

ブレスト・インプラント関連未分化大細胞型リンパ腫について (BIA-ALCL: Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma)

日本乳房オンコプラスチックサージャリー学会
日本形成外科学会
日本乳癌学会

1. ブレスト・インプラント関連未分化大細胞型リンパ腫とは（以下 BIA-ALCL と略示）
BIA-ALCL は、乳房再建術または乳房増大（豊胸）術でブレスト・インプラント（ゲル充填人工乳房）を挿入された方に生じる、T 細胞性非ホジキンリンパ腫の中でも稀な型の一つです。2016 年の WHO の分類において、ブレスト・インプラント関連の ALCL として、他の ALCL と異なるカテゴリーに分類されました（BIA-ALCL）¹。BIA-ALCL は非常に稀な疾患であり、他の ALCL と異なり緩徐に進行します。BIA-ALCL 診断例で最も多いのは、遅発性・持続性のインプラント周囲に増生する漿液腫のためにインプラント交換手術が施行され、漿液やその被膜の検査でリンパ腫細胞が発見された症例です。

多くは局所治療（インプラントの抜去と完全被膜切除）のみで軽快し、化学療法や放射線療法は要さない とされていますが、治療の開始が遅れて死亡した症例も報告されています。^{2,3}

2. BIA-ALCL の発生頻度
現在発表されている BIA-ALCL の疫学的調査によりますと、罹患率はインプラント挿入症例 10 万例当り、年間 0.1 ～ 0.3 件と推定されています⁴。本調査では、症例数が限られているため、発症率が過小評価されている可能性があります。一方、米国形成外科学会（ASPS）の報告では、米国における生涯罹患リスクは、1/30,000 と推察されています^{5,6}。また、オーストラリアおよびニュージーランドからは、1/1,000-1/10,000 と報告されております⁷。しかし、これまでにアジア人（米国内に在住するアジア系住民を含む）での報告はタイにおける1例のみで、この違いは、地理的・遺伝的傾向を示している可能性が示唆されています^{5,8}。また、ALCL は、他の人工物（整形外科用インプラント、歯科インプラント、注入ポート等）埋入症例でも報告されています。

日本乳房オンコプラスチックサージャリー学会（JOPBS）は日本形成外科学会や日本乳癌学会と協力して、ASPS 主導の全世界登録システム（PROFILE: 21 개국加盟）で真の発現率を調査して評価を進めていきます。2018年1月の時点で PROFILE には 186 例の症例が登録されています。世界では、死亡例 16 例を含む、約 500 例の症例が報告されています⁹。会員の先生方には症例報告にご協力くださいますようお願い致します。

3. BIA-ALCL の原因と予防策

乳房再建術、増大術、シリコーンインプラント、生理食塩水インプラント、ポリウレタンインプラントから症例報告があります。これまでのところ、インプラント外殻の性状がテクスチャードタイプの使用例での発症が報告されている一方で、スムーズタイプのインプラントのみを埋入した症例での報告はありません。しかしながら、これまでの情報ではスムーズタイプでの発症を完全には否定できません。

現時点で、明確な原因は確認されていませんが、免疫反応、遺伝的要因、“Biofilm” などの細菌感染、の関与が疑われています。

一般的な事項ではありますが、引き続き周術期における感染対策（術前抗生剤投与、皮膚消毒-術中清潔操作、インプラント埋入前のポケット洗浄、インプラントの汚染・菌付着防止）を徹底してください。

4. 患者様への対応

インプラント挿入術後の患者に対しては、引き続きこれまでと同様のケアとサポートを提供してください。

もっとも多くみられる臨床所見は、インプラント留置から遅れて発症するインプラント周囲の漿液腫（術後1年以上）です。他の遅発性症状としては、疼痛、腫瘤、腫脹、非対称性、潰瘍等があります。

FDA は現時点では無症状の患者や他の異常のない患者における追加のスクリーニング検査およびインプラントの予防的摘出を推奨しておりません。本邦では、使用要件基準（ガイドライン）^{10,11}により2年に1回の画像検査が推奨されており、これを継続してください。

【BIA-ALCL について現時点で推奨される事項】^{12,13}

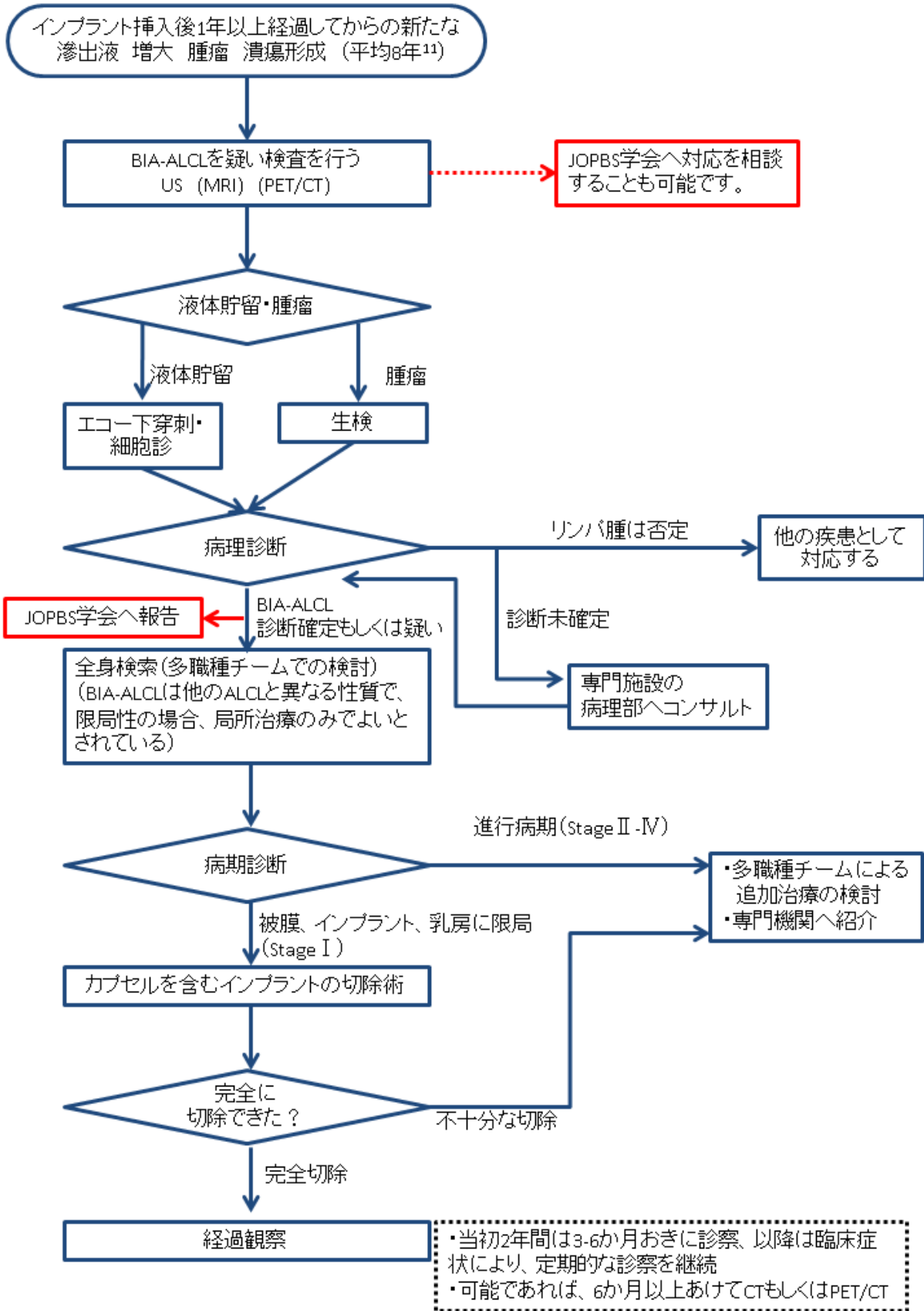
- インプラントの手術を受ける方には、BIA-ALCL の可能性を説明してください。
- 患者・家族用の説明文書の参考例を、学会で用意しています。
- インプラントが挿入されている方には、乳房を定期的に自己検査し、変化が見られた場合は受診するよう指示してください。
- 遅発性(術後1年以上)、持続性のインプラント周囲漿液腫を発症した症例では、BIA-ALCL の可能性を考慮してください。(インプラント埋入から発症までの期間は、平均8年、2~28年との報告があります。)¹⁾
- 症例の中には、被膜拘縮や乳房インプラント近傍の腫瘤を主訴に受診した例があります。
- BIA-ALCL が疑われる患者は、専門医とともに以下の検査を行い、診断を進めてください。
【検査項目】インプラント周囲貯留液のエコー下穿刺 細胞診 免疫染色(T細胞マーカー、CD30、ALK) フローサイトメトリー
(詳しくは NCCN ガイドラインをご参照ください)
- BIA-ALCL を疑った段階で、対応が難しい場合は、日本乳房オンコプラスチックサージャリー学会へ報告いただければ、状況に応じて助言を行います。
- BIA-ALCL が確定した症例は全て、速やかに日本乳房オンコプラスチックサージャリー学会(JOPBS)に重大有害事象として報告してください。場合により学会から追加情報を照会することがあります。
また、学会より、PROFILE への全世界登録を行います。この登録により症例データをさらに包括的に把握でき、BIA-ALCL の原因究明に役立つと考えられます。
- 集学的医療チーム(例:形成外科、乳腺外科、病理、血液・腫瘍内科など)を組織し、その患者に合わせた治療計画を立ててください。
- 病変が被膜に限局する場合は、被膜の完全切除およびインプラント抜去のみで、化学療法・放射線療法なしに、経過観察を行います。稀ではありますが、乳房実質あるいはリンパ節転移を伴う症例では、ALK 陽性全身性 ALCL と同様の急速な経過をたどることがあります。

以上は、下記団体の情報更新により適宜改正いたします。

関連情報

- NCCN ガイドライン(T-cell Lymphomas) [BIA-ALCL NCCN Guidelines \(Free Registration\)](#)
- 米国形成外科学会 <https://www.plasticsurgery.org/patient-safety/information-on-bia-alc>
- FDA
<https://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/ImplantsandProsthetics/BreastImplants/ucm239995.htm>
- 日本乳房オンコプラスチックサージャリー学会(JOPBS)
事務局 e-mail: jopbs-office01@shunkosha.com

【BIA-ALCL 疑い症例に対する検査・治療アルゴリズム】^{12,13}



診断基準

Criteria for Diagnosis of BIA-ALCL^{15,16}

1	インプラント周囲の滲出液もしくはインプラントカプセルと連続する腫瘍で病理学的に診断される
2	豊富な細胞質と核の多形を伴う大リンパ球性の新生物
3	Tcell マーカーである CD30 陽性を示す
4	anaplastic lymphoma kinase (ALK) protein 陰性もしくは ALK 遺伝子の転座 (2q23) がみられる

病期分類^{3,14}

Proposed TNM Staging for Breast Implant-Associated Anaplastic Large-Cell Lymphoma

T: tumor extent	T1 Confined to effusion or a layer on luminal side of capsule	T2 Early capsule infiltration	T3 Cell aggregates or sheets infiltrating the capsule	T4 Lymphoma infiltrates beyond the capsule
N: lymph node	N0 No lymph node involvement	N1 One regional lymph node (+)	N2 Multiple regional lymph nodes (+)	
M: metastasis	M0 No distant spread	M1 Spread to other or gans/distant sites		

Stage	Description
IA	T1 N0 M0
IB	T2 N0 M0
IC	T3 N0 M0
IIA	T4 N0 M0
IIB	T1-3 N1 M0
III	T4 N1-2 M0
IV	Tany Nany M1

References:

1. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016 May 19; 127(20):2375–2390
2. Kim B, Predmore ZS, Mattke S, et al. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma: Updated results from a structured expert consultation process. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2015 Feb 6; 3(1):e296.
3. Clemens MW, Medeiros LJ, Butler CE, et al. Complete surgical excision is essential for the management of patients with breast implant-associated anaplastic large-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2016 Jan 10; 34(2): 160–8.
4. de Jong D, Vasmel WL, de Boer JP, et al. Anaplastic large-cell lymphoma in women with breast implants. *JAMA* 2008 Nov 5; 300(17): 2030–2035.
5. American Society of Plastic Surgeons. Breast Implant Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma (BIA-ALCL) By the numbers, and what they mean. <https://www.plasticsurgery.org/for-medical-professionals/quality-and-registries/bia-alcl-by-the-numbers> (accessed 2018.3.14)
6. Doren EL et al. U.S. Epidemiology of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma. *Plast Reconstr Surg*. 2017 May;139(5):1042–1050.
7. Loch-Wilkinson A, Beath K, Knight RJW, et al. 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 May 5 [Epub ahead of print]
8. Clemens MW. Discussion: 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 Oct;140(4):660–662.
9. BIA-ALCL Frequently Asked Questions. <https://www.plasticsurgery.org/for-medical-professionals/health-policy/frequently-asked-questions> (accessed 2018.3.14)
10. 日本形成外科学会ブレストインプラントガイドライン管理委員会. 外傷・先天異常に対する乳房再建、ならびに乳房増大を目的としたゲル充填人工乳房および皮膚拡張器に関する使用要件基準. 2014.
11. 日本乳房オンコプラスチックサージャリー学会ガイドライン作成委員会. 乳癌および乳腺腫瘍術後の乳房再建を目的としたゲル充填人工乳房および皮膚拡張器に関する使用要件基準. 2013. (2017年改訂版公開準備中)
12. American Society of Plastic Surgeons. BIA-ALCL Summary and Quick Facts. ASPS-ASAPS Update. <https://www.plasticsurgery.org/for-medical-professionals/quality-and-registries/bia-alcl-summary-and-quick-facts> (accessed 2018.3.14)
13. Clemens MW, Nava MB, Rocco N, et al. Understanding rare adverse sequelae of breast implants: anaplastic large-cell lymphoma, late seromas, and double capsules. *Gland Surg*. 2017 Apr; 6(2): 169–184.
14. NCCN clinical practice guidelines in oncology T-cell lymphomas version 2.2018.
15. Miranda RN, Lin L, Talwalkar, et al. Anaplastic large cell lymphoma involving the breast: a clinicopathologic study of 6 cases and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med*. 2009 Sep; 133(9):1383–90.
16. Clemens MW, Miranda RN. Commentary on: Lymphomas associated with breast implants: A review of the literature. *Aesthet Surg J*. 2015 Jul; 35(5): 545–547.