

SIGNIFICANCE OF HISTOPATHOLOGICAL PARAMETERS IN FEMALE PATIENTS AFTER PLACEMENT OF BREAST IMPLANTS

ZNAČAJ HISTOPATOLOŠKIH PARAMETARA KOD PACIJENTKINJA NAKON UGRADNJE IMPLANTA DOJKE

Nemanja Lilić¹, Vanja Lelas¹, Tara Lazarević¹, Dijana Kovačević¹, Milica Kotur¹, Mirjana Prvanović^{1,2}

¹ Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Beograd, Srbija

² Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Institut za patologiju „Dr Đorđe Joannović“, Beograd, Srbija

Correspondence: nemanjalilic133@gmail.com

Abstract

Introduction: Mammoplasty is a surgical procedure of placement of breast implants for aesthetic reasons or due to breast reconstruction after mastectomy for cancer. As the implant represents a foreign body, there is an inflammatory reaction and complications (most often capsule contractures, most rarely anaplastic large cell lymphoma), with different histopathological presentations (synovial metaplasia, chronic inflammation, dystrophic calcifications, granulomas around a foreign body type). Clinically, these complications are presented as tumor-like changes.

Aim: The aim of the paper is to show the most significant histopathological parameters, age of the patients at the time of the complications, period that passed from the placement of the implant to the onset of complications and the existence of previous cancer.

Material and methods: This study included patients with breast implants in the period of January 2019 to December 2023. Evaluating data from medical records, a retrospective study was performed, which included age of the patient at the time of complications, reasons for performing mammoplasty and the period that passed from mammoplasty to the appearance of complications. Archived material was used (paraffin molds and histopathological material stained with the hematoxylin-eosin method, as well as immunohistochemical stainings). Descriptive statistics methods (Fisher's exact probability test) were used for data analysis.

Results: Average age of the patients was 50.1 years, and the period that passed from the placement of the implant to the appearance of complications was 16.7 years. The breast cancer rate previously was 22%. Most common histopathological parameters were synovial metaplasia (100%) followed by chronic inflammation (76%), foreign material (52%) and granuloma around a foreign body (32%). The breast surgery was performed for cosmetic reasons in 88% of the patients.

Conclusion: This study proved that the patients were older and that more time passed before complications occurred than was shown in literature. A large percentage of patients had the procedure only due to cosmetic reasons.

Keywords:

breast implant,
breast cancer,
complications,
synovial metaplasia,
chronic inflammation

Sažetak

Uvod: Mamoplastika je hirurška procedura ugradnje implanta dojke iz estetskih razloga ili u svrhu rekonstrukcije dojki nakon mastektomije zbog karcinoma dojke. Kako implant predstavlja strano telo, dolazi do zapaljenjske reakcije i do pojave komplikacija (najčešće kontraktura kapsule, najređe anaplastičnog krupnoćelijskog limfoma) sa različitim histopatološkim manifestacijama (sinovijalna metaplazija, hronično zapaljenje, distrofijski kalcifikati, granulomi tipa oko stranog tela), a klinički se mogu manifestovati kao tumorolike promene.

Cilj: Cilj rada je da se prikažu najznačajniji histopatološki parametri, starost pacijentkinja u momentu pojave komplikacija, period koji je prošao od ugradnje implanta do pojave komplikacija i postojanje prethodnog karcinoma.

Materijal i metode: Ovom studijom obuhvaćene su pacijentkinje sa implantima dojke u periodu od januara 2019. godine do decembra 2023. godine na Institutu za patologiju Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu. Evaluacijom podataka iz medicinske dokumentacije izvršena je retrospektivna studija koja je uključivala sledeće podatke: starost pacijentkinja u momentu pojave komplikacija, period koji je prošao od ugradnje implanta do pojave komplikacija, razloge za ugradnju implanta. Korišćen je arhivirani materijal (istorije bolesti, parafinski kalupi i histopatološki preparati bojeni hematoksilin-eozin metodom, kao i imunohistohemijska bojenja). Za analizu podataka korišćene su metode deskriptivne statistike (Fišerov test tačne verovatnoće).

Rezultati: Prosečna starost pacijentkinja bila je 50,1 godina, a period od ugradnje implanta do pojave komplikacija bio je 16,7 godina. Karcinom dojke je prethodno imalo 22% pacijentkinja. Najčešći histopatološki parametri bili su: sinovijalna metaplazija (100%), potom hronično zapaljenje (76%), strani sadržaj (silikon) (52%), granulom tipa oko stranog tela (32%). Mamoplastiku je imalo 88% pacijentkinja iz estetskih razloga.

Zaključak: Ovom studijom je dokazano da su pacijentkinje bile starije i da je proteklo više vremena do pojave komplikacija nego što je pokazano u literaturi. Veliki procenat pacijentkinja imao je mamoplastiku iz estetskog razloga, a manji broj od očekivanog je prethodno bolovao od karcinoma dojke.

Ključne reči:

implant dojke,
karcinom dojke,
komplikacije,
sinovijalna
metaplazija,
hronično zapaljenje

Uvod

Mamoplastika je hirurška intervencija koja je u prethodnim decenijama doživela svoju ekspanziju i procenjuje se da u svetu preko 10 miliona žena ima implante dojki (1). Mamoplastika se radi iz estetskih razloga kod žena koje nisu bolovale od karcinoma dojke (prethodno zdravih žena), ali i u svrhu rekonstrukcije dojki nakon mastektomije kod žena koje su lečene od karcinoma dojke (2).

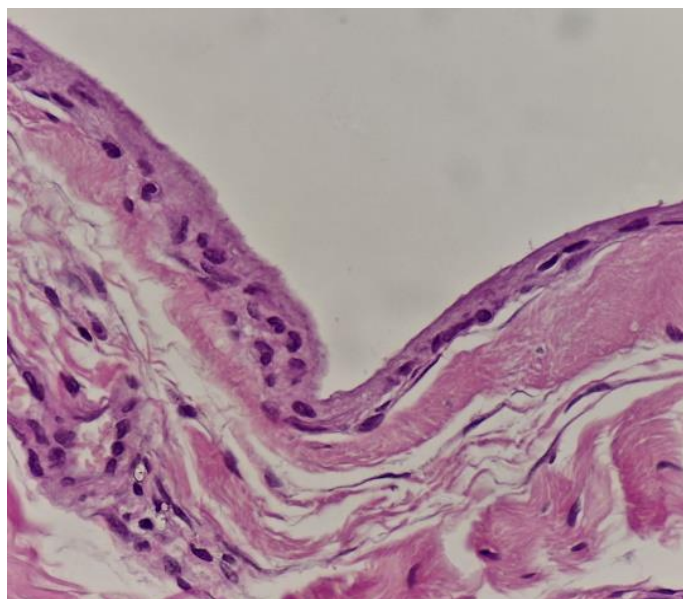
Endoproteze dojki su implantati koji se sastoje od spoljašnjeg silikonskog omotača koji je ispunjen ili silikonskim gelom ili 0,9% natrijum-hloridom (2). Nakon ugradnje implanta se, kao fiziološki odgovor na strano telo, formira fibrozna kapsula. Najranije endoproteze imale su glatku površinu, zbog čega su se lako pomerale sa posledičnim čestim kontrakturama kapsule. Upravo zbog prevencije kontraktura kapsule danas se koriste endoproteze sa neravnom površinom (1). Osim hirurške mamoplastike sa ciljem ugradnje implanta, postoji i nehirurška metoda mamoplastike za koju se koristi poliakrilamid gel (3).

Komplikacije koje se javljaju posledica su kontraktura vezivne kapsule sa posledičnim curenjem silikonskog polimera, što dovodi do zapaljenja (akutnog i hroničnog), granulomatozne reakcije poput granuloma tipa oko stranog tela, zatim distrofijske kalcifikacije, liponekroze i sinovijalne metaplazije. Curenje silikonskog gela može se videti i u odsustvu rupture implanta. U retke i najteže

komplikacije spada anaplastični limfom krupnih ćelija koji je povezan sa implantima (4). Za razliku od komplikacija nakon hirurške mamoplastike i ugradnje endoproteze, kod nehirurške mamoplastike sa poliakrilamidom najčešće se javljaju inflamacija, apscesi i tumorolike mase (5).

Kontraktura kapsule nakon ugradnje implanta je jedna od najčešćih komplikacija, nepoznate patofiziologije. Dosadašnja saznanja iz literature se baziraju na hroničnom zapaljenjskom odgovoru sa aktivacijom fibroblasta i izraženom fibrozom (4). Morfološki i imunohistohemijski nalaz potvrđuju veliki broj fibroblasta, miofibroblasta i limfocita (najčešće CD4+ *helper* T-limfocita i CD20+ B-limfocita) (6). Adjuvantna radioterapija nakon mastektomije i rekonstrukcije dojke je takođe značajan faktor rizika za razvoj kontraktura. Smatra se da je razlog čestih kontraktura posle primenjene adjuvantne radioterapije pojačana aktivnost faktora nekroze tumora beta (engl. *transforming growth factor β* - TGF-β) koji stimuliše proliferaciju fibroblasta. U tom slučaju vezivna kapsula je deblja i čvršće konzistencije, sa histološki uočljivim infiltratom makrofaga i limfocita u većem broju od onog koji se sreće nakon estetskih mamoplastika, sa tanjim unutrašnjim slojem i gusto raspoređenim kolagenim vlaknima u zidu kapsule. Rigidna kapsula sa tanjim unutrašnjim slojem može biti važan uzrok rupture zida implanta i curenja silikonskog polimera (7). Kao reakcija na isureli silikon formira se granulom tipa oko stranog tela (lipogranulom),

sa bogatim infiltratom džinovskih multinuklearnih ćelija (lipoblasti) i ekstracelularnim jezercima silikonskog sadržaja (4). Klinički, ovi granulomi mogu da imitiraju tumore i često se manifestuju kao palpabilne tumorolike mase (8). Sinovijalna metaplazija, kao jedan od najznačajnijih histopatoloških parametara, prema literaturi se uočava u 70% pacijentkinja. Morfološki se nalazi pseudocista koja je obložena membranom koja liči na hiperplastičnu sinoviju, a sastoji se od 1 do 7 redova epitelioidnih ćelija, često aranžiranih u palisadnom rasporedu (sinovijalne ćelija tipa B slične fibroblastima i sinovijalne ćelija tipa A nalik makrofazima) (slika 1).



Slika 1. Histološki preparat sinovijalne metaplazije, H&E bojenje

Čest morfološki nalaz predstavljaju multijedarne džinovske ćelije, ispunjene stranim materijalom. Silikonske granule udružene sa fibrozom i sa hroničnim granulomatoznim zapaljenjem poput granuloma tipa oko stranog tela, penastim makrofagima i limfocitima se, na osnovu podataka iz literature, nalaze u velikom broju slučajeva (9,10). Distrofijski kalcifikati uočeni su u 6% pacijentkinja (3). Najređa komplikacija nakon ugradnje implanta predstavlja anaplastični krupnoćelijski limfom, sa kliničkom manifestacijom palpabilne tumorske mase, koji se makroskopski nalazi između implanta i fibrozne kapsule, a histološki je građen od krupnih tumorskih (limfomskih) ćelija sa izraženom nekrozom (8).

U literaturi se navodi da je prosečno vreme od ugradnje implanta do pojave komplikacija 6,8 godina, dok je starost pacijentkinja u proseku 44 godine (11).

Cilj ovog rada bio je da se prikažu najznačajniji histopatološki parametri komplikacija posle ugradnje implanta, prosečna starost pacijentkinja u momentu pojave komplikacija, vreme koje je proteklo od ugradnje implanta do pojave komplikacija, kao i procenat žena koje su prethodno imale karcinom dojke, ali i procenat žena kojima je mamoplastika rađena isključivo iz estetskih razloga.

Materijal i metode

Ova retrospektivna studija je obuhvatila 27 pacijentkinja u periodu od januara 2019. godine do decembra 2023. godine na Institutu za patologiju, Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu. Pacijentkinje su lečene na Klinici za opekotine, plastičnu i rekonstruktivnu hirurgiju Univerzitetskog kliničkog centra Srbije zbog komplikacija nakon ugradnje implanta dojke. Korišćen je arhivirani materijal (istorije bolesti, parafinski kalupi, histopatološki preparati bojeni hematoksilin-eozin metodom i imunohistohemijska bojenja).

Makroskopski pregled

Makroskopski izgled dobijenih preparata opisuje dimenzije, boju, konzistenciju i izgled površine kapsule sa spoljašnje i unutrašnje strane.

Mikroskopski pregled

Primenjivana je rutinska obrada preparata koja podrazumeva fiksaciju u 10% formalinu, izradu parafinskih kalupa, hematoksilin-eozin bojenje, a nakon obrade preparati su posmatrani pod svetlosnim mikroskopom.

Imunohistohemijske metode

Od imunohistohemijskih bojenja koristila su se bojenja na monocitnu lozu (marker CD68 za makrofage), B-limfocite (marker CD20), T-limfocite (markeri CD3, CD4, CD5, CD7), kao i markeri za dokazivanje tumorskih ćelija (marker CD30).

Statistička analiza

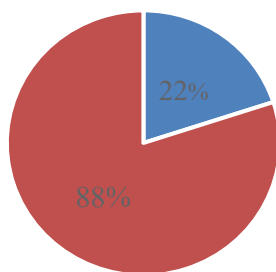
Dobijeni podaci su najpre tabelarno prikazani u Excel programu, potom su analizirani metodama deskriptivne statistike u EZR (*Easy R*) programu za Windows. Diskretne numeričke varijable opisane su medijanom i procentualnom vrednošću, a statistički obrađene Fišerovim testom tačne verovatnoće.

Rezultati

Pacijentkinje

Prosečna starost pacijentkinja čiji su uzorci ispitivani ovom studijom bila je 50,1 (28 - 65) godina. Od ukupno 27 pacijentkinja, 6 (22%) je prethodno bolovalo od karcinoma dojke (kod svih 6 pacijentkinja dijagnoza je bila duktalni karcinom dojke), dok je kod 21 (88%) pacijentkinje mamoplastika urađena iz kozmetičkih razloga, bez podataka o prethodnom karcinomu (grafikon 1), čime nije dokazana značajna statistička povezanost između prethodnog karcinoma dojke, ugradnje implanta i pojave komplikacija ($p = 0,431$). Prosečan period od ugradnje do rupture implanta bio je 16,7 (8 - 40) godina, od čega su 4 (16%) pacijentkinje imale traumu dojke koja je bila razlog rupture implanta.

Histopatološki parametri



- Pacijentkinje koje su imale karcinom dojke
- Pacijentkinje koje nisu imale karcinom dojke

Grafikon 1. Procenat pacijentkinja sa i bez prethodne dijagnoze karcinoma dojke

Makroskopski, kapsule implanta bile su sivobeličaste ili sivosmeđe boje, neravne površine, čvrste ili meke konzistencije, u nekim slučajevima sa makroskopski vidljivim znacima krvarenja. Mikroskopski, od histopatoloških parametara kod svih pacijentkinja najzastupljenija je bila sinovijalna metaplazija (100%). Hronično zapaljenje imalo je 76% pacijentkinja sa predominacijom mononukleara i plazmocita sa pozitivnim imunohistohemijskim markerima (CD68 za makrofage, CD20 za B-limfocite, CD3 za T-limfocite). Kod 52% pacijentkinja oko silikonskog sadržaja uočena su silikonska jezerca, dok su granulomi tipa oko stranog tela nađeni kod 32% pacijentkinja. Kod 28% pacijentkinja nađene su hijalinoza i fibroza, kod 24% liponekroza, kod 12% pseudolipoblasti, kod 8% mikroskopski znaci krvarenja i kod 6% pacijentkinja distrofijski kalcifikati. Ni kod jedne pacijentkinje nije nađeno tumorsko tkivo (anaplastični limfom krupnih ćelija) (**grafikon 2**).

Diskusija

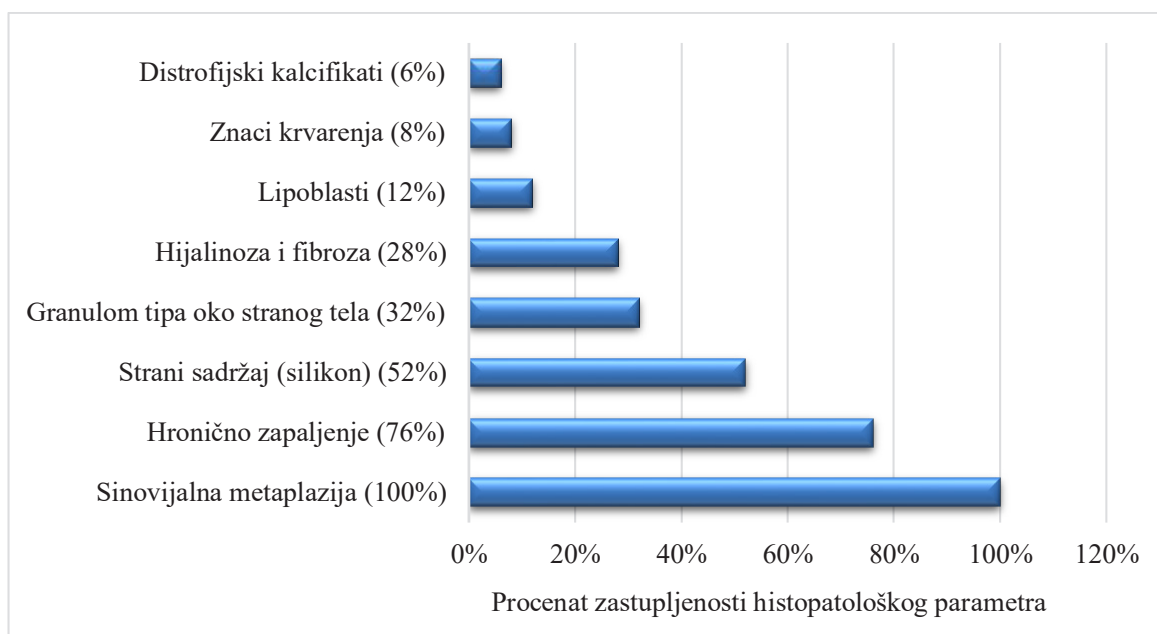
Sa porastom broja žena koje imaju ugrađen implant, iz estetskih razloga ili nakon mastektomije zbog karcinoma, može se očekivati i porast broja pacijentkinja koje se javljaju sa opisanim komplikacijama.

U ovoj studiji, prosečna starost pacijentkinja bila je 50,1 godina, a vreme koje je proteklo od ugradnje implanta do pojave komplikacija bilo je 16,7 godina. Jou (*Yeoh*) i sar. su u svojoj studiji, u kojoj su analizirali 161 kapsulirani uzorak, dobili nešto drugačije rezultate - prosečna starost ispitanica bila je manja u odnosu na našu studiju - 44 godine, dok je vreme proteklo od ugradnje implanta do pojave komplikacija bilo i više nego dvostruko kraće i iznosilo je 6,8 godina (11). Uočene su velike razlike u učestalosti prisustva histopatoloških parametara komplikacija u odnosu na naše istraživanje - sinovijalna metaplazija bila je prisutna kod 28%, dok je granulom tipa oko stranog tela bio prisutan kod 1,2% uzoraka, što je znatno manje u odnosu na našu studiju. Ova diskrepanca može se objasniti razlikom u broju ispitanica, ali i činjenicom da u radu nisu istaknuti detaljniji podaci o uzroku ugradnje implanta. Prisustvo sinovijalne metaplazije se u našoj studiji razlikuje i u odnosu na istraživanje del Rozarija (*del Rosario*) i saradnika, koje je sprovedeno kod 14 ispitanica, a prisustvo sinovijalne metaplazije prijavljeno je kod samo 7 (47%) (12).

Larsen i saradnici su u svom istraživanju, koje je sprovedeno kod 400 ispitanica, prijavili prisustvo sinovijalne metaplazije kod 70%, granulom tipa oko stranog stranog tela kod 22%, a silikonska jezerca kod 54% ispitanica, što je u korelaciji sa našom studijom (4).

Sigelkov (*Siggelkow*) i sar. (13) su analizirali 53 implanta. Prosečna starost ispitanica je bila slična našoj studiji i iznosila je 51,7. Učestalost sinovijalne metaplazije bila je skoro duplo manja (52,8%), dok je učestalost krvarenja bila znatno veća (24,5%) u odnosu na rezultate naše studije. Marker hroničnog zapaljenja u vidu mononuklearnog zapaljenjskog infiltrata bio je prisutan kod 49,1%, što nije u korelaciji sa našom studijom (76%). Treba istaći značaj hroničnog zapaljenja, s obzirom na činjenicu da na terenu ove komplikacije može doći do pojave karcinoma (10).

U ovoj studiji prikazana je i učestalost histopatoloških parametara komplikacija, koje nisu često opisivane u



Grafikon 2. Procentualna zastupljenost histopatoloških parametara komplikacija kod pacijentkinja nakon ugradnje implanta dojke

drugim studijama: hijalinoza i fibroza kod 28%, a lipoblasti kod 12% pacijentkinja.

Glavna ograničenja ovog rada bila su otežano prikupljanje podataka o razlozima mamoplastike zbog nepotpune medicinske dokumentacije. Glavni nedostatak u ovoj studiji je nemogućnost daljeg praćenja pacijentkinja.

Zaključak

U ovom radu su predstavljeni najznačajniji histopatološki parametri komplikacija ugradnje implanta, među kojima se izdvajaju sinovijalna metaplazija i hronična inflamacija. Manji broj pacijentkinja prethodno je bolovao od karcinoma dojke, što govori da je mamoplastika bila urađena češće iz estetskih razloga. Pacijentkinje su bile starije i prošao je duži vremenski period od ugradnje implanta do pojave komplikacija nego što je očekivano. Zbog mogućih ozbiljnih komplikacija, naglašava se značaj dobrog poznavanja kako histopatoloških parametara, tako i kliničke manifestacije ovih komplikacija.

Literatura

1. Quesada AE, Medeiros LJ, Clemens MW, Ferrufino-Schmidt MC, Pina-Oviedo S, Miranda RN. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma: a review. *Mod Pathol*. 2019; 32(2):166-88.
2. Guimier E, Carson L, David B, Lambert JM, Heery E, Malcolm RK. Pharmacological Approaches for the Prevention of Breast Implant Capsular Contracture. *J Surg Res*. 2022; 280:129-50.
3. Bo Choi S, Kim J, Kim D, Park J, Lee Y, Park K, et al. Augmentation Mammoplasty Using Polyacrylamide Hydrogel Injection Can Mimic Breast Cancer After 20 Years: A Case Report. *J Breast Dis*. 2022; 10(2):77-81.
4. Larsen A, Timmermann AM, Kring M, Weltz TK, Ørholt M, Vester-Glowinski P, et al. A Histological Assessment Tool for Breast Implant Capsules Validated in 480 Patients with and Without Capsular Contracture. *Aesthetic Plast Surg*. 2025; 49(2):497-508.
5. Leung KM, Yeoh G, Chan KW. Breast pathology in complications associated with polyacrylamide hydrogel (PAAG) mammoplasty. *Hong Kong Med J*. 2007; 13:137-40.
6. Gorgy A, Barone N, Nepon H, Dalfen J, Efanov JI, Davison P, et al. Implant-based breast surgery and capsular formation: when, how and why?-a narrative review. *Ann Transl Med*. 2023; 11(11):385.
7. Larsen A, Rasmussen LE, Rasmussen LF, Weltz TK, Hemmingsen MN, Poulsen SS, et al. Histological Analyses of Capsular Contracture and Associated Risk Factors: A Systematic Review. *Aesthetic Plast Surg*. 2021; 45(6):2714-28.
8. Van Diest PJ, Beekman WH, Hage JJ. Pathology of silicone leakage from breast implants. *J Clin Pathol*. 1998; 51(7):493-7.
9. Fowler MR, Nathan CO, Abreo F. Synovial metaplasia, a specialized form of repair. *Arch Pathol Lab Med*. 2002; 126(6):727-30.
10. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature*. 2002; 420(6917):860-7.
11. Yeoh G, Russell P, Jenkins E. Spectrum of histological changes reactive to prosthetic breast implants: a clinopathological study of 84 patients. *Pathology*. 1996; 28(3):232-5.
12. del Rosario AD, Bui HX, Petrocine S, Sheehan C, Pastore J, Singh J, et al. True synovial metaplasia of breast implant capsules: a light and electron microscopic study. *Ultrastruct Pathol*. 1995; 19(2):83-93.
13. Siggelkow W, Faridi A, Spiritus K, Klinge U, Rath W, Klosterhalfen B. Histological analysis of silicone breast implant capsules and correlation with capsular contracture. *Biomaterials*. 2003; 24(6):1101-9.