi correlati al posizionamento di protesi mammarie nel consenso informato pre-operatorio (allegato 2 della Circolare Ministeriale 0042050-P-16/07/2019)
- Tutti i soggetti con quadro clinico sospetto per Linfoma anaplastico a grandi cellule associato ad impianti protesici mammari devono essere seguiti da un team multidisciplinare
- Le pazienti che presentano segni o sintomi di Linfoma anaplastico a grandi cellule associato ad impianti protesici mammari devono essere sottoposte ad ecografia mammaria. Si consiglia anche di eseguire una RMN mammaria e/o TC/PET. Si procederà successivamente ad agoaspirato in caso di liquido di sieroma oppure a biopsia incisionale nel caso di massa peri-protetica e/o presenza di linfonodi sospetti.

Il materiale da sottoporre ad esame citologico o istologico dovrà essere inviato all'Anatomia Patologica a fresco entro un'ora oppure se non possibile **fissato in formalina tamponata al 10%** (come previsto dal PDTA della Circolare Ministeriale 0042050-P-16/07/2019).

Ogni Centro a cui afferiscono i casi indagati per sospetto BIA-ALCL dovrà effettuare sul materiale da microincluso (sedimento su cell-block) o da materiale bioptico **un primo pannello immunoistochimico di screening costituito necessariamente da CD30 e possibilmente da CD3 e CD20** (come previsto dal PDTA della Circolare Ministeriale 0042050-P-16/07/2019).

I casi che dopo tali prime indagini permangono sospetti e/o positivi dovranno essere inviati al Centro di Riferimento Regionale Identificato (Circolare Ministeriale N. 28346 del 16/05/2019 e N. 35027 del 14/06/2019)

Ogni nuova diagnosi di BIA-ALCL comprensiva della sua stadiazione clinico patologica dovrà essere segnalata obbligatoriamente al Ministero della Salute- Direzione Generale dei Dispositivi Medici e del Servizio Farmaceutico accedendo al seguente link:

<http://www.salute.gov.it/DispoVigilancePortaleRapportoOperatoreWeb/> o secondo modalità indicate nella circolare N. 11758 del 11/03/2015.

Bibliografia essenziale⁵

- 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 Jan 31;39(Supplement_1):S3-S13. doi: 10.1093/asj/sjy331.
- Cardoso MJ, Wyld L, Rubio IT et Al. "EUSOMA position regarding breast implant associated anaplastic large cell lymphoma (BIA-ALCL) and the use of textured implants" *Breast*. 2019 Apr;44:90-93. doi: 10.1016/j.breast.2019.01.011.
- Mehta-Shah N, Clemens MW, Horwitz SM. "How I treat breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma" *Blood*. 2018 Nov 1;132(18):1889-1898. doi: 10.1182/blood-2018-03-785972
- Adrada BE, Miranda RN, Rauch GM et Al. "Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma: sensitivity, specificity, and findings of imaging studies in 44 patients" *Breast Cancer Res Treat*. 2014 Aug;147(1):1-14. doi: 10.1007/s10549-014-3034-3
- Dashevsky BZ, Gallagher KM, Grabenstetter A et Al. "Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma: Clinical and imaging findings at a large US cancer center" *Breast J*. 2019 Jan;25(1):69-74. doi: 10.1111/tbj.13161
- Chacko A, Lloyd T. "Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma: a pictorial review" *Insights Imaging*. 2018 Oct;9(5):683-686.
- Alderuccio JP, Desai A, Yepes MM et Al. "Frontline brentuximab vedotin in breast implant-associated anaplastic large-cell lymphoma" *Clin Case Rep*. 2018 Feb 16;6(4):634-637.
- FDA U.S. Food and Drug Administration "24 Hour Summary General and Plastic Surgery Devices" Advisory Committee Meeting March 25 & 26, 2019
- Breast implant associated anaplastica large cell lymphoma: a review, *Modern Pathology*, 11 september, 2018
- New Insights into breast implant associated anaplastica large Lymphoma, Camille Laurent et all, Circolare n. 0011758 dell'11/03/2015 (rammenta l'obbligatorietà della segnalazione ai sensi degli articoli 9 e 23 del Decreto Legislativo 46/97)
- Adrada BE, Miranda RN, Rauch GM, et al. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma: sensitivity, specificity, and findings of imaging studies in 44 patients. *Breast Cancer Res Treat* 2014; 147(1): 1-14
- Leberfinger AN, Behar BJ, Williams NC, et al. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma. A systematic review. *JAMA Surgery* 2017; 152(12): 1161-1168
- Circolare Ministeriale N. 0028346 del 16/05/2019 a titolo " Protesi mammarie testurizzate e Linfoma Anaplastico a Grande Cellule - Ulteriori indicazioni del Ministero della Salute "
- NCCN Guidelines Version 2.2019 Breast Implant-Associated ALCL.
- Circolare Ministeriale N. 35027 del 14/06/2019: Identificazione dei Centri di Riferimento per Linfoma Anaplastico a Grande Cellule associato a protesi mammarie
Circolare Ministeriale N. 0042050-P-16/07/2019: PDTA (allegato 1) a cui sottoporre le pazienti con sospetto Linfoma Anaplastico a Grande Cellule associato a protesi mammarie e il Consenso informato da allegare a quello generico (allegato 2).

Si allegano al documento PDTA e Consenso inviati dal Ministero: allegato 1 e 2.