

# Anaplastic Large Cell Lymphoma in the breast in women with breast implants

Citation for published version (APA):

de Boer, M. (2021). *Anaplastic Large Cell Lymphoma in the breast in women with breast implants: a multidisciplinary approach to answer epidemiological, clinical and biological questions*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20211210mb>

## Document status and date:

Published: 01/01/2021

## DOI:

[10.26481/dis.20211210mb](https://doi.org/10.26481/dis.20211210mb)

## Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

## Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

## General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

CHAPTER

# 13

Summary /  
Nederlandse Samenvatting



## Summary

In **chapter 1**, we provide an introduction to “Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma” (BIA-ALCL); a lymphoma that arises in the periprosthetic seroma or capsule of a breast implant. The purpose of this thesis is to provide a broad multidisciplinary overview of different aspects of BIA-ALCL and to answer epidemiological, clinical and biological questions with respect to the risk, pathogenesis, diagnostics and prognosis of BIA-ALCL. Important topics to be addressed in this thesis are the prevalence of breast implants and the risk of and risk factors for BIA-ALCL in women with breast implants. Subsequently, we focus on immunohistochemical diagnostics and potential registration systems for this disease. Moreover, we examined the molecular oncogenesis and the possible genetic susceptibility for BIA-ALCL. Insight obtained from this thesis is expected to benefit the care for women with breast implants and patients with BIA-ALCL.

The aim of **chapter 2** is to assess the prevalence of women with breast implants in the Netherlands, since reliable population-based estimates of breast implant prevalence rates are not available, complicating absolute risk assessment of breast implant-related complications. Randomly selected chest radiographs from women aged 20-70 years in 2015 were assessed for the presence of a breast implants. The accuracy of this method was first proven by eight reviewers with a sensitivity of 79.9% and a specificity of 99.2%. Subsequently, a series of 1500 chest radiograph from the East (MST, Enschede) and South (MUMC+ Maastricht) Dutch regions was assessed to determine breast implant prevalence. To derive a national breast implant prevalence rate, regional differences from the nationwide Breast Cancer Screening Program (East, South, West, North, Central) were used to extrapolate the findings from the East and South regions. Our conclusions are that on average 3.0% of Dutch women have a breast implant, ranging from 1.7% at 21 to 30 years to 3.9% between 51 and 60 years.

**Chapter 3** describes the epidemiology of BIA-ALCL in the Netherlands. All primary breast lymphomas between 1990 and 2016 were identified from PALGA (the Dutch Pathology database) and breast implant presence was determined for all these cases. The relative risk (OR) was calculated in a case-control study: among a total of 43 patients with primary ALCL in the breast, 32 had a breast implant, compared to 1 of 146 patients with other types of primary lymphomas in the breast (OR = 422). The median interval between breast implantation and diagnosis of BIA-ALCL was 13 years (range 1-39). Using the prevalence of breast implants from chapter 2, combined with the time trend in sales data, the absolute cumulative risk for BIA-ALCL in women with breast implants was calculated: 1 per 35,000 at 50 years, 1 per 12,000 at 70 years and 1 per 7,000 at 75 years. It is not possible to calculate implant-specific risks in this study due to the lack of data on the denominator of women with specific types of implants, but we observed that implants among BIA-

ALCL cases were more often macro-textured: 23 of 28 BIA-ALCL cases with known texture (82%), compared to sales data: 49,193 of 109,449 (45%) sold implants between 2010-2015 ( $P < .001$ ).

In **chapter 4** we provide a reply to two letters to the Editor in reaction to our epidemiological study (chapter 3). We discuss the importance of robust epidemiological studies in which the numerator and denominator are reliably retrieved. Moreover, we stress the need for further sound internationally pooled epidemiological studies to examine the associations between specific implant types and risk of BIA-ALCL.

In **chapter 5** we present a letter to the Editor, commenting on a study in which a 14-point plan was proposed aiming to reduce the bacterial load/contamination around textured breast implants, which might lower the risk of BIA-ALCL. The authors presented no cases of BIA-ALCL in a cohort of women with 42,000 implants and stated that the 14 point plan is successful in reducing BIA-ALCL. In our reply we state that this study falls short in providing evidence that the 14-point approach indeed reduces the risk of BIA-ALCL since the study was not adequately powered for rigorous evaluation of the hypothesis put forward by the authors. Again we stress the need for adequate registration of implants as well as BIA-ALCL as a tool to enable adequate epidemiological studies on the subject of BIA-ALCL.

Optimal post-marketing surveillance is important for high quality evaluation of medical implants, since the clinical approval studies only run for a few years. In **chapter 6** the registration potential of the Dutch Breast Implant Registry (DBIR) was compared with the nationwide pathology database (PALGA, chapter 3). We obtained clinical information for BIA-ALCL cases registered in DBIR for the years 2016 and 2017. Registration rates were 100% and 70%, respectively, when compared to PALGA. We conclude that the use of both databases has important complementary value, which will benefit the collection of detailed case information in future research.

**Chapter 7** examined the increase in cytological aspirates of periprosthetic seromas in the pathology labs. The clinical pathology aspects of BIA-ALCL were described from a cytological-diagnostic point of view, we provided guidance for the handling and processing of these aspirates, and a diagnostic algorithm for evaluating these preparations was provided (Figure 4 of chapter 7).

In **chapter 8** the clinical scenario of an unexplained periprosthetic seroma in a women with breast implants is described. In this case report, the importance and difficulties of cytological examination of periprosthetic seromas are discussed. The report also suggests the potential increase in incidence of BIA-ALCL, due to its occurrence in a relative minority (transgender women).

In **chapter 9** the molecular oncogenesis of BIA-ALCL is investigated. In 29 BIA-ALCL samples (both seroma and tumor-BIA-ALCL) and 24 nodal ALCL control samples shallow Next-Generation-Sequencing (sNGS) was used to identify copy number alterations (CNAs). In addition, 7 BIA-ALCL samples were examined for mutations by Whole-Exome-Sequencing (WES). CNAs were detected in 94% of BIA-ALCL cases, with losses at chromosome 20q13.13 in 66% of the samples. In our opinion, this finding provides further justification to recognize BIA-ALCL as a separate disease entity caused by specific driver mechanisms, of which CNAs appear to be dominant. Mutational patterns confirmed that the IL6-JAK1-STAT3 pathway was deregulated. Although this is commonly observed across various types of T-cell lymphomas, the extent of deregulation is significantly higher in BIA-ALCL, as indicated by pSTAT3 immunohistochemistry.

In **chapter 10**, the genetic background of the BIA-ALCL cohort is further examined. Of 49 confirmed BIA-ALCL cases between 1990-2018, 6 women had *BRCA1/2* mutations (12,2%). Of the 15 BIA-ALCL cases following breast cancer reconstruction, 4 women (26.7%), had *BRCA1/2* mutations. We compared the 26.7% prevalence of *BRCA1/2* mutations in BIA-ALCL cases after reconstruction with the expected prevalence in a breast cancer cohort with similar age distribution as our BIA-ALCL series, which was 5.1%. Hence, the prevalence of *BRCA1/2* mutations among BIA-ALCL cases was significantly increased ( $p=0.006$ ). Subsequently, we determined the absolute risk of developing BIA-ALCL in *BRCA1/2* mutation carriers with breast implants to be approximately 1/1551 (95% CI 1/5692 - 1/606) before the age of 75 years, compared with 1/7507 (95% CI 1/10,373 - 1/5573) in non-carriers with a breast implant (Odds Ratio=4.8, 95% CI 1.7-13.5,  $p=.012$ ). Our findings are based on a cohort of women with macro-textured implants and have to be validated in other international cohorts. If confirmed, our results imply the need for personalized patient information for *BRCA1/2* mutation carriers opting for implants and promotion of alternative autologous breast reconstruction procedures in the future.

Finally, **Chapter 11** contains the general discussion of our findings, with the clinical implications and recommendations for future research.

## Nederlandse samenvatting

In **hoofdstuk 1**, wordt een introductie gegeven over “Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma” (BIA-ALCL). Dat is een vorm van lymfeklierkanker die specifiek geassocieerd is met borstprothesen. Het doel van het onderzoek dat in dit proefschrift beschreven wordt, is om epidemiologische, klinische en biologische vragen rond BIA-ALCL te beantwoorden en daarmee een breed multidisciplinair inzicht te geven in deze zeldzame ziekte. Belangrijke aspecten hierbij zijn betrouwbare risicoberekeningen voor BIA-ALCL, waarbij ook een objectieve prevalentie-schatting van borst-implantaten bij Nederlandse vrouwen een rol heeft gespeeld. Daarnaast is er gekeken naar protocollen voor betrouwbare diagnostiek. De mogelijkheden en optimalisatie van landelijke databases voor borstprothesen, en voor aandoeningen die hiermee geassocieerd kunnen zijn (zoals bijvoorbeeld BIA-ALCL), zijn geëvalueerd. Deze zijn immers essentieel voor toekomstig onderzoek. In het laatste deel van dit proefschrift wordt ingegaan op de moleculaire aspecten van BIA-ALCL en een mogelijke genetische predispositie voor de ontwikkeling van BIA-ALCL. We verwachten dat de inzichten die met dit proefschrift verkregen zijn bijdragen om de zorg voor vrouwen met borstprothesen en vrouwen met BIA-ALCL te verbeteren.

Het doel van **hoofdstuk 2** is om de prevalentie van vrouwen met borstimplantaten in Nederland te bepalen. Dit was een noodzakelijke stap, omdat hierover geen objectieve gegevens bekend waren, maar het gegeven essentieel is voor betrouwbare risicoberekeningen voor aandoeningen die mogelijk het gevolg zijn, of gerelateerd zijn aan borstprothesen. Eerst onderzochten we of de aanwezigheid van borstprothesen betrouwbaar bepaald kan worden op basis van standaard thoraxfoto's van vrouwen van 20-70 jaar oud. Dit bleek betrouwbaar te kunnen met een sensitiviteit van 79,9% en een specificiteit van 99,2%. Hierna werd een geselecteerde serie van 1500 thoraxfoto's uit 2015 van vrouwen tussen 20 en 70 jaar oud uit de regio's Oost (Medisch Spectrum Twente, Enschede) en Zuid (Maastricht Universitair Medisch Centrum+, Maastricht) beoordeeld om de prevalentie van borstprothesen te bepalen. De bevindingen uit de regio's Oost en Zuid werden geëxtrapoleerd naar een landelijke prevalentie met behulp van de regionale verschillen in borstprothese prevalentie, zoals die bekend waren uit het landelijke screeningsprogramma voor borstkanker (Oost, Zuid, West, Noord, Centraal). Op basis van deze gegevens werd geconcludeerd dat gemiddeld 3,0% van de Nederlandse vrouwen een borstprothese heeft, variërend van 1,7% van de vrouwen tussen 21 en 30 jaar tot 3,9% voor vrouwen tussen 51 en 60 jaar.

**Hoofdstuk 3** beschrijft de epidemiologie van BIA-ALCL in Nederland. Alle primaire borst-lymfomen tussen 1990 en 2016 werden geïdentificeerd via PALGA (Pathologisch Anatomisch Landelijk Geautomatiseerd Archief) en voor deze casus werd de aanwezigheid

van borstimplantaten bepaald. Het relatieve risico (OR) werd berekend in een case-control studie: van 43 patiënten met primaire ALCL in de borst hadden 32 patiënten een borstimplantaat, vergeleken met 1 van de 146 patiënten met andere typen primair lymfoom in de borst (OR = 422). Het mediane interval tussen de eerste borstprothese en diagnose van BIA-ALCL was 13 jaar (range 1-39 jaar). Gebruikmakend van de prevalentie van borstimplantaten uit hoofdstuk 2, gecombineerd met de trend van verkoopcijfers over de tijd, kon ook het absolute cumulatieve risico voor BIA-ALCL bij vrouwen met borstimplantaten worden berekend: 1 op 35.000 voor vrouwen voor de leeftijd van 50 jaar, 1 op 12.000 voor vrouwen voor 70 jaar en 1 per 7.000 voor vrouwen voor 75 jaar. Het bepalen van prothese-specifieke risico's was niet mogelijk doordat betrouwbare gegevens over het aantal Nederlandse vrouwen met specifieke soorten prothesen niet beschikbaar waren, zeker niet voor de relevante tijdsperiodes van meer dan 10 jaar geleden. Wel viel op, dat prothesen ten tijde van de BIA-ALCL diagnose vaker macro-getextureerd waren, te weten 23 van 28 BIA-ALCL casus waarbij het prothese-type bekend was (82%). Ten opzichte van verkoopgegevens (49.193 van 109.449 (45%) verkochte prothesen tussen 2010-2015) suggereert dat een overrepresentatie ( $p < .001$ ).

**Hoofdstuk 4** is een reflectie op 'Letters to the Editor' naar aanleiding van ons epidemiologische studie (hoofdstuk 3). We bespreken het belang van adequate epidemiologische studies waarin de teller en de noemer betrouwbaar moeten worden achterhaald. Bovendien benadrukken we de noodzaak van verdere degelijke internationaal gepoolde epidemiologische studies om de associaties tussen specifieke prothese types en het risico van BIA-ALCL te onderzoeken.

In **hoofdstuk 5** presenteren we een 'Letter to the Editor' waarin we een onderzoek becommentariëren waarin een 14-punts stappenplan werd voorgesteld om de bacteriële load rond getextureerde borstprothesen te verminderen, met als doel het risico op BIA-ALCL te verlagen. De auteurs schrijven dat zij in een cohort van vrouwen met 42.000 prothesen geen BIA-ALCL casus diagnosticeerden, en stellen dat dit stappenplan dus een succesvolle risicoreductie op BIA-ALCL oplevert. In de Letter stellen we dat de studie echter niet adequaat ontworpen is om te bewijzen dat het stappenplan inderdaad het risico op BIA-ALCL vermindert. Het aantal patiënten en het aantal jaren follow-up is hiervoor ruim onvoldoende. Opnieuw benadrukken we de noodzaak van een volledige en betrouwbare registratie van implantaten en van BIA-ALCL als voorwaarde voor epidemiologische studies op het gebied van zeldzame ziektes, zoals ook BIA-ALCL.

Post-marketingsurveillance is een voorwaarde voor de evaluatie van medische implantaten, aangezien klinische studies voorafgaand aan de toelating tot de markt slechts een beperkte periode in kaart brengen en latere complicaties of gevolgen nog onbekend blijven. In **hoofdstuk 6** is het registratiepotentieel van de Nederlandse Borstimplantaten



Registratie (DBIR) vergeleken met de landelijke pathologie database (PALGA, hoofdstuk 3). Voor de jaren 2016 en 2017 bleek de registratie graad in DBIR respectievelijk 100% en 70% vergeleken met PALGA. In DBIR werden zowel patiënten gemist als was er sprake van fout-positieve registratie. Zorgvuldige koppeling tussen beide databases kan de kwaliteit van registratie in de toekomst verbeteren. Daarmee kunnen beide databases voorzien in complementaire gegevens en toekomstig onderzoek met gedetailleerde casusinformatie mogelijk maken.

**Hoofdstuk 7** wordt de toename van cytologische aspiraten van periprothetische seromen in de pathologie laboratoria sinds de introductie van BIA-ALCL gerapporteerd. We beschrijven de klinische pathologische aspecten van BIA-ALCL vanuit een cytologisch-diagnostisch oogpunt, en we geven richtlijnen voor het verwerken van deze aspiraten en een diagnostisch algoritme voor beoordeling (Figuur 4 van hoofdstuk 7).

In **hoofdstuk 8** wordt het klinische scenario van een onverklaard periprothetisch seroom bij een vrouw met borstprothesen beschreven. In dit case report worden het belang, maar ook de moeilijkheden van cytologisch onderzoek van periprothetische seromen besproken. Het is een van de eerste beschrijvingen van BIA-ALCL bij een transvrouw.

In **hoofdstuk 9** wordt de moleculaire oncogenese van BIA-ALCL onderzocht. In 29 BIA-ALCL-samples (zowel seroma- als tumor-BIA-ALCL) en 24 nodale ALCL-controle samples werd shallow Next-Generation-Sequencing (sNGS) toegepast om Copy Numbers Alterations (CNA's) te identificeren. Daarnaast werden 7 BIA-ALCL-samples onderzocht op mutaties door middel van Whole-Exome-Sequencing (WES). CNA's werden gedetecteerd in 94% van de BIA-ALCL patiënten, met een verlies van chromosoom 20q13.13 in 66%. Deze verandering kwam nauwelijks voor bij de nodale ALCL en daarmee is deze verandering dus heel karakteristiek voor BIA-ALCL. Dit biedt naar onze mening verdere rechtvaardiging om BIA-ALCL te erkennen als een aparte ziekte-entiteit. De gevonden mutaties bevestigden gegevens van anderen, dat de IL6-JAK1-STAT3-cellulaire signaleringsroute gedereguleerd is. Hoewel dit mechanisme niet specifiek is en ook bij andere typen T-cel lymfomen voorkomt, is de mate van deze deregulatie wel significant hoger bij BIA-ALCL, zoals aangetoond met behulp van pSTAT3 immunohistochemie.

In **hoofdstuk 10** werd de genetische achtergrond van het BIA-ALCL-cohort verder onderzocht. Van de 49 bevestigde BIA-ALCL casus tussen 1990-2018 hadden 6 vrouwen een *BRCA1/2* mutatie (12,2%). Van 4/15 (26,7%) BIA-ALCL casus na reconstructie van borstkanker waren *BRCA1/2* mutatie dragers. De verwachte prevalentie van *BRCA1/2* mutatie dragerschap in een borstkanker-cohort met een vergelijkbare leeftijdsverdeling als onze BIA-ALCL-serie is echter maar 5,1% en daarmee is het dus waarschijnlijk, dat vrouwen met *BRCA1/2* mutatie dragerschap een hoger risico op BIA-ALCL hebben (p

= 0,006). Vervolgens werd het absolute risico op het ontwikkelen van BIA-ALCL bij *BRCA1/2* mutatie dragers met borstimplantaten berekend; dit is 1/1551 (95% BI 1/5692 - 1/606) vóór de leeftijd van 75 jaar, vergeleken met 1/7507 (95% BI 1/10.373 - 1/5573) bij niet-dragers met een borstimplantaat (Odds Ratio = 4,8, 95% BI 1,7-13,5,  $p = 0,012$ ). Onze bevindingen zijn afkomstig uit een cohort van vrouwen met macro-getextureerde implantaten en moeten gevalideerd worden in andere internationale cohorten. Wanneer bevestigd, impliceren onze resultaten dat vrouwen met *BRCA1/2* mutatie die kiezen voor borstprothesen aanvullende voorlichting moeten krijgen en dat autologe borstreconstructie als alternatief besproken dient te worden.

**Hoofdstuk 11**, tenslotte, bevat de algemene discussie met de uit deze thesis voortvloeiende conclusies, klinische implicaties en aanbevelingen voor toekomstig onderzoek.