



## RECOMENDACIONES PARA DIAGNÓSTICO Y MANEJO DEL LINFOMA ANAPLÁSICO DE CÉLULAS GRANDES ASOCIADO CON IMPLANTES MAMARIOS (BIA-ALCL, *breast implant associated-anaplastic large cell lymphoma*)

**¿Qué es el BIA-ALCL?** El linfoma anaplásico de células grandes asociado con implantes mamarios (BIA-ALCL por sus siglas en inglés) es una entidad nueva, emergente y extremadamente rara de un linfoma no Hodgkin de células T que se presenta en el líquido o cápsula periprotésica de los implantes mamarios, ya sea por cirugía plástica estética o reconstructiva. (1-8). Existen cuatro tipos de linfoma anaplásico de células grandes ALCL; el ALCL asociado a implantes mamarios es conocido como BIA-ALCL y su malignidad es intermedia. Su comportamiento clínico está asociado al estadio en el cual se diagnostique la enfermedad, con una supervivencia mayor con respecto al linfoma de células grandes anaplásico clásico (9-10).

**¿Qué tan frecuente es el BIA-ALCL?** BIA-ALCL es una entidad poco común, se estima una incidencia de 1 en 3,817 a 1 en 30,000 pacientes con implantes (2-4,7). La mayoría de los casos se presentan aproximadamente una década después de la colocación del implante (promedio de 9.2 años), aunque se pueden ver presentaciones más tardías o tempranas, con casos descritos con solo 2,2 años de implantación, y tiene una edad media de inicio aproximadamente a los 54 años de edad (8). En el mundo se calcula que 35 millones de pacientes tienen implantes mamarios y presentan un riesgo relativo de 18 para BIA-ALCL.

Hasta septiembre del 2018, la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (*Food and Drug Administration –FDA-*) ha confirmado 582 casos para BIA-ALCL reportados en 29 países (9), de los cuales el registro *PROFILE* (12) ha logrado confirmar y reportar 186 casos en Estados Unidos. Hasta el momento se han documentado 16 muertes de pacientes por BIA-ALCL. (8-9) No disponemos de información precisa en Latinoamérica, sin embargo las diferentes asociaciones científicas colombianas están desarrollando un registro para la identificación de estos casos en nuestro país.

**¿Cuál es la patogénesis del BIA-ALCL?** La etiología de BIA-ALCL es poco conocida. La evidencia disponible sugiere que BIA-ALCL se desarrolla por una inflamación crónica inducida por los implantes. Esta cronicidad de la inflamación conduciría a la degeneración y displasia con proliferación monoclonal de linfocitos T anormales AKL negativos y positivos para CD30 y posteriormente a la aparición del linfoma. También se ha sugerido que podría ser secundario a la presencia de alta carga de biofilm (*Ralstonia spp*) en la prótesis, lo que provocaría una estimulación linfocítica (1,6,8).

Entre otras hipótesis se consideran otros factores como la predisposición genética del paciente (genes JAK1, STAT3), factores alérgicos, partículas de silicona y las respuestas a las partículas de los implantes (6,8).

**¿Se han presentado casos de Linfoma anaplásico de células grandes asociados con implantes no mamarios u otro dispositivo médico?** Los linfomas también han sido descritos en el contexto de los dispositivos ortopédicos implantados, pero estos son típicamente linfomas de células B. Los informes de casos individuales describen un linfoma de células T ALCL ALK negativo asociado a un implante dental, un implante tibial y un puerto de infusión de quimioterapia de silicona (8).

Adicionalmente Shauly, et al., reportó un caso de linfoma anaplásico de células grandes ALK negativo con en un paciente con implantes glúteos. Este reporte destaca la posible asociación de un linfoma anaplásico de células grandes asociado a implantes glúteos pero carece de pruebas suficientes para un diagnóstico confirmatorio (5).

**¿En qué pacientes se debe sospechar BIA-ALCL?** En pacientes que presenten seroma periprotésico espontáneo (60-90%) o masa pericapsular (10-40%), que ocurre al menos un año posterior a la colocación de los implantes mamarios.

La presentación más frecuente es el seroma periprotésico espontáneo que ocurre 7 a 10 años después de la colocación del implante y puede haber entre 50 a 1000 ml de efusión.

Se debe tener en cuenta que es probable que cada implante tenga una cantidad mínima o escasa (5-10 ml) de líquido circundante, y este hallazgo incidental en un paciente, por lo demás asintomático, no requiere una biopsia o una investigación adicional (2,4,8).

Otros síntomas que podrían presentarse pero en menor frecuencia son adenopatías (10-15%), erupción cutánea o ulceración en la piel de la mama, fiebre y contractura capsular (<5%). Para las mujeres con implantes mamarios y sin signos clínicos en el seno, se recomienda un examen anual de seguimiento (2,4).

**¿Cuáles son las imágenes diagnósticas que deberían ser solicitadas?** inicialmente una ecografía mamaria para evaluar colección de líquido, presencia de masas y adenopatías regionales sospechosas. En los casos en que la ecografía no sea concluyente, se recomienda la resonancia magnética nuclear para una caracterización adicional (2,4)

**¿Cómo realizar el diagnóstico?** Todo seroma en paciente que lleve más de un año de implantado y que no pueda ser explicado por trauma o infección debe ser investigado. En los pacientes con sospecha de BIA-ALCL con seroma periprotésico espontáneo se recomienda realizar aspiración con aguja fina guiado por ecografía y estudio Citológico (ver diagrama de flujo ). En los pacientes con sospecha de BIA-ALCL con una masa, se debe realizar biopsia eco guiada o excisional (2).

**¿Cuáles son los estudios patológicos que deben ser solicitados?** Las muestras que pueden obtenerse para estudios son líquido periprotésico, cápsula periprotésica, masa y/o ganglio. Se debe realizar citología, inmunohistoquímica para linfoma anaplásico de células grandes, ALK y citometría de flujo para la evaluación, cuantificación y caracterización de células según las siguientes especificaciones.

Líquido periprotésico: La muestra de líquido periprotésico obtenido para estudio de citología puede ser enviada en frasco seco o jeringa y enviar con bloque celular idealmente; se debe extraer la mayor

cantidad de líquido posible (por los menos 50 ml para facilitar el diagnóstico de la enfermedad) para citología. Nunca deseche lo extraído pues la celularidad baja hace más difícil el diagnóstico.

Para solicitar la citometría de flujo de líquido periprotésico debe enviarse la muestra en un tubo con EDTA, el cual se caracteriza por tener una tapa morada.

En caso de buen volumen de seroma y sospecha baja de BIA-ALCL puede tomarse solamente líquido para procesar un bloque celular.

Cápsula periprotésica, masa periprotésica y/o ganglio: En caso de obtener tejido de lesión de la cápsula periprotésica, masa periprotésica o ganglio, este debe ser enviado mitad en formol buferado al 10% para estudio de inmunohistoquímica y patología y la otra mitad en solución salina para estudio de citometría de flujo. La muestra para citometría de flujo debe llegar el mismo día o al menos a las 12 horas de tomada la muestra y debe estar a medio ambiente para disminuir la muerte celular.

La inmunohistoquímica CD30 es una parte fundamental de las pruebas de diagnóstico para BIA-ALCL, pero no es, por sí misma, patognomónica. Los linfocitos positivos a CD30 escasos o raros con morfología normal se consideran un hallazgo normal y no requieren investigación adicional.

Al patólogo se debe enviar la mayor cantidad de muestra, rotulada y con nota de la sospecha clínica de seroma crónico y la necesidad de descartar BIA-ALCL.

El diagnóstico de BIA-ALCL requiere una cuidadosa correlación clínico-patológica y se debe incluir una historia clínica relevante e instrucciones al patólogo para excluir a BIA-ALCL.

Cada examen tiene un costo independiente para cada una de las muestras.

**¿A dónde deben ser enviadas las muestras obtenidas?** Las muestras deben ser enviadas a aquellas instituciones que estén en la capacidad de realizar estudios de citometría de flujo, de inmunohistoquímica y que cuenten con disponibilidad de hematopatólogo.

**¿Cuál es la conducta clínica a seguir según el resultado de los estudios de patología?** Si el resultado es negativo para linfoma (células normales, escaso CD30) se debe continuar tratamiento para seroma benigno (continua manejo por su médico tratante).

Si el resultado es indeterminado o positivo para BIA-ALCL se recomienda manejo interdisciplinario donde participen Hematología, Mastología y Cirugía Plástica (2).

**¿Cuál debe ser el manejo de los pacientes con BIA-ALCL?** Posterior al diagnóstico de BIA-ALCL, estos pacientes deben ser manejados por un grupo multidisciplinario donde participen Hematología, Hematopatología, Mastología y Cirugía Plástica. Deben ser solicitados los siguientes exámenes de laboratorio: hemograma completo con análisis metabólico diferencial, lactato deshidrogenasa y hepatitis B (2).

Para cualquier caso confirmado de BIA-ALCL, una tomografía por emisión de positrones (TEP / TC) preoperatoria es óptima para demostrar las masas capsulares asociadas y la afectación de la pared

torácica y servirá como una "hoja de ruta" para el manejo quirúrgico. El diagnóstico oportuno y la escisión quirúrgica completa son esenciales para el tratamiento de BIA-ALCL (2).

El objetivo de la cirugía es retirar el implante con la cápsula fibrosa circundante y cualquier masa adyacente a la cápsula, este procedimiento debe seguir estándares de cirugía oncológica y orientación adecuada de la pieza quirúrgica. En este escenario la extirpación quirúrgica completa prolonga la supervivencia global ( $p=0.001$ ) y la supervivencia libre de enfermedad comparada con las demás opciones de tratamiento (2,8). La disección axilar solo está indicada en casos excepcionales que reportan compromiso ganglionar axilar macroscópico (conglomerado) un 2 a 4% de los casos pueden ser bilaterales por lo cual se recomienda capsulectomía bilateral. La tasa de recurrencia local puede ser cercana al 14% si no se realiza resección completa de la cápsula (2)

**¿Cuáles son las otras opciones de tratamiento?** Dependiendo la estadificación de la enfermedad (TNM), en estadios tempranos (estadios Ia,Ib,Ic) su manejo será quirúrgico, en estadios avanzados II-IV se considera enfermedad avanzada su manejo incluirá quimioterapia (CHOP, CHOEP, EPOCH ) dosis ajustada, manejo quirúrgico y/o radioterapia a criterio de grupo multidisciplinario (1-8).

**¿Seguimiento posterior al tratamiento?** Seguimiento clínico e imagenológico por cirugía plástica, hematología y mastología cada 3-6 meses, laboratorios clínicos cada 4 a 6 meses los primeros 2 años y PET/CT cada 6 meses por 2 años, si clínicamente está indicado (2,6).

**¿Cuál es el pronóstico de los pacientes con BIA-ALCL?** Dado lo reciente de este diagnóstico y la falta de información global, hasta la fecha, se han reportado 16 muertes relacionadas con la enfermedad, en la mayoría de los casos luego de invasión en la pared torácica y mediastino. Los pacientes con enfermedad en estadio I presentan una supervivencia del 100 % a 3 años de seguimiento y una supervivencia libre de enfermedad del 63% a 3 años. Clemens et al., reportó una serie de 87 pacientes donde los pacientes con estadio I presentaron una supervivencia global del 93% y una supervivencia libre de enfermedad del 63% (13,14)

**¿Dónde reportar los casos?** La Sociedad Colombiana de Cirugía Plástica Estética y Reconstructiva – SCCP - , la Asociación Colombiana de Mastología y la Asociación Colombiana de Hematología y Oncología han desarrollado un Registro Nacional para el reporte de casos confirmados de BIA-ALCL que puede encontrar en la página web de cada una de las diferentes sociedades científicas o en el siguiente enlace: <https://forms.gle/RuogWK58rU4XPuBT7>. Identificar estos casos y entender su comportamiento nos permitirá desarrollar estrategias futuras. La Asociación Americana de Cirujanos Plásticos ha desarrollado una plataforma para el reporte de estos casos en EEUU (*Patient Registry and Outcomes For breast Implants and anaplastic large cell Lymphoma (ALCL) etiology and Epidemiology PROFILE*). <https://www.thepsf.org/research/registries/profile>.

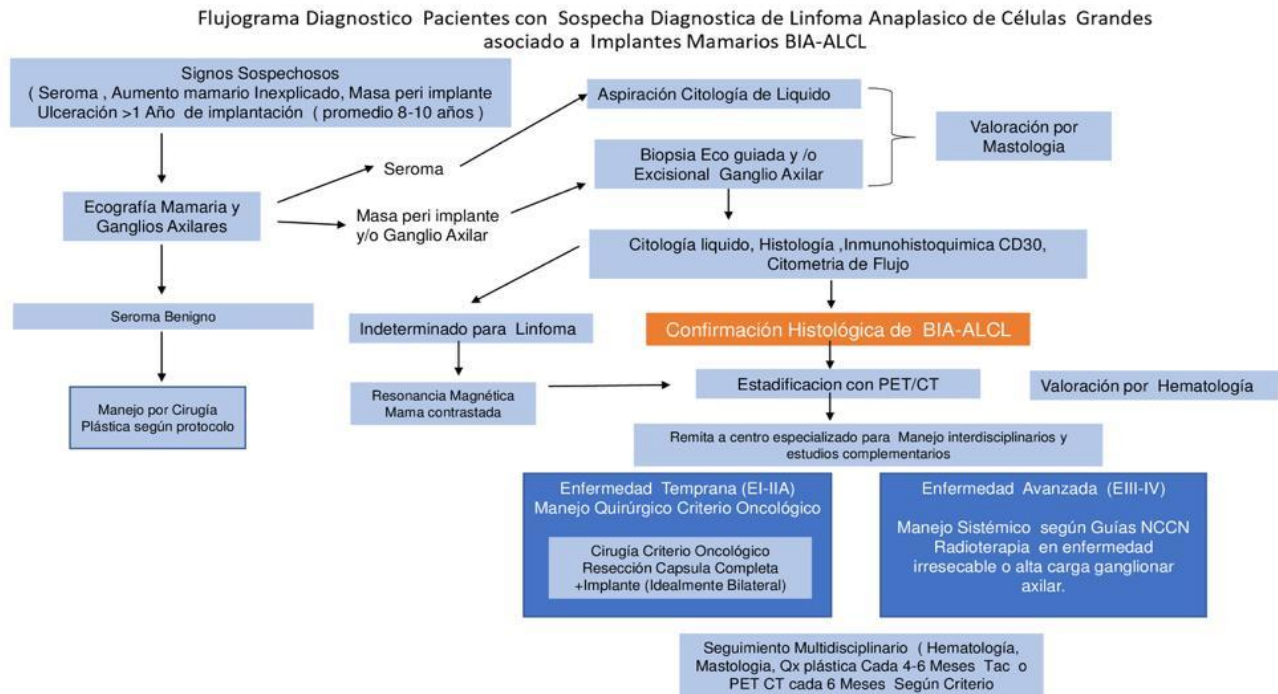


Fig 1 Flujograma Diagnostico Pacientes con Sospecha Diagnostica de LACTG

## Bibliografía

1. Martínez-Ramos D, Simón-Monterde L, Suelves-Piqueres C, Queralt-Martí R, Laguna-Sastre M. Linfoma anaplásico de células grandes asociado a implantes mamarios. *Importancia para el cirujano. Cir Cir.* 2018;86(5):459-464.
2. Clemens M, Jacobsen E, Horwitz S. 2019 NCCN Consensus Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma (BIA-ALCL). *Aesthet Surg J.* 2019;31;39(Supplement\_1):S3-S13.
3. Leberfinger A, Behar B, Williams N, Rakszawski K, Potochny J, Mackay D, Ravníc D. Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma: A Systematic Review. *JAMA Surg.* 2017;1;152(12):1161-1168.
4. Clemens M, Horwitz S. NCCN Consensus Guidelines for the Diagnosis and Management of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma. *Aesthet Surg J.* 2017;1;37(3):285-289.
5. Shauly O, Gould D, Siddiqi I, Patel K, Carey J. The First Reported Case of Gluteal Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma (ALCL). *Aesthet Surg J.* 2019 Feb 15. pii: sjz044. [Epub ahead of print].
6. <https://www.invima.gov.co/images/pdf/tecnovigilancia/Uso-en-Estetica/Asociacion-entre-el-Linfoma-Anaplásico-de-Células-Grandes-y-los-Implantes-de-Seno-INVIMA.pdf> (Accessed on April 07, 2019).
7. <https://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/LetterstoHealthCareProviders/ucm630863.htm> (Accessed on April 07, 2019)
8. Sieber DA, Adams WP. What's your micromort? A patient-oriented analysis of breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma (BIA-ALCL). *Aesthetic Surg J.* 2017;37(8):887-91.
9. Miranda RN, Medeiros LJ, Ferrufino-Schmidt MC, Keach JA, Brody GS, de Jong D, et al. Pioneers of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma. *Plast Reconstr Surg.* 2019;143:75-145.
10. Clemens M, Jacobsen E. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma. In: Butler C, Freedman A, ed. *UpToDate* (Accessed on April 07, 2019)
11. <https://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/ImplantsandProsthetics/BreastImplants/ucm239995.htm>. (Accessed on April 07, 2019).

12. McCarthy CM, Loyo-Berrios N, Qureshi AA, Mullen E, Gordillo G, Pusic AL, et al. Patient Registry and Outcomes for Breast Implants and Anaplastic Large Cell Lymphoma Etiology and Epidemiology (PROFILE): Initial Report of Findings, 2012-2018. *Plast Reconstr Surg.* 2019;143(3 A Review of Breast ImplantAssociated Anaplastic Large Cell Lymphoma):65S-73S.
13. Mehta-Shah N, Clemens MW, Horwitz SM. How I treat breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma. *Blood.* 2018;132(18):1889–98.
14. 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(2):169–84.

Elaborado por: **VIRGINIA ABELLO POLO<sup>1</sup>, ANDRÉS ARMANDO BORDA MOLINA<sup>1</sup>, WILLIAM ARMANDO MANTILLA DURAN<sup>1</sup>, MARIO ERNESTO CORREA CORREA<sup>1</sup>, CARLOS ANDRES OSSA GOMEZ<sup>2</sup>, LUIS HERNAN GUZMÁN ABI-SAAD<sup>2</sup> ERNESTO BARBOSA LANDINEZ<sup>3</sup>, ALEJANDRO DUQUE RESTREPO<sup>2,3</sup>, RAMIRO HUERTAS MOTTA<sup>3</sup>, MARIA ISABEL CADENA RIOS<sup>3</sup>, AUDREY JOSE MIRANDA DIAZ<sup>3</sup>.**

<sup>1</sup>ASOCIACIÓN COLOMBIANA DE HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA - ACHO -

<sup>2</sup>ASOCIACIÓN COLOMBIANA DE MASTOLOGÍA – ACM -

<sup>3</sup>SOCIEDAD COLOMBIANA DE CIRUGÍA PLÁSTICA ESTÉTICA Y RECONSTRUCTIVA – SCCP -

