



**Hoge
Gezondheidsraad**

**BORSTIMPLANTAAT-GEASSOCIEERD
ANAPLASTISCH GROOTCELLIG LYMFOOM
(BREAST IMPLANT ASSOCIATED-ANAPLASTIC
LARGE CELL LYMPHOMA, BIA-ALCL)**

**NOVEMBER 2018
HGR NR. 9473**



.be

COPYRIGHT

Federale Overheidsdienst Volksgezondheid, Veiligheid van de Voedselketen en Leefmilieu

Hoge Gezondheidsraad

Victor Hortaplein 40 bus 10
B-1060 Brussel

Tel: 02/524 97 97

E-mail: info.hgr-css@health.belgium.be

Auteursrechten voorbehouden.

U kunt als volgt verwijzen naar deze publicatie:

Hoge Gezondheidsraad. Borstimplantaat-geassocieerd anaplastisch grootcellig lymfoom (Breast Implant Associated-Anaplastic Large Cell Lymphoma, BIA-ALCL). Brussel: HGR; 2018. Advies nr. 9473.

De integrale versie van dit advies kan gedownload worden van de website: www.hgr-css.be

Deze publicatie mag niet worden verkocht.



**ADVIES VAN DE HOGE GEZONDHEIDSRAAD
nr. 9473**

**Borstimplantaat-geassocieerd anaplastisch grootcellig lymfoom (Breast
Implant Associated-Anaplastic Large Cell Lymphoma, BIA-ALCL)**

In this scientific advisory report on public health policy, the Superior Health Council of Belgium provides recommendations for the detection, registration and follow up of Breast Implant Associated-Anaplastic Large Cell Lymphoma of the Belgian population.

This report aims at providing information to health care providers and the public with specific recommendations on registration and follow up of BIA-ALCL cases.

Versie gevalideerd op het College van
November 2018¹

I INLEIDING EN VRAAGSTELLING

Borstimplantaat-geassocieerd anaplastisch grootcellig lymfoom (BIA-ALCL) is een zeldzaam type non-hodgkinlymfoom dat zich kan voordoen als een vertraagd periprothetisch seroom of een massa in de buurt van het borstimplantaat. Alle op dit moment beschikbare gegevens suggereren dat vrouwen met borstimplantaten een zeer laag maar verhoogd risico op dit type lymfoom kunnen hebben. Momenteel zijn er wereldwijd naar schatting 600 gevallen van BIA-ALCL gemeld.

Omdat er een verband bestaat (weliswaar met onbekende etiologie) tussen borstimplantaten en ALCL heeft de Hoge Gezondheidsraad samen met het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) een project opgezet. Het doel was om aanbevelingen voor zorgverleners en informatie aan de bevolking te verschaffen in verband met de diagnose, registratie en klinische follow-up van BIA-ALCL-gevallen.

Het is belangrijk om te onderstrepen dat dit adviesrapport enkel BIA-ALCL als een diagnose beschrijft. Op basis van vergelijkbare symptomen zijn er nog andere diagnoses mogelijk, maar die zijn niet opgenomen in dit advies.

¹ De Raad behoudt zich het recht voor om in dit document op elk moment kleine typografische verbeteringen aan te brengen. Verbeteringen die de betekenis wijzigen, worden echter automatisch in een erratum opgenomen. In dergelijk geval wordt een nieuwe versie van het advies uitgebracht.

II CONCLUSIE EN AANBEVELINGEN

II.1 Conclusies

BIA-ALCL is een zeldzaam type non-hodgkinlymfoom. De precieze pathogenese is nog niet goed bekend en tot op heden is de epidemiologie onvolledig door gebrekkige melding. Daarom zouden complete, actuele gegevens vanuit de medische gemeenschap en een gestandaardiseerde meldingsmethode de manier kunnen zijn om de veiligheid van de patiënten en de kennis van BIA-ALCL te vergroten.

II.2 Andere aspecten

Omdat het risico om BIA-ALCL te krijgen klein is, raden verenigingen en gezondheidsautoriteiten geen aanvullende screenings of profylactische verwijdering van implantaten aan.

Hoewel BIA-ALCL vooral werd vastgesteld bij patiënten die getextureerde borstimplantaten kregen, is voorzichtigheid geboden bij de waargenomen verbanden tussen BIA-ALCL en bepaalde implantaatypes. Niet alleen verschilt het gebruik van getextureerde versus gladde implantaten op verschillende plaatsten in de wereld en op verschillende tijdstippen, maar is ook de voorgeschiedenis in verband met implantaten van individuele patiënten vaak onbekend. Getextureerde implantaten lijken dus nog altijd vrij veilig en doeltreffend, op voorwaarde dat ze een CE-certificering dragen en met het zeer lage absolute risico om BIA-ALCL te krijgen in gedachten. Tot het tegendeel bewezen is, blijven ze bijgevolg een behandelingsoptie.

II.3 Aanbevelingen

Deze werkgroep wil het belang van patiëntenvoorlichting benadrukken. Hoewel het absolute risico op BIA-ALCL zeer klein is, hoort de geïnformeerde toestemming bij borstvergroting en -reconstructie met implantaten onder andere een gesprek over het risico op BIA-ALCL voor alle implantaten te omvatten. Patiënten moeten bij esthetische en reconstructieve ingrepen geïnformeerd worden zodat ze tekenen die kunnen wijzen op BIA-ALCL kunnen herkennen.

Als een patiënt consulteert met laat optredend (> 1 jaar na implantatie), persistent periprothetisch seroom of massa's in de buurt van het borstimplantaat, moet u de mogelijkheid van BIA-ALCL overwegen. Als u een patiënt met bevestigd BIA-ALCL heeft, moet u dit geval ter beoordeling voorleggen aan een multidisciplinair oncologisch consult.

Meld alle vermoedelijke en bevestigde gevallen van BIA-ALCL aan het FAGG via het meldingsformulier voor BIA-ALCL-gevallen. Indien BIA-ALCL werd bevestigd door cytologisch en immunohistochemisch onderzoek is het mogelijk dat het FAGG contact met u opneemt voor aanvullende informatie. Het FAGG garandeert te allen tijde de vertrouwelijkheid van de identiteit van de persoon die de melding doet en van de patiënt.

Sleutelwoorden en MeSH-descriptortermen²

² De Raad wenst te verduidelijken dat de MeSH-termen en sleutelwoorden worden gebruikt voor referentiedoeleinden en een snelle definitie van de scope van het advies. Voor nadere inlichtingen kunt u het hoofdstuk "methodologie" raadplegen.

MeSH terms*	Keywords	Sleutelwoorden	Mots clés	Schlüsselwörter
Breast Implantation	Anaplastic large cell lymphoma	Anaplastisch grootcellig lymfoom	Lymphome anaplasique à grandes cellules	
Humans	BIA-ALCL	BIA-ALCL	LAGC-AIM	
Lymphoma, Large-Cell, Anaplastic/diagnosis	Breast implant lymphoma	Borstimplantaat-geassocieerd lymfoom	Lymphome associé à un implant mammaire	
Postoperative Complications	Report	Verslag	Rapport	

MeSH (Medical Subject Headings) is the NLM (National Library of Medicine) controlled vocabulary thesaurus used for indexing articles for PubMed <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>.

Lijst met gebruikte afkortingen

AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALCL	Anaplastic large cell lymphoma; anaplastisch grootcellig lymfoom
ALK	Anaplastisch lymfoom kinase
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ASPS	American Society of Plastic Surgeons
BIA-ALCL	Breast Implant Associated-Anaplastic Large Cell Lymphoma; borstimplantaat-geassocieerd anaplastisch grootcellig lymfoom
FAGG	Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
MHRA	Medicines and Healthcare products Regulatory Agency
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
HGR	Hoge Gezondheidsraad
TGA	Therapeutic Goods Administration
TNM	Tumor, lymph Node, Metastasis; tumor, lymfeklier, metastase
US FDA	US Food and Drug Administration
WGO	Wereldgezondheidsorganisatie

III METHODOLOGIE

Na analyse van de vraag hebben het College en de voorzitter van het domein Cosmetologie en cosmetische toestellen de nodige expertises bepaald. Op basis hiervan werd een *ad-hoc* werkgroep opgericht met deskundigen in de volgende disciplines: plastische technieken, plastische chirurgie en vigilantie. De experts van de werkgroep hebben een algemene belangenverklaring en een *ad-hoc* verklaring ingevuld en de Commissie voor Deontologie heeft het potentieel risico op belangenconflicten beoordeeld.

Het advies berust op een overzicht van de wetenschappelijke literatuur, zowel uit wetenschappelijke tijdschriften als uit rapporten van nationale en internationale organisaties die in deze materie bevoegd zijn (*peer-reviewed*), alsook op het oordeel van de experts.

Na goedkeuring van het advies door de werkgroep alsook na een *peer review* door internationale experts werd het advies tenslotte gevalideerd door het College.

IV UITWERKING EN ARGUMENTATIE

1 Borstimplantaat-geassocieerd anaplastisch grootcellig lymfoom (BIA-ALCL)

1.1 Inleiding

Borstimplantaat-geassocieerd anaplastisch grootcellig lymfoom (BIA-ALCL) is een zeldzaam type non-hodgkin-T-cellymfoom dat zich meestal voordoet als een vertraagd periprothetisch seroom of (een) massa('s) in de buurt van het borstimplantaat. Overeenkomstig de criteria die zijn gedefinieerd in de WGO-classificatie wordt de diagnose gesteld op basis van de aanwezigheid van abnormale cellen in het biopt of het aspiraat, in combinatie met de gewaarborgde uniforme overexpressie van CD30, een klonale expansie van T-cellen en negatieve merking voor anaplastisch lymfoom kinase (ALK) (WGO-criteria).

Het eerste gemelde geval dateert van 1997 en sindsdien neemt het aantal gestelde diagnoses van BIA-ALCL toe. Tot nu zijn er ongeveer 600 bekende gevallen van BIA-ALCL geregistreerd. Alle bewijs suggereert dat patiënten met borstimplantaten een zeer laag maar verhoogd risico hebben om in de buurt van de borstimplantaten ALCL te krijgen. In lijn met deze waarneming heeft de Wereldgezondheidsorganisatie BIA-ALCL in 2016 geassocieerd als een aparte entiteit. In de VS stelde het National Comprehensive Cancer Network (NCCN) in 2016 consensuele oncologische richtlijnen voor de diagnose en de behandeling van BIA-ALCL op.

Wegens het verband tussen borstimplantaten en ALCL heeft de Hoge Gezondheidsraad samen met het FAGG een project opgezet. Het doel was aanbevelingen voor de zorgverleners over de diagnose, registratie en klinische follow-up van BIA-ALCL-gevallen te bieden.

1.2 Pathogenese

De etiologie van de aandoening is nog niet duidelijk. Er werden diverse theorieën voor het ontstaan van het lymfoom geopperd, zoals de aanwezigheid van een subklinische biofilm op het implantaatoppervlak, contractuur van het kapsel, een chronische aangeboren immuniteitsreactie op de textuurkenmerken, herhaald capsulair trauma, genetische aanleg of een auto-immunologische oorzaak. Alle auteurs zijn het erover eens dat BIA-ALCL wordt veroorzaakt door een multifactoriële chronische ontstekingsprikkel die leidt tot dysplasie van de T-cellen bij een potentieel genetisch voorbestemde patiënt. Het begin van een chronische ontstekingsreactie in het fibreuze kapsel en de drainerende lymfeklieren met lymfocytair infiltratie, in combinatie met de aanmaak van specifieke cytokinen, lokt waarschijnlijk indirecte stimulatie van kwaadaardige klonen uit. Verwijdering van het implantaat en de bijbehorende tumor kan de trigger van de T-celexpansie eventueel uitschakelen, wat de goede prognose van BIA-ALCL bij de meeste patiënten verklaart.

Op basis van alle beschikbare gegevens wordt algemeen aangenomen dat BIA-ALCL voornamelijk voorkomt bij patiënten met getextureerde borstimplantaten (met ruw oppervlak). Tot nog toe zijn er geen bevestigde gevallen van BIA-ALCL met alleen een klinische voorgeschiedenis van een glad implantaat, maar dat verband valt evenmin definitief uit te sluiten. Een gangbare theorie om dit overwicht te verklaren, is dat in vergelijking met gladde implantaten de putjes die ontstaan tijdens het textureringsproces aanleiding kunnen geven tot subklinische infectie en/of stimulatie van chronische ontsteking te wijten aan het getextureerde oppervlak zelf, en dat dit uiteindelijk leidt tot lymfoom.

In het licht van een mogelijke genetische aanleg voor een specifieke plaatselijke immuniteitsreactie van een antigeen via geactiveerde T-cellen, loopt er momenteel onderzoek om (een) eventuele mutatie(s) bij BIA-ALCL-patiënten te identificeren.

Er werd geen verschil vastgesteld tussen met siliconen en met zoutwater gevulde implantaten, of tussen patiënten die reconstructieve dan wel cosmetische chirurgie ondergingen.

1.3 Epidemiologie

Het is ingewikkeld om de precieze incidentie en prevalentie van BIA-ALCL te bepalen omdat de wereldwijde melding beperkt is. Globale verkoopgegevens van borstimplantaten en gegevens over het gebruik ervan (primair versus revisie, uni/bilateraal gebruik) ontbreken. Hoewel de groeiende bewustwording en herkenning van BIA-ALCL heeft geleid tot een toename van het aantal gemelde gevallen, blijft de aandoening zeldzaam.

Diverse onderzoekers hebben geprobeerd om het risico op BIA-ALCL te kwantificeren, maar de meeste cijfers zijn afgeleid van een aantal veronderstellingen en schattingen. Bovendien wordt aangenomen dat BIA-ALCL momenteel te weinig wordt gediagnosticeerd. Niet alle gevallen werden correct gediagnosticeerd en hoogstwaarschijnlijk werden niet alle gediagnosticeerde gevallen gemeld. Gezien de aard van BIA-ALCL in situ is het mogelijk dat in gevallen met aanhoudende periprothetische effusie ten onrechte de diagnose van een subklinische infectie werd gesteld, die vervolgens werd behandeld door de implantaten te verwijderen zonder na te gaan of het vocht CD30-positief was. Die stelling wordt gestaafd door de vaststelling dat er als gevolg van de grotere bewustwording van BIA-ALCL meer gevallen worden gemeld omdat er meer gevallen met late seroomvorming worden onderzocht.

In de eerste epidemiologische studie naar BIA-ALCL die verscheen in 2008 spraken De Jong et al. van een incidentie van BIA-ALCL van 0,1-0,3 per 100.000 vrouwen die borstimplantaten kregen. De bijbehorende odds ratio was 18,2 met een breed 95% betrouwbaarheidsinterval van 2,1 – 156,8 als gevolg van het lage absolute risico, dat niettemin hoger bleek te liggen dan voor sporadisch ALCL. In 2011 vermeldde de FDA een hogere incidentie van 0,6 – 1,2 per 100.000 op basis van 60 gemelde gevallen van implantaat-geassocieerd ALCL op de grofweg 5-10 miljoen vrouwen met borstimplantaten. In 2016 schatten Doren et al. de incidentie op 2,03 per miljoen per jaar en de prevalentie over de rest van het leven op 33 per 1 miljoen vrouwen met getextureerde implantaten. In 2018 bracht hetzelfde onderzoeksteam dat de eerste epidemiologische studie had gepubliceerd een bijgewerkte studie uit. Uit die grote, nationale epidemiologische studie bleek dat de odds ratio om ALCL te krijgen voor vrouwen met borstimplantaten in vergelijking met vrouwen zonder implantaten > 400 was, wat beschouwd kan worden als een attributief risico. Voorts besloot het onderzoeksteam dat het absolute risico over de rest van het leven op 1:7.000 kon worden vastgelegd.

Uit de recentste beschikbare gegevens blijkt dat de gezondheidsautoriteiten wereldwijd in totaal ongeveer 600 gevallen van BIA-ALCL geregistreerd hebben. Helaas is de melding van die BIA-ALCL-gevallen nog altijd niet uniform en evenmin verplicht in alle regio's.

1.3.1 België

Zorgverleners worden verondersteld om BIA-ALCL-gevallen te melden aan het FAGG. In 2015 kreeg het agentschap geen meldingen van gevallen van BIA-ALCL. Na een retrospectieve studie in samenwerking met het Belgische Kankerregister konden er 2 gevallen worden vastgesteld. Daarna stuurde het agentschap een brief naar de zorgverleners om hen te vragen te letten op de mogelijke link tussen ALCL en borstimplantaten. In die brief herinnerden ze er de zorgverleners aan om alle gevallen van BIA-ALCL op het ogenblik van

de diagnose te melden aan de autoriteit. Nu zijn er bij het agentschap 9 bevestigde gevallen van BIA-ALCL bekend.

1.3.2 *Europa*

Een aantal gezondheidsautoriteiten hebben cijfers over BIA-ALCL gepubliceerd. Het Italiaanse ministerie van Volksgezondheid publiceerde onlangs een review van 22 gevallen van BIA-ALCL met een daaruit volgende incidentie van 2,8 per 100.000 patiënten met implantaten. Het Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA - Verenigd Koninkrijk) deelt op zijn website mee dat het sinds november 2017 48 meldingen heeft ontvangen van ALCL bij patiënten met borstimplantaten, van wie 40 voldoen aan de WGO-diagnosecriteria. MHRA zegt voorts 3 meldingen van overlijden van de patiënt als gevolg van ALCL bij vrouwen met borstimplantaten te hebben ontvangen. Voor 1 daarvan was bevestigd dat het voldeed aan de diagnosecriteria van BIA-ALCL. Het Agency Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM - Frankrijk) verklaarde onlangs 50 gevallen te hebben geregistreerd.

Op vraag van de Europese Commissie moeten alle Europese autoriteiten die bevoegd zijn voor medische hulpmiddelen regelmatig gegevens doorgeven over aan hen gemelde BIA-ALCL-gevallen. De Europese Commissie richtte een taskforce Deskundigengroep voor bewaking van medische hulpmiddelen op. Die taskforce moet alle beschikbare gegevens over BIA-ALCL verzamelen en analyseren. Tijdens de laatste bespreking werden er in totaal 180 bevestigde gevallen voor Europa voorgesteld.

1.3.3 *Wereldwijd*

De US Food and Drug Administration (US FDA) schrijft in haar recentste update dat ze in totaal 414 'medical device reports' (meldingen over medische hulpmiddelen; MDR's) in verband met BIA-ALCL had ontvangen, waaronder 9 sterfgevallen. De FDA waarschuwt er echter voor dat het MDR-systeem onvolledige, onnauwkeurige, ongelegen, ongecontroleerde, vertekende, te lage of dubbele meldingen van incidenten kan bevatten.

De Australische Therapeutic Goods Administration (TGA) verklaarde dat tot dusver in totaal 72 gevallen werden gemeld in Australië, waaronder 3 sterfgevallen. De TGA schatte het risico op BIA-ALCL op tussen 1 op 1.000 en 1 op 10.000 vrouwen met borstimplantaten.

In Canada meldden de producenten de afgelopen 10 jaar 5 volgens de WGO-criteria bevestigde gevallen van BIA-ALCL aan Health Canada. Geen enkel geval was fataal. Op basis van de gemelde gevallen werd het aantal BIA-ALCL-gevallen die voldoen aan de WGO-criteria per implantaat dat de afgelopen 10 jaar werd verkocht in Canada geschat op 0,0013% of 1 geval per 77.190 verkochte implantaten. Het aantal per getextureerde implantaten wordt geraamd op 0,0041% of 1 geval per 24.177 verkochte getextureerde implantaten.

Verder werden er slechts een paar gevallen gemeld in Latijns-Amerika (3 in Mexico, 3 in Chili en 1 in Argentinië), Afrika en Azië. De ongelijke verspreiding van de gevallen kan wijzen op een gebrek aan bewustzijn over het mogelijke verband en/of een gebrek aan melding in sommige regio's.

1.4 Diagnose van BIA-ALCL

De meeste patiënten (60 tot 90%) beschrijven een snelle zwelling van de borst die gemiddeld 8 tot 10 jaar na de implantatie van de borstprotheses optreedt. Laat optredende (≥ 1 jaar) periprothetische effusie na een borstvergroting of -reconstructie met implantaten moet altijd worden beschouwd als potentieel BIA-ALCL tot het tegendeel bewezen is. Andere beschreven

symptomen zijn een capsulaire massa, vergroting van de borst, huiduitslag, contractuur van het kapsel en lymfadenopathie.

Het eerste onderzoek van een vergrote borst moet een ultrageluidsonderzoek omvatten om vochtophoping, borstmassa's en vergrote regionale lymfeklieren op te sporen. Een ultrageluidsonderzoek blijkt de grootste sensitiviteit (84%) te hebben om effusie op te sporen bij BIA-ALCL, met als extra voordeel dat het meteen beschikbaar is voor diagnostische vochtaspiratie met beeldbegeleiding. Als het ultrageluidsonderzoek geen uitsluitsel geeft, is een MRI aangeraden. Een PET/CT-scan kan nuttig zijn om de omvang van de aandoening te bepalen in bevestigde gevallen.

BIA-ALCL is een monoklonale T-cel-expansie van grote anaplastische cellen met een uniforme expressie van CD30, een eiwit in het celmembraan dat wordt gebruikt als tumormarker voor lymfoom. Een specifiek cytologisch onderzoek van het geaspireerde periprothetische vocht en representatieve stalen van het kapsel en ook van de lymfeklieren indien de lymfeklieren aangetast zijn, omvat een immunohistochemisch onderzoek en/of flowcytometrie voor T-celmarkers en CD30. Bij BIA-ALCL zal er negatieve merking voor anaplastisch lymfoom kinase zijn, in tegenstelling tot bij het systemisch agressievere ALCL.

1.5 Registratie van BIA-ALCL-gevallen

Wegens het relatief lage aantal gevallen is nauwkeurige melding door de bevolking vereist voor een optimale gegevensverzameling over deze zeldzame kwaadaardige aandoening.

Algemeen wordt verwacht dat zorgverleners bevestigde gevallen van BIA-ALCL melden aan zowel de producent van het implantaat als aan de bevoegde nationale regelgevende instantie.

1.5.1 België

In België kunnen zorgverleners, patiënten, producenten en verdelers incidenten met medische hulpmiddelen melden aan het FAGG. In de huidige werkwijze moeten gevallen van BIA-ALCL worden gemeld via het algemene meldingsformulier voor een incident met een medisch hulpmiddel op deze website:

https://www.fagg.be/nl/MENSELIJK_gebruik/gezondheidsproducten/medische_hulpmiddelen_hulpstukken/materiovigilantie/hoe_melden

Er zijn echter een aantal nadelen verbonden aan deze methode voor melding van BIA-ALCL-gevallen. Het rapport is zeer algemeen en er is geen plaats voor specifieke details over de diagnose, de behandeling en de oncologische resultaten. Die tekortkoming heeft waarschijnlijk te maken met het feit dat de melding van de gevallen meestal gebeurt op het ogenblik van de diagnose, maar niet na afloop van de behandeling of na een follow-up op lange termijn. Het rapport bevat ook geen informatie over de pathologische resultaten. Omdat die informatie in het huidige formulier niet vlot beschikbaar is voor een review, zocht de adviesgroep naar een betere oplossing om BIA-ALCL-gevallen te melden aan de autoriteiten.

Het nieuwe formulier dat wordt voorgesteld, vermeldt de relevantste informatie (leeftijd en geslacht van de patiënt, blootstelling aan het borstimplantaat {datum van implantatie, indicatie van het implantaat [reconstructief/esthetisch], merknaam, type implantaat [gevuld met siliconen of met zoutwater] en type implantaatoppervlak [glad of getextureerd]}, geschiedenis van latere revisie-ingrepen, klinisch beeld en datum van de diagnose, pathologische markers {CD30 en ALK}, tumorstadiëring, behandeling die de patiënt kreeg en klinisch resultaat). Door de inhoud vrij beknopt te houden, hopen we de administratieve last voor de zorgverleners zo veel mogelijk te beperken (bijlage 1).

Om onze prospectieve tracering van BIA-ALCL in België verder te verbeteren, probeerden we te achterhalen hoe we het best op de hoogte konden zijn van alle gevallen. Dat er verschillende specialiteiten betrokken zijn bij de diagnose en behandeling van deze patiënten is waarschijnlijk een van de redenen waarom niet alle BIA-ALCL-gevallen worden gemeld aan het FAGG. Daarom stellen we voor om de gegevens via hetzelfde formulier al door te geven aan het FAGG zodra u vermoedt dat uw patiënt BIA-ALCL heeft. Omdat niet alle informatie beschikbaar zal zijn op het moment van de melding vult de zorgverlener die vermoedt dat zijn/haar patiënt BIA-ALCL heeft enkel de hem/haar bekende gegevens in. Zorgverleners uit verschillende specialiteiten kunnen een geval doorgeven met vermelding van de gegevens, bekeken vanuit hun vakgebied. Zodra een vermoedelijk geval is gemeld, zal het agentschap het volgen tot de diagnose van BIA-ALCL wordt bevestigd of verworpen. Zodra een geval is bevestigd, zal aanvullende informatie zoals de immunohistochemische en histopathologische resultaten worden opgevraagd om aanvullende informatie te verzamelen met het oog op een betere karakterisering van ALCL bij vrouwen met borstimplantaten. Melding van vermoedelijke gevallen die later werden verworpen, is niet nutteloos, want die gevallen kunnen waardevolle informatie over mogelijke differentiële diagnoses opleveren.

1.5.2 Europa

BIA-ALCL is zeldzaam en daarom is het niet mogelijk om enkel op basis van nationale gegevens evidence based conclusies te trekken. Het is essentieel dat internationale regelgevende instanties nauw samenwerken om het risico te karakteriseren en te kwantificeren. De Deskundigengroep voor bewaking van medische hulpmiddelen van de Europese Commissie heeft als taak een gemeenschappelijk bewakingsbeleid uit te stippelen door nauwe samenwerking tussen instellingen van de lidstaten tot stand te brengen. In 2015 richtte de Deskundigengroep voor bewaking van medische hulpmiddelen een taskforce voor BIA-ALCL op om de mogelijke correlatie tussen ALCL en borstimplantaten te onderzoeken. Er werd een Europese database gecreëerd waarin uniform gegevens over alle door de

verschillende lidstaten gemelde BIA-ALCL-gevallen worden verzameld. Elke bevoegde instantie staat in voor het beheer en de update van de database, wat een realtime beeld van BIA-ALCL-gevallen in Europa oplevert.

Als lid van de taskforce updatet het FAGG net als elke andere lidstaat regelmatig de Europese database. Het FAGG geeft enkel de informatie die relevant is om evidence based conclusies te trekken door aan die Europese database. Informatie die het FAGG in geen geval doorgeeft, als het erover beschikt, zijn onder andere, maar niet alleen, de naam en contactgegevens van de persoon die de melding doet, patiëntcodes en de initialen/naam van de patiënt. Als voorzitter van de taskforce organiseert de Europese Commissie teleconferenties om de updates van BIA-ALCL in Europa en de evolutie zoals beschreven in de medische literatuur te bespreken.

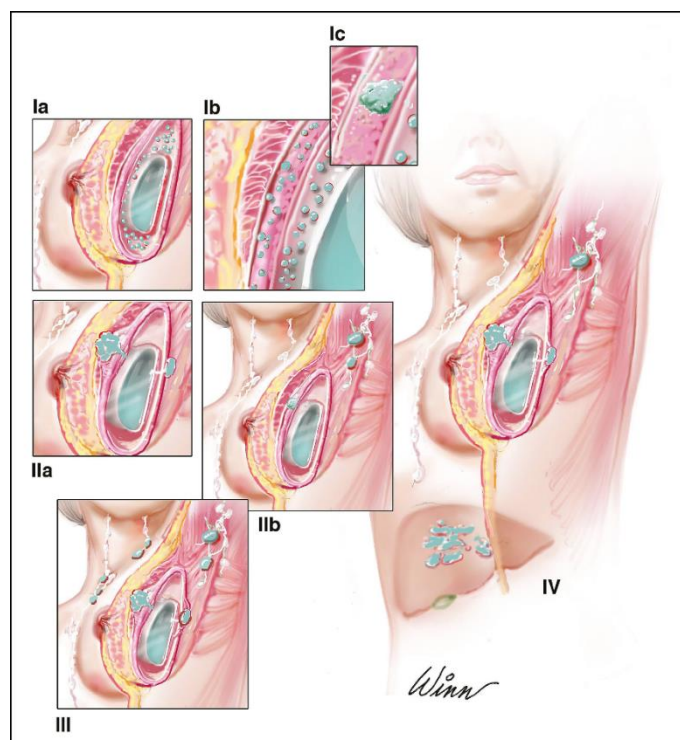
1.5.3 Wereldwijd

BIA-ALCL is niet een Europees, maar een globaal opkomend risico. Regelgevende instanties buiten Europa zijn ook intensief informatie over BIA-ALCL aan het verzamelen. De Europese Commissie nodigt vaak leden uit van de US FDA, Health Canada, TGA, DKMA (Japan) en Anvisa (Brazilië) om deel te nemen aan de discussie en een regelmatige update over de stand van zaken in de verschillende rechtsgebieden te geven.

Vermeldenswaardig is ook dat de in de Verenigde Staten gevestigde Plastic Surgery Foundation in samenwerking met de American Society of Plastic Surgeons (ASPS) en de US FDA een specifieke database voor BIA-ALCL heeft gecreëerd om gevallen van BIA-ALCL in verschillende landen wereldwijd te verzamelen en te volgen. (www.thepsf.org/PROFILE) Dit PROFILE-register verschaft ook actuele informatie over BIA-ALCL. Sinds oktober 2018 werden 252 individuele gevallen van BIA-ALCL in de VS doorgestuurd naar het PROFILE-register.

1.6 Follow-up en behandeling

Een zorgvuldige beoordeling van de stadiëring zou aan de basis moeten liggen van een geschikt behandelingsplan. Onlangs werd er een TNM-classificatie voorgesteld (tabel 1). Het verschil tussen die stadiëring en de gebruikelijke Ann Arbor-stadiëring ligt in de beschrijving van de lokale infiltratiediepte, die bepalend is voor de keuze van de lokale behandeling. Clemens et al. stelden een specifieke behandelingsaanpak voor BIA-ALCL aan de hand van het TNM-stadiëringsysteem voor. De stadiëring herkent een groep met een zeer laag risico met een gelokaliseerde, tot seroom beperkte aandoening en een aparte groep met een hoger risico met infiltratie buiten het fibreuze kapsel in het borstweefsel of een massa in de borst waarvoor een agressievere systemische behandeling beter is. In de meeste gevallen wordt de diagnose gesteld in het stadium waarin de ziekte beperkt is tot seroomvorming en dus enkel optreedt in de ruimte rond de prothese.



Bepaling van klinische en pathologische BIA-ALCL-stadiëring is essentieel voor de behandelingsstrategie. Te zien op deze figuur: BIA-ALCL-tumor, lymfeklier, metastase (TNM)-stadiëringssysteem naar het TNM stadiëringssysteem voor solide tumoren van het American Joint Committee on Cancer (AJCC). Adaptatie van een originele illustratie van Dave Arten, MA, CMI, in Clemens et al.

Table 1. BIA-ALCL Tumor, Lymph Node, and Metastasis (TNM) Staging and Stages. Adapted from Clemens et al. ⁵

Staging				
Tumor size	T1	T2	T3	T4
T	Confined to effusion	Early capsule invasion	Mass aggregate, confined to capsule	Tumor locally invasive out of capsule
Lymph Nodes	N0	N1	N2	
N	No lymph node involvement	One regional lymph node	Multiple regional lymph nodes	
Metastasis	M0	M1		
M	No distant spread	Other organs/distant sites		
Stages				
Stage IA: T1N0M0		Stage IIA: T4N0M0		Stage III: TanyN2M0, T4N1M0
Stage IB: T2N0M0		Stage IIB: T1-3N1M0		Stage IV: TanyNanyM1
Stage IC: T3N0M0				

Uit: NCCN Consensus Guidelines for the Diagnosis and Management of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma

Aesthet Surg J. 2017;37(3):285-289. doi:10.1093/asj/sjw259

Aesthet Surg J | © 2017 The American Society for Aesthetic Plastic Surgery, Inc. Herdruk en toestemming:

journals.permissions@oup.com

Een complete chirurgische excisie van het implantaat en het kapsel met negatieve marges is voor de meeste patiënten de aanbevolen behandelingsaanpak voor BIA-ALCL. Er is geen indicatie voor radicale mastectomie, schildwachtklierbiopsie en volledige okselklierdissectie is enkel voorbehouden voor metastase in verschillende klieren. Chemo- of radiotherapie is enkel geïndiceerd in gevorderde gevallen met uitbreiding of metastases op afstand na advies van

een (hematoloog-)oncoloog. Het is interessant om te weten dat er 2 gevallen zijn beschreven in de literatuur waarin het gebruik werd beoordeeld van Brentuximab Vedotin, een tegen CD30 gericht monoklonaal antilichaam dat gebonden is aan het antimicrotubulaire middel monomethylauristatine E, en de twee leverden veelbelovende resultaten op in die gevorderde gevallen.

De prognose van de aandoening hangt voornamelijk af van de uitbreidingsgraad van de aandoening op het moment van de diagnose. Tot nog toe vonden alle relapsen, na om het even welke therapie, plaats in de eerste 3 jaar. Indien volledige excisie zonder restziekte wordt bereikt, moet er gedurende 2 jaar om de 3 tot 6 maanden een klinische follow-up gebeuren met een klinisch onderzoek met een echogram en alleen in verdachte gevallen met positronemissietomografie (PET-CT) en daarna zoals klinisch geïndiceerd.

Wereldwijd werd er tot nog toe slechts een zeer klein aantal sterfgevallen gemeld, 16 in totaal, en elk daarvan werd gekenmerkt door een late diagnose en beperkte of geen chirurgische resectie. Dat benadrukt het belang van een vroege diagnose en het feit dat complete chirurgische excisie essentieel is voor de behandeling van patiënten met BIA-ALCL.

Over het risico op een recurrenente of een nieuwe primaire BIA-ALCL-tumor bij een vervanging bestaat nog geen zekerheid. Vervanging door een gladde prothese of met autoloog weefsel wordt aangeraden, vervanging met een getextureerde prothese wordt best vermeden, hoewel daar tot dusver geen duidelijk bewijs voor is.

1.7 Conclusie

BIA-ALCL is een zeldzame aandoening met een uitstekende prognose indien de ziekte wordt gediagnosticeerd in een vroeg stadium en behandeld met complete chirurgische excisie. De voornaamste ongunstige voorspellende factor is de aanwezigheid van een solide massa of aantasting van de lymfeklieren, wat aangeeft dat adjuvante chemotherapie nodig is. Omdat het om een zeldzame aandoening gaat, is het heel belangrijk om alle gegevens over BIA-ALCL-gevallen te verzamelen om zowel de epidemiologie als de gepaste diagnose en klinische behandeling te kunnen onderzoeken. Daarom moet worden gestreefd naar een nauwe samenwerking tussen de verenigingen, experts in de klinische en wetenschappelijke gemeenschappen en overheidsinstellingen.

Opstapeling van serumvocht rond de prothese komt vrij vaak voor en is bij de meeste patiënten goedaardig. De deskundigengroep raadt aan om de mogelijkheid van BIA-ALCL te overwegen bij elke patiënt met laat optredend (> 1 jaar na implantatie) persistent periprothetisch seroom of massa('s) in de buurt van het borstimplantaat.

I REFERENTIES

[American Society of Plastic Surgeons. BIA-ALCL Physician Resources; 2018. Available from: URL:<https://www.plasticsurgery.org/for-medical-professionals/health-policy/bia-alcl-physician-resources>](https://www.plasticsurgery.org/for-medical-professionals/health-policy/bia-alcl-physician-resources)

[< https://www.gov.uk/guidance/breast-implants-and-anaplastic-large-cell-lymphoma-alcl>](https://www.gov.uk/guidance/breast-implants-and-anaplastic-large-cell-lymphoma-alcl)

[<https://www.lymphoma.org>](https://www.lymphoma.org)

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;6:634-7.

Anaplastic Large Cell Lymphoma : Overview. Lymphoma. Available from: URL: [ANSM – Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Surveillance des implants mammaires. ANSM; 2017. Available from: URL:<:https://www.ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-dispositifs-medicaux-implantables/Surveillance-des-protheses-mammaires/\(offset\)/0>](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-dispositifs-medicaux-implantables/Surveillance-des-protheses-mammaires/(offset)/0)

[Australian Government. Breast implants and anaplastic large cell lymphoma. Department of Health; 2018. Available from: URL:<https://www.tga.gov.au/alert/breast-implants-and-anaplastic-large-cell-lymphoma>](https://www.tga.gov.au/alert/breast-implants-and-anaplastic-large-cell-lymphoma)

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.

Brody GS. Anaplastic Large Cell Lymphoma Occurring in Women with Breast Implants: Analysis of 173 Cases. Plast Reconstr Surg 2015;136:553e-4e.

Brody GS. The Case against Biofilm as the Primary Initiator of Breast Implant-Associated =Anaplastic Large Cell Lymphoma. Plast Reconstr Surg 2016;137:766e-7e.

Campanale A, Boldrini R, Marletta M. 22 Cases of Breast Implant-Associated ALCL: Awareness and Outcome Tracking from the Italian Ministry of Health. Plast Reconstr Surg 2018;141:11e-9e.

Clemens MW, Brody GS, Mahabir RC, Miranda RN. How to Diagnose and Treat Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma. Plast Reconstr Surg 2018;141:586e-99e.

Clemens MW, Horwitz SM. NCCN Consensus Guidelines for the Diagnosis and Management of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma. Aesthet Surg J 2017;37:285-9.

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;34:160-8.

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;6:169-84.

Clemens MW. Discussion: Anaplastic Large Cell Lymphoma in the Plastic Surgery Practice: Has It Influenced Practice Patterns? *Plast Reconstr Surg* 2016;138:819e-20e.

de Boer M, van Leeuwen FE, Hauptmann M, Overbeek LI, de Boer JP, Hijmering NJ et al. Breast Implants and the Risk of Anaplastic Large-Cell Lymphoma in the Breast. *JAMA Oncol* 2018;4:335-41.

de Jong D, Vasmel WL, de Boer JP, Verhave G, Barbe E, Casparie MK, et al. Anaplastic large-cell lymphoma in women with breast implants. *JAMA* 2008;300:2030-5.

Di Napoli A, Jain P, Duranti E, Margolskee E, Arancio W, Facchetti F et al. 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;180:741-4.

Doren EL, Miranda RN, Selber JC, Garvey PB, Liu J, Medeiros LJ, et al. U.S. Epidemiology of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma. *Plast Reconstr Surg* 2017;139:1042-50.

Evren S, Khoury T, Neppalli V, Cappuccino H, Hernandez-Ilizaliturri FJ, Kumar P. Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma (ALCL): A Case Report. *Am J Case Rep* 2017;18:605-10.

Ezekwudo DE, Ifabiyi T, Gbadamosi B, Haberichter K, Yu Z, Amin M et al. Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma: A Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Oncol Med* 2017;2017:6478467.

[FDA – U.S. Food and Drug. Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma \(BIA-ALCL\). U.S. Department of Health and Human Services. Available from: URL:<https://www.fda.gov/medicaldevices/productsandmedicalprocedures/implantsandprosthetics/breastimplants/ucm239995.htm>](https://www.fda.gov/medicaldevices/productsandmedicalprocedures/implantsandprosthetics/breastimplants/ucm239995.htm)

Ferrufino-Schmidt MC, Medeiros LJ, Liu H, Clemens MW, Hunt KK, Laurent C et al. Clinicopathologic Features and Prognostic Impact of Lymph Node Involvement in Patients With Breast Implant-associated Anaplastic Large Cell Lymphoma. *Am J Surg Pathol* 2018;42:293-305.

Fleming D, Stone J, Tansley P. Spontaneous Regression and Resolution of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma: Implications for Research, Diagnosis and Clinical Management. *Aesthetic Plast Surg* 2018;42:672-8.

[Government of Canada. Summary Safety Review - Breast Implants - Assessing the potential risk of cancer \(Breast implant associated-anaplastic large cell lymphoma\); 2017. Available from: URL: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/safety-reviews/breast-implants-assessing-potential-risk-cancer.html>](https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/safety-reviews/breast-implants-assessing-potential-risk-cancer.html)

[Government UK. Guidance : Breast implants and Anaplastic Large Cell Lymphoma \(ALCL\). Medicines and Healthcare products Regulatory Agency; 2017. Available from: URL:](#)

[Hu H, Jacombs A, Vickery K, Meren S, Pennington D, Anand K. Chronic Biofilm Infection in Breast Implants Is Associated with an Increased T-Cell Lymphocytic Infiltrate: Implications for Breast Implant–Associated Lymphoma. *Plastic and Reconstructive Surgery* 2015;135:319–29.](#)

[Italian Ministry of Health Recommendations.. Available from: URL:<<http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2.6.jsp?lingua=italiano&id=4419&area=dispositivi-medici&menu=vigilanza>>](#)

Johnson L, O'Donoghue JM, McLean N, Turton P, Khan AA, Turner SD et al. Breast implant associated anaplastic large cell lymphoma: The UK experience. Recommendations on its management and implications for informed consent. *Eur J Surg Oncol* 2017;43:1393-401

Kaartinen I, Sunela K, Alanko J, Hukkinen K, Karjalainen-Lindsberg ML, Svarvar C. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma - From diagnosis to treatment. *Eur J Surg Oncol* 2017;43:1385-92.

Kadin ME, Morgan J, Xu H, Epstein AL, Sieber D, Hubbard BA et al. IL-13 is produced by tumor cells in Breast Implant Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma: implications for pathogenesis. *Hum Pathol* 2018;78:54-62.

Keech JA, Jr., Creech BJ. Anaplastic T-cell lymphoma in proximity to a saline-filled breast implant. *Plast Reconstr Surg* 1997;100:554-5.

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;27:306-14.

Oishi N, Brody GS, Ketterling RP, Viswanatha DS, He R, Dasari S et al. Genetic subtyping of breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma. *Blood* 2018;132:544-7.

O'Neill AC, Zhong T, Hofer SOP. Implications of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma (BIA-ALCL) for Breast Cancer Reconstruction: An Update for Surgical Oncologists. *Ann Surg Oncol* 2017;24:3174-9.

Pittman TA, Fan KL, Rudolph MA. Anaplastic Large Cell Lymphoma: Emerging Consent and Management Patterns among American and International Board Certified Plastic Surgeons. *Plast Reconstr Surg* 2016;138:811e-8e.

Pittman TA, Song DH. Discussion: Global Adverse Event Reports of Breast Implant-Associated ALCL: An International Review of 40 Government Authority Databases. *Plast Reconstr Surg* 2017;139:1040-41.

Ramos-Gallardo G, Cuenca-Pardo J, Cardenas-Camarena L, Duran-Vega H, Rodriguez-Olivares E, Bayter-Marin JE et al. Is Latin America Ready to Identify Anaplastic Large Cell Lymphoma in Breast Implants Patients? Regional Encounter During the National Plastic Surgery Meeting in Cancun, Mexico. *Aesthetic Plast Surg* 2018.

Santanelli di Pompeo F, Sorotos M. EURAPS Editorial: BIA-ALCL, a brief overview. *J. of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery* 2018;71:785-87.

Srinivasa DR, Miranda RN, Kaura A, Francis AM, Campanale A, Boldrini R et al. Global Adverse Event Reports of Breast Implant-Associated ALCL: An International Review of 40 Government Authority Databases. *Plast Reconstr Surg* 2017;139:1029-39.

II SAMENSTELLING VAN DE WERKGROEP

De samenstelling van het Bureau en het College alsook de lijst met de bij KB benoemde experts is beschikbaar op de website van de HGR: [wie zijn we?](#).

Al de experts hebben **op persoonlijke titel** aan de werkgroep deelgenomen. Hun algemene belangenverklaringen alsook die van de leden van het Bureau en het College kunnen worden geraadpleegd op de website van de HGR ([belangenconflicten](#)).

De volgende experts hebben hun medewerking en/of goedkeuring verleend bij het opstellen van het advies. Het voorzitterschap werd waargenomen door **Albert DE MEY** en het wetenschappelijk secretariaat door Veerle MERTENS.

BEELE Hilde	Geneeskunde, dermatologie	UZ Gent
BORIES Yvon	Verpleger, Ziekenhuishygiëne	AZ Sint Niklaas
DECALUWE Kelly	Materiovigilantie	FAGG
DE CUYPER Christa	Geneeskunde, dermatologie	AZ Sint-Jan, Brugge
DE MEY Albert	Geneeskunde, plastische chirurgie	ULB
DIERICKX Christine	Geneeskunde, dermatologie	
GOOSSENS An	dermatologie, contact allergy centrum	UZ Leuven
HAUSDORFER Susanne	Geneeskunde, dermatologie	
MONSTREY Stanislas	Plastische chirurgie	UZ Gent
NIZET Jean-Luc	Plastische chirurgie	CHU Liège
ROGIERS Vera	Toxicologie, Cosmetics	VUB
SNAUWAERT Johan	Geneeskunde, dermatologie	UPDVB
VANHOOTEGHEM Olivier	Geneeskunde, dermatologie	CHU UCL Namur
VERHAEGHE Evelien	Geneeskunde, dermatologie	UZ Gent

De volgende administraties/ministeriële kabinetten werden gehoord:

AYOUT Mehdi	FOD VVVL
DRIESMANS Christophe	FAGG
MEUNIER Joëlle	FOD VVVL
PASTEELS Karine	FOD VVVL
ROISIN Thierry	FAGG
WATERBLEY Patrick	FOD VVVL

De volgende beroepsverenigingen werden gehoord:

BOECKX John	BESKO
DELGOFFE Daniel	UNEB
GYS-BEHETS Francine	BESKO
HEBRANT Jean	Belgian Society of Aesthetic Medicine

De volgende internationale experts hebben een *peer review* van het advies uitgevoerd:

CLEMENS Mark	Plastische chirurgie	MD Anderson Cancer Center, University of Texas, USA
CAMPANALE Antonella	Medical devices, vigilance systems and inspection	Ministry of Health, DG of medical devices and pharmaceutical services, Italy
DE JONG Daphne	Hemopathologie	Division of Pathology, VU University Medical Center, Amsterdam, Netherlands
HAMDI Moustapha	Plastische chirurgie	UZ Brussels, Royal Belgian Society of Plastic Surgery, Belgium

III BIJLAGEN

Bijlage 1: BIA-ALCL specific reporting template (alcl@fagg.be)

CASE REFERENCE	EXAMPLE
DATE OF BIRTH	<i>1-janv-80</i>
PATIENT INITIALS	<i>KD</i>
SEX	<i>F</i>
IMPLANT DETAILS OF IMPLANT PRESENT AT TIME OF DIAGNOSIS (SILICONE / SALINE, SMOOTH / TEXTURED, NAME MF, REFERENCES, ...)	<i>Silicone, Textured, Reference, unknown</i>
IMPLANT INDICATION (RECONSTRUCTIVE / AESTHETIC)	<i>Reconstructive</i>
IMPLANTATION DATE	<i>1-janv-00</i>
IMPLANT PLACEMENT (SUBGLANDULAR / SUBFASCIAL / SUBPECTORAL / SUBMUSCULAR)	<i>Subpectoral</i>
INCISION TYPES (INFRAMAMMARY / PERIAREOLAR / TRANSAXILLARY / TRANSUMBILICAL / TRANSABDOMINAL)	<i>Inframammary</i>
EXPLANT DATE	<i>1-janv-00</i>
PREVIOUS IMPLANTS YES / NO (IF KNOWN, PLEASE PROVIDE MORE INFO ON PREVIOUS IMPLANT)	<i>Yes (details unknown)</i>
BREAST IMPACTED (R/L/BILATERAL)	<i>Left</i>
SYMPTOMS (DESCRIPTION + TIME INDICATION)	<i>Seroma (2011)</i>
BIA-ALCL DIAGNOSIS (DESCRIPTION + TIME INDICATION)	<i>CD30+ / ALK- (2012)</i>
BIA-ALCL STAGE	<i>T1N1M0</i>
BIA-ALCL TREATMENT	<i>Implant removal + total capsulectomy + chemotherapy</i>
FOLLOW-UP	<i>Remission</i>
NAME AND FUNCTION CASE SUBMITTER	<i>Dr. X, Plastic Surgeon</i>
COMMENTS	<i>Patient has familial history of autoimmune disease</i>

www.hgr-css.be



Deze publicatie mag niet worden verkocht.



federale overheidsdienst

**VOLKSGEZONDHEID,
VEILIGHEID VAN DE VOEDSELKETEN
EN LEEFMILIEU**