유방보형물 연관 역형성대세포림프종의 국내 현황

윤을식

고려대학교 의과대학 고려대학교안암병원 성형외과

Current status of breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma in South Korea

Eul-Sik Yoon, MD

Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Korea University Anam Hospital, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma (BIA-ALCL) is a unique type of lymphoma caused by breast implants. Concerns about BIA-ALCL have increased worldwide, and three domestic cases have been reported in South Korea. However, the incidence of the disease is not clear, and the risk probability has been reported to be up to 1/3,000. The most important factor in BIA-ALCL is the texturing of the implanted devices. Since the type of texturing is heterogeneous among products and companies, it is important for physicians to be aware of the spectrum of products and their implied risk. The pathophysiology of BIA-ALCL is presumed to be a combination of chronic inflammation related to the microenvironment and genetic predisposition. Further studies will allow accurate diagnosis and prognosis of the disease. The prognosis of BIA-ALCL is favorable if patients with late seroma or pericapsular masses are diagnosed early and complete surgical removal is achieved. Accurate diagnosis includes cytology or pathology with immunohistochemistry, including the CD30 protein and anaplastic lymphoma kinase. An essential factor in surgical success is radical excision with total capsulectomy. However, there is no evidence for prophylactic removal of a textured implant without symptoms. Careful examination and consultation should precede the implant removal, which can lead to deformity or complications. Domestic collaboration among healthcare providers for diagnosis and treatment is needed along with active reporting and registration of suspected patients. Finally, worldwide cooperation and improved awareness leading to regular surveillance are crucial in the era of BIA-ALCL.

Key Words: Breast implants; Anaplastic large cell lymphoma; Pathophysiology; Prognosis; Treatment

Received: November 26, 2020 Accepted: December 8, 2020

Corresponding author: Eul-Sik Yoon
E-mail: yesanam2@korea.ac.kr

© Korean Medical Association

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

서론

유방보형물 연관 역형성대세포림프종(breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma, BIA-ALCL)은 보형물로 인해서 발생하는 T세포 유래의 비호지킨성림프종(non-Hodgkin's lymphoma)이다. 이는 유방암과는

별개인 치료 가능한 혈액림프암의 일종이며, 보형물 주변에서 발생한다고 밝혀졌다. 1997년 처음으로 보고된 이후, 보형물과의 발생 연관과의 가능성에 대한 논의가 꾸준히 이어져왔으며, 2016년에 세계보건기구에서 BIA-ALCL을 새로운 아형으로 분류하였다. 이후, 현재까지 500건이 넘는 BIA-ALCL이 세계적으로 보고되었고 다국가간 협조를 통해 연구를 지속하고 있다. 명확한 발생기전과 치료방법들에 대해서는 계속적으로 연구가 진행되고 있지만 각종 매체에서 확립되지 않거나 잘못된 정보들도 노출되고 있는 실정이다.

국내에서도 2019년 첫 환자를 시작으로 세 명의 BIA-ALCL 환자의 발생이 보고되었으며, 식약처가 엘러간의 거친 표면 보형물(textured implant)을 유통금지시키면서 관심이 집중되기도 하였다. 유방보형물을 이용한 유방성형이 해마다 증가하고 있고, 2015년부터 유방암 환자의 복원수술이 급여화 되면서 보형물을 이용한 유방재건 역시 연간 3천 건을 넘어서며 꾸준히 증가해왔다는 점을 고려할 때, 국내 현황에 대한 자료 수집과 분석은 필수불가결할 것이다 [1-8]. 이에 본 시론에서는 BIA-ALCL의 최근 발생동향과 연구, 그리고 이에 대한 견지를 논의해보고자 한다.

BIA-ALCL의 역학과 국내 발생현황

2020년 발표된 미국식품의약국의 데이터에 따르면 세계적으로 보고된 BIA-ALCL은 733건에 달하며 1년 전 573건과 비교할 때 증가하고 있음을 알 수 있다[9,10]. 질병의 발생률은 연구에 따라 상이한데 10만분의 1이라는 보고부터 최근에는 보형물의 종류에 따라 많게는 1/3,000 정도의 확률로 발생할 수 있다는 연구결과도 있다[10,11]. 반면, 다행스럽게도 현재까지는 세계적으로 약 36건의 사망환자만이 보고되었다.

BIA-ALCL은 세계적으로 주목을 받으며 의심 사례들에 대해 다양한 국가에서 진단과 보고들이 늘어나면서 환자가 증가한 것으로 보인다. 그럼에도 불구하고 많은 수의 보고가 불완전하고, 특히, 현재까지 유통되고 사용되어 온 유방보형

물에 대한 데이터의 결손이 많기 때문에 발생률은 계속 수정되어 왔고, 앞으로도 안정적인 자료를 얻기까지는 시간이 필요할 것으로 보인다.

다행스럽게도 호주와 뉴질랜드에 비해서 국내를 포함한 아시아와 남아메리카, 유럽의 발생률은 비교적 낮은 것으로 알려져 있다[11-13]. 국내에서도 세 건의 환자가 보고되었지만, 사망한 환자는 아직까지 없다. 이전의 보형물을 이용한 수술에서 기록이 불완전한 경우들이 있으며, 수술 이후 수년이 지난 후에 진단이 이루어지는 질병의 특성상 앞으로도 국내의 발생현황을 주의 깊게 살펴봐야 할 것이며, 의심 환자에 대해 국내 의료인들의 적극적인 검사와 보고가 매우 중요할 것이다. 국내에는 대한성형외과학회와 식약처에서 BIA-ALCL을 보고할 수 있는 체계를 수립해 놓은 상태이며, 이를 활용하여 국가적 데이터를 축적하여 향후의 연구와 치료에 큰 도움이 될 것으로 기대하고 있다.

BIA-ALCL은 거친 표면의 유방보형물과 어떤 관계가 있을까?

현재까지 알려진 BIA-ALCL의 가장 중요한 요인은 바로 유방보형물의 표면이다. 유방보형물은 크게 표면이 거친 보형물(textured implant)과 표면이 매끈한 보형물(smooth implant)로 나뉘며, 엘러간의 리콜 사태와 연관된 바이오셀(Biocell) 표면이 대표적으로 표면이 거친 보형물의 일종이다 [14]. 과거에는 거친 표면의 유방보형물이 피막 구축과 보형물의 회전 등을 막기위해 사용되어 왔으나, 현재까지 68% 이상의 BIA-ALCL이 직접적으로 표면이 거친 보형물과 연관이 있는 것으로 알려지면서 현재는 거친 표면의 유방보형물의 사용은 세계적으로 급감하였다[9,15].

중요한 것은 표면이 거친 보형물 중에서도 표면에 따라서 BIA-ALCL의 발생률이 16.5배에서부터 22.4배까지 다를 수 있다는 것이다[11]. 제조사들마다 다양한 제품군을 가지고 있고, 제조사들마다 각기 다른 종류의 표면으로 공정을 거치기 때문에 최근에는 표면에 따라 두 군으로 나누기보다는 세분화된 여러 군으로 나누는 기준들이 보고되

고 있다[16-18]. 특정 제조사에 대한 편견을 가지고 접근하는 것보다는 각 환자가 가지고 있는 보형물과 그 표면 특성에 대한 정확한 파악이 중요하다[19,20]. 결국 표면의 거친 정도에 따라 폴리우레탄 소재, 다양한 공정의 마이크로 텍스처 보형물(microtextured implant), 나노텍스처 보형물(nanotextured implant), 표면이 매끈한 보형물 순으로 스펙트럼을 이해하고 이것을 BIA-ALCL 발생과 연관시켜서 볼 수 있는 시각이 필요하다[21].

표면이 매끈한 보형물의 단독 사용만으로는 아직까지 명확하게 확인된 BIA-ALCL은 없다고 알려져 있다[9,10]. 하지만, 향후 몇 년 간의 연구에 따라 나노 텍스처 또는 표면이 매끈한 보형물에서도 BIA-ALCL의 발생이 보고될 수 있는 가능성에 대하여 염두에 두어야 할 것이다.

유방보형물을 사용할 때 이러한 위험성들에 대하여 충분히 설명하고, 환자 스스로 어떤 보형물을 사용하는지 숙지할 수 있도록 하고, 이에 대한 의무기록 역시 잘 관리해야 할 의무가 있다. 이에 대한 국가적인 노력과 제도적 도움 역시 앞으로는 중요한 역할을 할 것이라고 생각한다.

BIA-ALCL은 왜 발생하는 것일까?

BIA-ALCL의 발생기전에 대해서는 아직도 논쟁이 진행되고 있다. BIA-ALCL이 예후에 따라서 두 가지 다른 형태의 결합이라고 보는 시선도 있다[22]. 현재까지 가장 일반적으로는 보형물 주변의 세균 생태계, 만성염증 그리고 유전적 요인의 상호작용으로 BIA-ALCL이 발생한다고 받아들여지고 있다. 특히나 거친 표면의 보형물에는 세균의 바이오필름이 강하게 형성되게 되는데, 장액종이나 세균 생태계 변화로 인해 면역적인 반응을 지속시키고, 유전적 변이와 맞물려 림프종을 발병시킨다는 것이다[22-26]. 고무적인 것은 최근 BIA-ALCL의 유전적 변이에 대한 경로가 많이 밝혀지면서 이를 표적으로 하는 치료 역시 가능하게 될 것이라는 점이다. 또한, 유전적 변이 및 기저의 위험요인을 확인할 수 있다면, 위험요인을 가진 환자들에게 보형물 이식을 피하거나, 거친 표면의 유방보형물을 가지고 있는 환자들에게 예방적

으로 보형물 제거를 하는 등 치료의 전략을 세분화하여 적용할 수 있을 것이다.

BIA-ALCL의 증상은 무엇이고 어떻게 진단할 수 있을까?

BIA-ALCL은 유방보형물을 삽입하고 평균적으로 약 8-9년 후 진단되는데, 80% 이상에서 장액종이, 약 30%에서 구형구축이, 약 15%에서 만져지는 종괴가 관찰되었다[9,10]. 유방보형물을 삽입하는 수술을 시행한 후 1년 이상 지난 환자에서 장액종이 발생하거나, 한쪽 가슴이 부풀어 오르는 증상, 비정상적인 구형구축, 종괴가 관찰될 때는 이를 의심해야 한다[27].

의심되는 환자는 즉시 초음파 혹은 자기공명촬영을 시행하여야 하고 즉각적인 수술을 시행하기보다는, 삼출물이 있는 경우 50 mL 이상의 삼출물을 확보하고, 고형의 종괴로 발견되는 경우 조직검사를 시행하여 병리 검사와 CD30 단백질 양성, anaplastic lymphoma kinase (ALK) 음성 등의 면역 조직검사를 우선적으로 확인하는 것이 중요하다[10,13,23,28]. 국내에서는 대한성형외과학회에서 선정한 BIA-ALCL 집중관리 의료기관의 도움을 받아 진단 및 치료를 받을 수 있다. 초기에 어떤 진단적 접근을 하느냐가 치료에 있어서도 가장 중요한 시점이 된다.

BIA-ALCL의 치료와 예후는 어떻게 되는 것일까?

다른 역형성큰세포림프종이 전이를 잘하고 공격적인 양상을 띄는 것에 반해 다행스럽게도, 유방보형물 연관 림프종의 예후는 양호한 것으로 알려져 있다. 현재까지 약 93%의 환자들이 3년 경과 관찰에서 재발 없이 안정적인 예후를 보였다고 알려졌다[10,28]. 하지만 이는 적절한 시기의 진단과 치료가 이뤄졌을 때를 전제로 하며, 치료에 있어서 가장 중요한 것은 빠르고, 완전한 외과적 절제이다[13]. 외과적 절

제는 보형물을 제거하고, 피막 전체를 제거하는 것을 포함한다. 피막 전체를 제거하는 것은 기술적인 어려움을 수반하며, 이후 발생하는 유방의 물리적인 변형에 대해서는 상황에 맞는 적절한 재건의 시기와 방법이 논의되어야 필요가 있다[29].

현재까지 미국 국립암센터네트워크(National Comprehensive Cancer Network)의 가이드라인을 포함하여 전문가들은 보형물의 종류만으로 예방적으로 수술적 치료를 시행하는 것은 기대이익이 위험을 넘어서지 않으며 따라서 권고하지 않고 있다[10,28]. 그럼에도 불구하고 BIA-ALCL에 대한 관심은 유방보형물의 교체나 제거에 대한 많은 관심과 수요를 유발하고 있다. 이로 인해서 무분별한 보형물 제거와 잘못된 피막 절제에 의한 합병증이 증가하고 있다는 우려가 제기되고 있다.

가장 중요한 것은 무조건적인 예방적 제거를 시행하는 것이 아니라 보형물을 가진 환자들에게 정기적인 유방검진을 시행하는 것이다. 그럼에도 불구하고 보형물의 교체나 수술에 대한 요구가 있다면, BIA-ALCL의 낮은 발생률과 조기 치료 시 높은 완치율, 수술에 수반할 수 있는 변형과 합병증에 대한 충분한 설명이 선행되어야 할 것이다. 유방보형물을 가지고 있는 환자들에 대한 추적관찰과 정기적인 유방검진에 대한 제도적인 도움이 마련된다면 국내의 상황에 대한 더 철저한 대비가 될 것으로 보인다.

결론

유방보형물과 연관된 림프종인 BIA-ALCL이라는 새로운 질병에 대한 기전과 진단, 치료에 대하여 많은 연구가 진행되고 있으며, 유방보형물에 대한 막연한 공포심을 가지기보다는 연구결과에 근거한 과학적이고 체계적인 접근이 중요할 것으로 생각된다. 다행히 현재까지는 외국에 비해 적은 발생률을 보이지만, 보형물의 삽입시기를 고려할 때 발생률이 저평가 되었을 수 있음을 유념해야할 것이다. 이에 대하여 학회와 식약처에 보고체계가 수립되었으며 연구결과들과 변화에 빠르게 대응하기 위해 협력하고 있다. 의료진과 환자들

이 지속적인 주의를 기울이면서 정기적인 추적관찰과 자가검진을 시행하고, 적절한 진단과 치료가 이루어진다면 BIA-ALCL은 좋은 예후를 가진 치료 가능한 암의 선례로 남을 수 있을 것이다.

찾아보기말: 유방보형물; 역형성큰세포림프종; 병태생리학; 예후; 치료

ORCID

Eul-Sik Yoon, <https://orcid.org/0000-0001-5734-6625>

Conflict of Interest

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

References

1. Song WJ, Kang SG, Kim EK, Song SY, Lee JS, Lee JH, Jin US. Current status of and trends in post-mastectomy breast reconstruction in Korea. *Arch Plast Surg* 2020;47:118-125.
2. Kim JW, Lee JH, Kim TG, Kim YH, Chung KJ. Breast reconstruction statistics in Korea from the Big Data Hub of the Health Insurance Review and Assessment Service. *Arch Plast Surg* 2018;45:441-448.
3. Lim YM, Park KH, Lee DW, Lew DH, Roh TS, Song SY. Characteristics of adhesion areas between the tissue expander and capsule in implant-based breast reconstruction. *Arch Plast Surg* 2019;46:330-335.
4. Yang JY, Kim CW, Lee JW, Kim SK, Lee SA, Hwang E. Considerations for patient selection: Prepectoral versus subpectoral implant-based breast reconstruction. *Arch Plast Surg* 2019;46:550-557.
5. Hong KY, Son Y, Chang H, Jin US. Trends in breast reconstruction: implications for the National Health Insurance Service. *Arch Plast Surg* 2018;45:239-245.
6. Pek WS, Tan BK, Ru Ng YY, Kiak Mien Tan V, Rasheed MZ, Kiat Tee Tan B, Ong KW, Ong YS. Immediate breast reconstruction following nipple-sparing mastectomy in an Asian population: aesthetic outcomes and mitigating nipple-areolar complex necrosis. *Arch Plast Surg* 2018;45:229-238.
7. Carmichael AR, Mokbel K. Evolving trends in breast surgery: oncoplastic to onco-aesthetic surgery. *Arch Plast Surg* 2016; 43:222-223.
8. Lujan-Hernandez J, Perez Martinez M, Lalikos JF. Breast Reconstruction: Closing the Loop after Breast Cancer. *Arch Plast Surg* 2015;42:511-512.
9. Food and Drug Administration. Medical device reports of

- breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma [Internet]. Silver Spring: Food and Drug Administration; 2020 [cited 2020 Nov 27]. Available from: <https://www.fda.gov/medical-devices/breast-implants/medical-device-reports-breast-implant-associated-anaplastic-large-cell-lymphoma>.
10. McCarthy CM, Loyo-Berrios N, Qureshi AA, Mullen E, Gordillo G, Pusic AL, Ashar BS, Sommers K, Clemens MW. Patient registry and outcomes for breast implants and anaplastic large cell lymphoma etiology and epidemiology (PRO-FILE): initial report of findings, 2012-2018. *Plast Reconstr Surg* 2019;143(3 Suppl):65S-73S.
11. Collett DJ, Rakhorst H, Lennox P, Magnusson M, Cooter R, Deva AK. Current risk estimate of breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma in textured breast implants. *Plast Reconstr Surg* 2019;143(3 Suppl):30S-40S.
12. Thienpaitoon P, Disphanurat W, Warnnissorn N. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma in an Asian patient: the first case report from Thailand. *Arch Plast Surg* 2020;47:478-482.
13. Campanale A, Spagnoli A, Lispi L, Boldrini R, Marletta M. The crucial role of surgical treatment in bia-alcl prognosis in early- and advanced-stage patients. *Plast Reconstr Surg* 2020;146:530e-538e.
14. Wazir U, Kasem A, Mokbel K. The clinical implications of poly implant prothese breast implants: an overview. *Arch Plast Surg* 2015;42:4-10.
15. Kim SE, Jung DW, Chung KJ, Lee JH, Kim TG, Kim YH, Lee SJ, Kang SH, Choi JE. Immediate direct-to-implant breast reconstruction using anatomical implants. *Arch Plast Surg* 2014;41:529-534.
16. Jones P, Mempin M, Hu H, Chowdhury D, Foley M, Cooter R, Adams WP Jr, Vickery K, Deva AK. The functional influence of breast implant outer shell morphology on bacterial attachment and growth. *Plast Reconstr Surg* 2018;142:837-849.
17. Castel N, Soon-Sutton T, Deptula P, Flaherty A, Parsa FD. Polyurethane-coated breast implants revisited: a 30-year follow-up. *Arch Plast Surg* 2015;42:186-193.
18. Nava MB, Catanuto G, Rocco N. How to optimize aesthetic outcomes in implant-based breast reconstruction. *Arch Plast Surg* 2018;45:4-13.
19. Kim SJ, Song SY, Lew DH, Lee DW. Selection of implants in unilateral prosthetic breast reconstruction and contralateral augmentation. *Arch Plast Surg* 2017;44:413-419.
20. Takayanagi S. Augmentation mammoplasty using implants: a review. *Arch Plast Surg* 2012;39:448-451.
21. Oh JS, Jeong JH, Myung Y, Oh J, Kang SH, Park E, Kim A, Bang SI, Heo CY. BellaGel breast implant: 6-year results of a prospective cohort study. *Arch Plast Surg* 2020;47:235-241.
22. Rastogi P, Riordan E, Moon D, Deva AK. Theories of etiopathogenesis of breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma. *Plast Reconstr Surg* 2019;143(3 Suppl):23S-29S.
23. Marra A, Viale G, Pileri SA, Pravettoni G, Viale G, De Lorenzi F, Nolz F, Veronesi P, Curigliano G. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma: a comprehensive review. *Cancer Treat Rev* 2020;84:101963.
24. Lim YM, Lew DH, Roh TS, Song SY. Analysis of factors that affect drainage volume after expander-based breast reconstruction. *Arch Plast Surg* 2020;47:33-41.
25. Jirawatnotai S, Mahachitsattaya B. Analysis of subclinical infections and biofilm formation in cases of capsular contracture after silicone augmentation rhinoplasty: Prevalence and microbiological study. *Arch Plast Surg* 2019;46:160-166.
26. Yoon J, Chung JH, Hwang NH, Lee BI, Park SH, Yoon ES. Bacterial profile of suction drains and the relationship thereof to surgical-site infections in prosthetic breast reconstruction. *Arch Plast Surg* 2018;45:542-549.
27. Headon H, Kasem A, Mokbel K. Capsular contracture after breast augmentation: an update for clinical practice. *Arch Plast Surg* 2015;42:532-543.
28. Clemens MW, Jacobsen ED, Horwitz SM. 2019 NCCN consensus guidelines on the diagnosis and treatment of breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma (BIA-ALCL). *Aesthet Surg J* 2019;39(Suppl 1):S3-S13.
29. Kim KJ, Chung JH, Lee HC, Lee BI, Park SH, Yoon ES. Comparison of Harmonic scalpel and monopolar cautery for capsulectomy at the second stage of expander/implant breast reconstruction. *Arch Plast Surg* 2020;47:140-145.