

Anaplastični velikocelični limfom, povezan z vsadki dojk

Anaplastic large cell lymphoma associated with breast implants

Vid Bajuk,¹ Uroš Golobič Ahčan²

¹ Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

² Klinični oddelek za plastično, rekonstrukcijsko, estetsko kirurgijo in opeklino, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

Korespondenca/ Correspondence:

Vid Bajuk,
e: vidbajuk@gmail.com

Ključne besede:

silikon; vsadek; dojka; ALCL; limfom

Key words:

silicone; implant; breast; ALCL; lymphoma

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn. 2016;
85:686–92.

Prispelo: 23. 6. 2016
Sprejeto: 17. 11. 2016

Izvleček

Po svetu se vedno več žensk odloča za estetsko korekcijo dojk s silikonskimi vsadki in rekonstrukcijo dojk po zdravljenju karcinoma s tkivnim expandrom in silikonskim vsadkom. Ocene pravijo, da ima že več kot 10 milijonov žensk po svetu silikonske vsadke dojk. V literaturi je opisanih približno 200 posameznih primerov bolnic z anaplastičnim velikoceličnim limfomom (*angl.* anaplastic large cell lymphoma, ALCL), ki se povezuje s silikonskimi vsadki. Gre za redko bolezen, ki se po ocenah pojavlja pri 0,1–0,3/100.000 žensk s silikonskimi vsadki letno. Pri kliničnih znakih je potrebno pomisliti tudi na to, sicer zelo redko obliko ALCL. Bolnice so v povprečju stare 50 let. Pri njih se pozno po operaciji lahko pojavi povečanje dojke, bolečina in asimetrija. Pri diagnosticiranju sta pomembni ultrazvočna in citološka preiskava. Ultrazvočno lahko ugotovimo tekočinsko formacijo (serom) ali solidno tumorsko maso. Zdravljenje je individualno. Zaradi narave tumorja je v večini primerov potrebna odstranitev vsadka in popolna odstranitev tkivne ovojnice, katerima sta redko pridruženi kemo- in radioterapija. Petletno preživetje je odvisno od oblike tumorja in dobro korelira s prisotnostjo seroma ali tumorske mase. Pri seromu, ki je pogostejša oblika, je petletno preživetje 100-odstotno, medtem ko je pri solidni tumorski masi petletno preživetje 75-odstotno. Redkost bolezni predstavlja velik diagnostičen izziv, vendar je zgodnje odkrivanje in zdravljenje ključno za ozdravitev bolnic.

Abstract

An increasing number of women worldwide decide for esthetic correction of breasts with silicone implants and post-cancer breast reconstruction with tissue expanders and silicone breast implants. It is estimated that more than 10 million women around the globe have them. There are approximately 200 known cases of patients with anaplastic large cell lymphoma (ALCL) linked with silicone breast implants reported in medical literature. ALCL is a rare disease with an annual incidence of 0.1–0.3/100 000 women with breast silicone implants. In the presence of clinical signs, physician should also consider this rare form of ALCL in differential diagnosis. Patients are on average 50 years old. Long after implantation surgery, the patient may experience breast swelling, pain and/or asymmetry. In diagnostics, ultrasound and cytological examination are required. During ultrasound examination fluid formation (seroma) or solid tumor mass can be detected. Treatment is individualized. Due to tumor nature, implant resection and total capsulectomy are usually indicated; also, chemo- and radiotherapy might rarely be required. Five-year survival rate depends on tumor form and correlates well with clinical findings of seroma or solid mass. In the more frequent form, seroma, five-year survival rate is 100 %, while in the case of solid tumor mass five-year survival rate is 75 %. The rarity of this disease makes it difficult to diagnose, but nevertheless, early detection and treatment are important for better recovery.

Primarni limfom dojk

Primarni limfom dojk je redka bolezen, ki predstavlja do 0,5 % vseh tumorjev dojk. Večina ne-Hodgkinovih limfomov (NHL) v dojkah ni povezanih s silikonskimi vsadki in so histološko heterogena skupina, katerih večina je B-celičnih (80 %) ali folikularnih, medtem ko je T-celični limfom redek (1).

Razdelitev anaplastičnih velikoceličnih limfomov

Anaplastični velikocelični limfom (*angl.* anaplastic large cell lymphoma, ALCL) je skupina redkih CD30⁺ T-celičnih NHL. Nadalje jih delimo glede na prisotnost anaplastične limfomne kinaze (ALK) (2). Pojavlja se v treh oblikah: primarni sistemski ALCL, primarni kožni ALCL in s silikonskimi vsadki povezani ALCL.

Primarni sistemski ALCL predstavlja 2–3 % vseh NHL pri odraslih in je lahko ALK- ali ALK+. Pogosteje zbole vajo moški. Delitev na ALK podtip je bistvena, saj je preživetje pacientov z ALK- podtipom bolezi bistveno slabše (5-letno preživetje je le 40 %) (3).

Primarni kožni ALCL je nizko maligni limfom, ki se pogosto povezuje z vnetnimi procesi v koži in se najpogosteje kaže kot lokalizirana kožna sprememba. V veliki večini primerov gre za ALK- limfom (4). Petletno preživetje je v tem primeru 90 % (5).

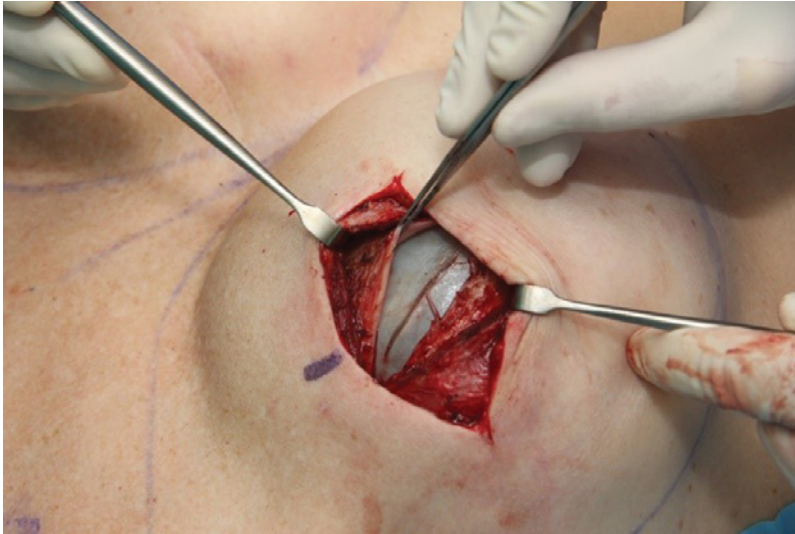
ALCL, ki se povezuje s silikonskimi vsadki, je T-celični limfom in je v več kot 80 % histopatološko ALK- (6). Nastane v bližini tkivne ovojnice vsadka. Lahko se pojavi kot njen del ali kot del obprotetične tekočine (6). Ultrazvočno se pogosto kaže s pozno (> 0,5 leta) po operaciji nastalo tekočinsko formacijo,

redkeje pa je prisotna solidna tumorska masa (7,8). Histopatološko gre pri tekočinski formaciji (serom) najpogosteje za *in situ* tumor, ko so anaplastične celice omejene na fibrozno tkivno ovojnico; ima boljšo napoved izida. Pri tumorski masi gre za infiltrativno obliko bolezi, ko pleomorfne celice v velikem obsegu infiltrirajo v okolno tkivo; ima slabšo napoved izida (8).

Serom je najpogostejši znak s silikonskimi vsadki povezanega ALCL. Na podlagi podatkov Brodyja in sod. je imelo ob postavitvi diagnoze 81 % bolnic prisoten serom, 9 % serom v kombinaciji s solidnim tumorjem, 9 % solidni tumor in 2 % razjede kože, Story in sod. pa je serom ugotovil pri 53 % bolnic, medtem ko je 35 % bolnic imelo solidni tumor (5,9). Problem, ki ga nakazujejo Miranda in sod. ter Brody in sod., je, da se lahko zaradi redkosti patologije bolezen dolgo ne prepozna in se pogosto zamenja za okužbo (7,9).

Silikonski vsadki drugod po telesu v povezavi s pojavljanjem limfomov

Pregled literature kaže, da se silikonski vsadki drugod po telesu prav tako (sicer redko) povezujejo s pojavljanjem limfoma. Znani so trije primeri velikoceličnega B-limfoma, ki se povezujejo s srčnimi spodbujevalniki in defibrilatorji, nekaj primerov limfomov po vstavitvi umetne srčne zaklopke, en primer difuznega velikoceličnega limfoma pri centralnem venskem dostopu, en primer Sézaryjeve bolezi pri testikularni protezi, en primer B-celičnega limfoma pri intraokularnem silikonu in en primer ALCL pri sklepni protezi (10).



Slika 1: Prikazujemo čvrsto tkivno ovojnico in silikonski vsadek med odstranjevanjem. Bolnica ni imela s silikonskimi vsadki povezanega ALCL.

Klinična slika

Bolnice, ki zbolijo s silikonskimi vsadki povezanim ALCL, so v povprečju stare 50 let. Pri njih se pozno po operaciji lahko pojavi povečanje dojke, bolečina in asimetrija. Klinični znaki se v povprečju pojavijo 9–10 let po vstavitvi silikonskega vsadka (6,7,8,11).

Napoved izida

Čeprav imajo bolniki s primarno sistemsko ALCL, ki imajo ALK- limfom, nizko 5-letno preživetje (40 %) imajo bolnice, pri katerih gre za s silikonskimi vsadki povezani ALCL, veliko boljše 5-letno preživetje (2,5). Preživetje je pri njih verjetno podobno preživetju bolnikov s primarnim kožnim ALCL (5). To ni presenetljivo, saj mlečna žleza v razvoju nastane iz povrhnjice ektoderma in ima zato podobno zasnovo imunskega sistema kot koža (12). Podatki Miranda in sod., ki so razdelili bolnike glede na prisotnost seroma oz. solidnega, s silikonskimi vsadki povezanega, ALCL, kažejo,

da je 100 % bolnic, ki so imele serom, doživelo 5 let po postavitvi diagnoze, medtem ko je 75 % bolnic z redkejšim, solidnim tumorjem, doživelo 5 let po postavljeni diagnozi (7). To ugotovitev potrjuje tudi raziskava Storyja in sod., ki so ugotovili, da je pri ALCL, povezanim s silikonskimi vsadki, ki je omejen na tkivno ovojnico, 38-mesečno preživetje 100 % (5). Laurent in sod. so ugotovili, če je bil tumor omejen na tkivno ovojnico, je bilo dveletno preživetje 100 %, če pa tumor ni bil omejen na tkivno ovojnico, je bilo dveletno preživetje 52 %, vendar je bil vzorec obravnavanih bolnic majhen (19 bolnic) (8).

Zgodovina bolezni

Zgodovinsko so na povezavo med ALCL in silikonskimi vsadki prvič posumili ob koncu 90. let prejšnjega stoletja. Keech in sod. omenjajo prvi primer anaplastičnega T-celičnega limfoma pri bolnici s silikonskimi vsadki, vendar na podlagi tega niso mogli dokazati povezanosti med ALCL in silikonskimi vsadki (13). Zaradi redkosti bolezni in nedoslednega zbiranja podatkov o pojavljanju s silikonskimi vsadki povezanega ALCL ni bilo do pred nekaj leti možno govoriti o korelaciji med obema entitetama, saj je bilo pred letom 2008 na tem področju objavljenih sorazmerno malo raziskav. Leta 2011 je Uprava ZDA za hrano in zdravila (FDA) izdala preliminarne ugotovitve glede povezanosti silikonskih vsadkov in ALCL (14). Ugotovili so, da je povezava med obema entitetama možna, vendar je incidenca ALCL zelo nizka. Da bi izboljšali zbiranje podatkov in lažje sledenje bolezni so se pri FDA odločili odpreti register dokazanih primerov s silikonskimi vsadki dojk povezanega ALCL (14).



Slika 2: Na sliki sta prikazana silikonski vsadek in čvrsta tkivna ovojnica po odstranitvi iz telesa. Bolnica ni imela s silikonskimi vsadki povezanega ALCL.

Epidemiologija

Približno 450 000 silikonskih vsadkov se letno vstavi v Združenih državah Amerike iz kozmetičnih ali rekonstruktivnih vzrokov. V Evropi je takih vstavitvev približno 600.000 letno. Ocenjuje se, da ima več kot 10 milijonov žensk po svetu silikonske vsadke, od tega jih je v Evropi približno 6 milijonov (11). Iz literature je znanih približno 200 primerov bolnic z ALCL, ki se povezuje s silikonskimi vsadki dojk (11). Bolezen se po ocenah letno pojavi pri 0,1–0,3/100.000 žensk s silikonskimi vsadki (15).

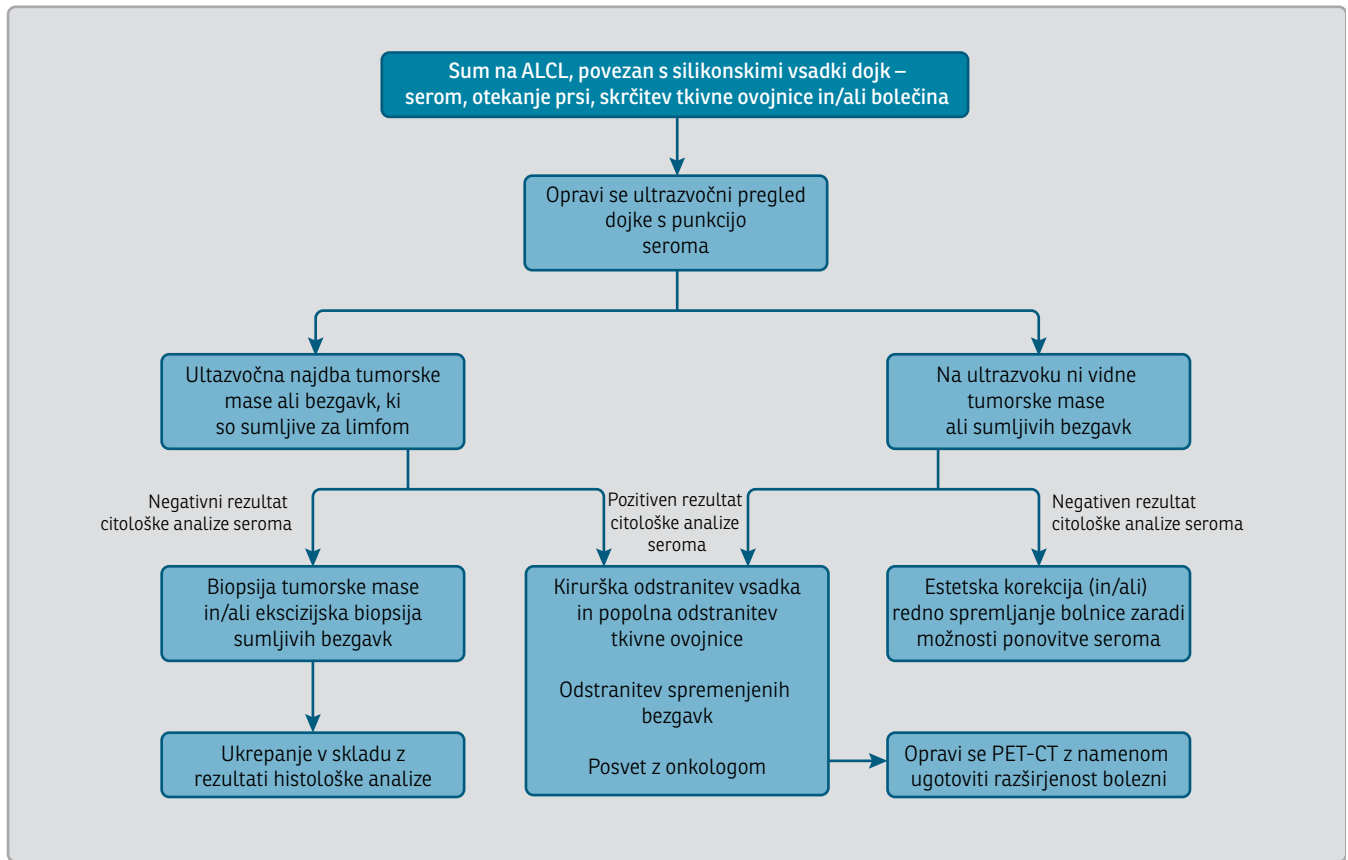
Po drugi strani so v Danski kohortni raziskavi obravnavali 19.885 žensk, ki so se odločile med letoma 1973 in 2010 za silikonske vsadke. Pri teh bolnicah so ugotovili 31 primerov limfoma, vendar nobeden limfom ni bil ALCL, povezan s silikonskimi vsadki. Ne glede na veliko skupino obravnavanih bolnic s to raziskavo niso potrdili povezave med silikonskimi vsadki in ALCL, vendar bi za bolj relevantne zaključke, glede na redkost bolezni, potrebovali še večji vzorec (16).

Patologija bolezni

Mehanizem nastanka s silikonskimi vsadki povezanega ALCL še ni dokončno razjasnjen, vendar je verjetno posledica systemskega in lokalnega odziva organizma na silikon pri dovzetnih posameznikih. Znano je, da lahko letno iz vsadkov prehaja v okolno tkivo tudi do 300 mg silikona, še posebej pri starejših vsadkih (10). Silikon pospeši in poveča specifični imunski odziv, kar lahko vodi v nastajanje avtoprotiteles. Bolezen, v tuji literaturi imenujejo silikonoza in pri nekaterih dovzetnih posameznikih vodi do poliklonske ali monoklonske limfocitne aktivacije, kar lahko po daljšem obdobju vodi v razvoj limfoma (10). Razlogi za dovzetnost so genetski, lahko pa je vzrok tudi v nastanku bakterijskega biofilma v vsadkovi tkivni ovojnici, za kar bi lahko bila odgovorna bakterija *Ralstonia pickettii* (10,17).

Vloga vrste vsadka pri nastanku bolezni

Ni znano, da bi vrsta polnila vsadka (silikonski gel ali fiziološka raztopina) vplivala na večje ali manjše pojavljanje ALCL (9,14). Brody in sod. so v raziskavi ugotovili, da so vse bolnice, ki so zbolele s silikonskimi vsadki povezanim ALCL, imele vstavljen silikonski vsadek s hrapavo površino (9). Pridobili so tudi podatke, kateri proizvajalec je izdelal vsadek za 112 bolnic, ki so zbolele s silikonskimi vsadki povezanim ALCL. 87 % bolnic je imelo vsadek proizvajalca Allergan (oz. hčerinskih družb McGhan ali Cox), 4 % od proizvajalca Poly Implant Prothèse, 3 % od proizvajalca Mentor, 3 % od proizvajalca Nagor, 3 % od proizvajalcev Mentor in Allergan (te bolnice so imele vsadke obeh proizvajalcev, vendar na podlagi dostopnih podatkov ni bilo mogoče določiti, ob vsadku katerega



Slika 3: Algoritem ukrepanja ob sumu na ALCL, povezan z vsadki dojk (18).

proizvajalca se je pojavil ALCL) in 1 % od proizvajalca Sientra (9). Ob teh podatkih pa se je potrebno zavedati, da imajo različni proizvajalci različne tržne deleže, zato so podatki lahko zavajajoči.

Obravnavna bolnic

Bolnice, pri katerih se pozno po operaciji pojavi serom, otekanje prsi, skrčitev tkivne ovojnice in/ali bolečina, je treba takoj začeti obravnavati. Opraviti je potrebno klinični pregled, ultrazvočno preiskavo obeh dojk in po potrebi tudi magnetnoresonančno slikanje. Ob ugotovitvi seroma se opravi punkcija, vzorci pa se pošljejo na citološko preiskavo. Vzorci so lahko do 2 uri shranjeni pri 4 °C. Opraviti je potrebno barvanje po Papanicolaou in Giemsi ter imunohistokemično testiranje. Diagnoza se postavi

na podlagi imunohistokemičnega barvanja z označevalci CD30, ALK, CD3, CD4 in CD8 (18). Kim in sod. predlagajo, da se opravi tudi pretočna citometrija (19). Pri pozitivnem izvidu se bolnik napoti na PET-CT ali CT slikanje in/ali biopsijo kostnega mozga, ker služi za ugotavljanje morebitne razširjenosti bolezni (18). Ob posvetu z onkologom je potrebno kirurško odstraniti vsadek in popolno odstraniti tkivno ovojnico z izrezom v zdravo ter prepoznati in odstraniti spremenjene bezgavke (19).

Ob morebitnem odkritju tumorske mase ali povečanih bezgavk, ki so sumljive za limfom, je potrebno opraviti biopsijo tumorske mase ali opraviti ekscizijsko biopsijo bezgavke (19).

Če je citološki izvid negativen in ultrazvočni izvid brez posebnosti, bolnico redno spremljamo, da bi čim bolj zgodaj

ugotovili morebitno ponovitev seroma (19).

Zdravljenje

Ker se s silikonskimi vsadki povezani ALCL razvija sorazmerno neznačilno glede na ostale NHL, je pri tej obliki NHL priporočljiva kirurška obravnava (20). Mnenje komisije, ki so ga objavili Kim in sod., pravi, da bolnice, ki imajo bolezen omejeno na tkivno ovojnico, ne potrebujejo dodatne kemoterapije in/ali radioterapije (19,21). Zdravljenje poteka individualno. Pregled primerov zdravljenih bolnic v dostopni literaturi kaže, da je kljub temu bila kirurškemu zdravljenju pogosto pridružena kemoterapija (ciklofosamid, doxorubicin, vinkristin, prednizolon), redkeje pa tudi obsevanje (7,8,20).

Retrospektivno raziskavo so Clemens in sod. opravili pri 87 bolnicah. Večina bolnic je prejela več kot eno vrsto zdravljenja. 85 % bolnicam so popolno odstranili tkivno ovojnico in vsadek, 49 % je imelo opravljeno delno odstranitev tkivne ovojnice, 59 % bolnic je bilo zdravljenih s sistemsko kemoterapijo in 45 % z obsevanjem (20). Statistična analiza je pokazala, da je 5-letno preživetje bolnic, pri katerih so opravili odstranitev vsadka, popolno odstranitev tkivne ovojnice in izrez tumorske mase v zdravo tkivo, značilno daljše (100 %) od preživetja bolnic, pri katerih so opravili delno odstranitev tkivne ovojnice (88 %), sistemsko kemoterapijo (92 %) ali obsevanje (90 %) (20).

Miranda in sod. so v raziskavo vključili 60 bolnic. Pri 93 % je bila opravljena odstranitev vsadka in popolna odstranitev tkivne ovojnice, 71 % bolnic je bilo zdravljenih s kemoterapijo, 7 % bolnic je bilo obsevanih, 22 % bolnic pa razen operacije ni imelo pridruženega zdravljenja. 93 % bolnic s seromom in 72 % bolnic s tumorsko maso je po zdravljenju doseglo popolno remisijo. Njihova raziskava

ugotavlja, da je bilo preživetje bolnic, ki so prejele kemoterapijo in ki kemoterapije niso prejele, podobno (7).

Nadaljnje raziskave so potrebne na področju zdravljenja s silikonskimi vsadki povezanega ALCL, da se bo zdravljenje bolezni optimiziralo, kar je zaradi redkosti bolezni velik izziv.

Spremljanje bolnic po zdravljenju

Bolnice je po končanem zdravljenju potrebno spremljati, da se morebitna ponovitev bolezni zgodaj ugotovi. Santanelli di Pompeo in sod. predlagajo, da se bolnice, ki so imele bolezen omejeno na tkivno ovojnico, spremljajo prvi 2 leti na pol leta in kasneje enkrat letno do 5. leta po postavitvi diagnoze (18). Potrebno je opraviti klinični pregled, ultrazvočno preiskavo obeh dojk, aksilarnih in vratnih bezgavk, krvne preiskave in po presoji računalniškotomografsko slikanje (CT) celega telesa (18). Če je bolezen razširjena, je potrebna napotitev k onkologu, ki določi režim spremljanja bolnic (18).

Zaključek

S silikonskimi vsadki povezani ALCL je zelo redka bolezen. Pojavlja se pri približno 0,1–0,3/100.000 žensk s silikonskimi vsadki letno. Pomembno je bolezen zgodaj prepoznati in zdraviti. Pri bolnicah se pozno po operaciji lahko pojavi povečanje dojke, bolečina in asimetrija dojk. Diagnostična obravnava vključuje ultrazvočno preiskavo in biopsijo seroma oz. tumorja. Zdravljenje je odvisno od razširjenosti ALCL in je individualno. Priporočena je odstranitev vsadka in popolna odstranitev tkivne ovojnice, lahko pa tudi kemo- in radioterapija. V Sloveniji po nam dostopnih podatkih nismo imeli dokazanega primera s silikonskimi vsadki povezanega

ALCL. Za večjo varnost bolnic bi morali v Sloveniji vzpostaviti register vseh sili-konskih vsadkov vgrajenih v telo in tudi splošne zdravnike seznaniti z zelo redki-mi a pomembnimi zapleti na področju estetske in rekonstrukcijske kirurgije.

Zahvala

Za prispevani fotografiji se zahvalju-jem Kliničnemu oddelku za plastično, rekonstrukcijsko, estetsko kirurgijo in opeklino UKC Ljubljana.

Literatura

- Joks M, Myśliwiec K, Lewandowski K. Primary breast lymphoma—a review of the literature and report of three cases. *Arch Med Sci.* 2011; 7(1): 27–33.
- Wong AK, Lopategui J, Clancy S, Kulber D, Bose S, et al. Anaplastic large cell lymphoma associated with a breast implant capsule: a case report and review of the literature. *Am J Surg Pathol.* 2008; 32(8): 1265–8.
- Bishara MR, Ross C, Sur M. Primary anaplastic large cell lymphoma of the breast arising in reconstruction mammoplasty capsule of saline filled breast implant after radical mastectomy for breast cancer: an unusual case presentation. *Diagn Pathol.* 2009; 4: 11.
- Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J, et al. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting—Airlie House, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol.* 1999; 17(12): 3835–49.
- Story SK, Schowalter MK, Geskin LJ. Breast implant-associated ALCL: a unique entity in the spectrum of CD30+ lymphoproliferative disorders. *Oncologist.* 2013; 18(3): 301–7.
- Ye X, Shokrollahi K, Rozen WM, Conyers R, Wright P, Kenner L, et al. Anaplastic large cell lymphoma (ALCL) and breast implants: breaking down the evidence. *Mutat Res Rev Mutat Res.* 2014; 762: 123–32.
- Miranda RN, Aladily TN, Prince HM, Kanagal-Shamanna R, de Jong D, Fayad LE, et al. Breast implant-associated anaplastic large-cell lymphoma: long-term follow-up of 60 patients. *J Clin Oncol.* 2014; 32(2): 114–20.
- Laurent C, Delas A, Gaulard P, Haioun C, Moreau A, Xerri L, et al. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma: two distinct clinicopathological variants with different outcomes. *Ann Oncol.* 2016; 27(2): 306–14.
- Brody GS, Deapen D, Taylor CR, Pinter-Brown L, House-Lightner SR, Andersen JS, et al. Anaplastic large cell lymphoma occurring in women with breast implants: analysis of 173 cases. *Plast Reconstr Surg.* 2015; 135(3): 695–705.
- Bizjak M, Selmi C, Praprotnik S, Bruck O, Perricone C, Ehrenfeld M, et al. Silicone implants and lymphoma: the role of inflammation. *J Autoimmun.* 2015; 65: 64–73.
- FDA. Anaplastic large cell lymphoma (ALCL) [cited 2016 May 25]. Available from: <http://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/ImplantsandProsthetics/BreastImplants/ucm239995.htm>.
- Mikkola ML, Millar SE. The mammary bud as a skin appendage: unique and shared aspects of development. *J Mammary Gland Biol Neoplasia.* 2006; 11(3–4): 187–203.
- 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.
- FDA. Anaplastic large cell lymphoma (ALCL) in women with breast implants: preliminary FDA findings and analyses [cited 2016 May 25]. Available from: <http://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/ImplantsandProsthetics/BreastImplants/ucm239996.htm>.
- de Jong D, Vasmel WL, de Boer JP, Verhave G, Barbé E, Casparie MK, et al. Anaplastic large-cell lymphoma in women with breast implants. *JAMA.* 2008; 300(17): 2030–5.
- Vase MØ, Friis S, Bautz A, Bendix K, Sørensen HT, d'Amore F, et al. Breast implants and anaplastic large-cell lymphoma: a danish population-based cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013; 22(11): 2126–9.
- Hu H, Johani K, Almatroudi A, Vickery K, Van Natta B, Kadin ME, et al. Bacterial Biofilm Infection Detected in Breast Implant-Associated Anaplastic Large-Cell Lymphoma. *Plast Reconstr Surg.* 2016; 137(6): 1659–69.
- Santanelli di Pompeo F, Laporta R, Sorotos M, Gi-ovagnoli MR, Cox MC, Campanale A, Longo B, et al. Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma: Proposal for a Monitoring Protocol. *Plast Reconstr Surg.* 2015; 136(2): 144e–51e.
- Kim B, Predmore ZS, Mattke S, van Busum K, Gidengil CA. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma: updated results from a structured expert consultation process. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2015; 3(1): e296.
- Clemens MW, Medeiros LJ, Butler CE, Hunt KK, Fanale MA, Horwitz S, et al. 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.
- Kim B, Roth C, Young VL, Chung KC, van Busum K, Schnyer C, et al. Anaplastic large cell lymphoma and breast implants: results from a structured expert consultation process. *Plast Reconstr Surg.* 2011; 128(3): 629–39.