

SESIONES CIENTÍFICAS

Linfoma anaplásico de células grandes (LACG) asociado a implante mamario. Reporte de un caso y revisión de la literatura

*Alejandra Mariel García,**

Juan Luis Uriburu, Marcelo*

*Cuadrado,** Gabriela B. Candás,**

Juan Isetta, Lucas Cogorno,**

Sabrina Marcia Sigal, Santiago*

V. Acevedo, Daniela Martínez*

Denaro, D. Villalobos,* Félix*

*Vigovich,***Adriana García,*****

*Agustina González Zimmermann,**

*Héctor Daniel Vuoto**

RESUMEN

Introducción

El linfoma anaplásico de células grandes (LACG) asociado a implante mamario es una rara entidad descrita por primera vez en 1977. Hasta la actualidad, la Food and Drug Administration (FDA) ha recibido 359 reportes de casos.

Se manifiesta habitualmente como un seroma peri-protésico tardío o, menos frecuentemente, como una masa peri-capsular. En la mayoría de los casos, se asocia con implantes texturizados. Es fundamental el estudio citológico del seroma y la realización de CD30 en casos de sospecha diagnóstica.

El tiempo medio desde la colocación del implante al desarrollo de la enfermedad es de 7 años a 10 años. Más del 80% de las pacientes se presentan en estadios tempranos, pudiendo ser tratadas solo con cirugía y sin requerir tratamientos adyuvantes.

*Servicio de Mastología del Hospital Británico de Buenos Aires

** Servicio de Cirugía Plástica del Hospital Británico de Buenos Aires

*** Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Británico de Buenos Aires

**** Servicio de Diagnóstico por Imágenes del Hospital Británico de Buenos Aires

Correo electrónico de contacto:
juanluisuriburu@hotmail.com

Objetivo

El objetivo del presente trabajo es realizar el reporte de un caso de LACC diagnosticado y tratado en el Hospital Británico de Buenos Aires y realizar una revisión de la literatura.

Palabras clave

Linfoma anaplásico de células grandes (LACC). Implante mamario.

SUMMARY

Introduction

Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma (BIA-ALCL) is a rare T-cell lymphoma first described in 1977. As of February 1, 2017, the FDA has received a total of 359 medical device reports.

It typically occurs in a delayed fluid collection around a textured implant. Specimens should be sent for cytology; essential to the diagnosis of BIA-ALCL is immunohistochemistry for CD30 cell surface protein.

The median time from implant placement to diagnosis of ALCL was 7 to 10 years. Disease localized to the capsule may be treated with surgery alone.

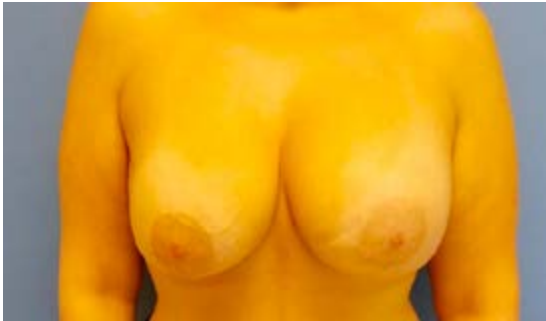
Objective

In this report we describe our experience with one case of BIA-ALCL diagnosed at the Buenos Aires British Hospital and we perform a review of the literature.

Key words

Anaplastic large cell lymphoma (ALCL). Breast implant.

Figura 1. Aumento de volumen de mama izquierda



INTRODUCCIÓN

El linfoma anaplásico de células grandes (LACG) asociado a implante mamario o BIA-ALCL (del inglés, *Breast Implant Associated-Anaplastic Large Cell Lymphoma*) es una rara entidad descrita por primera vez en 1977 por Keech y Creech.¹ Hasta la actualidad la Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos ha recibido 359 reportes de casos.²

El objetivo del presente trabajo es realizar el reporte de un caso de LACG diagnosticado y tratado en el Hospital Británico de Buenos Aires y realizar una revisión de la literatura.

CASO CLÍNICO

Se trata de una paciente de 33 años, nulípara. No presentaba antecedentes familiares de importancia.

En el año 2011, esta paciente se realizó una mastoplastia de aumento con colocación de prótesis mamaria bilateral texturizada, redonda, retroglándular de 400 cc.

El 1° de marzo de 2017 es derivada al Servicio de Mastología por haber presentado en el mes de enero un aumento súbito de volumen de mama izquierda. (Figura 1)

El Servicio de Cirugía Plástica evacuó 400 cc de seroma peri-protésico citrino mediante punción con aguja fina guiada por ecografía; el material obtenido se envió a estudio citológico. El informe de citología fue positivo para células neoplásicas con morfología e inmunohistoquímica compatible con linfoma anaplásico de células grandes asociado a implante mamario (Figura 2). La inmunohistoquímica fue positiva para CD30 y CD3, y negativa para ALK (kinasa de linfoma anaplásico), CD20, AE1, AE3 y CD68. (Figuras 3 y 4)

Figura 2. Fotografía del aspecto citológico de la lesión. Morfología compatible con linfoma anaplásico de células grandes asociado a implante mamario

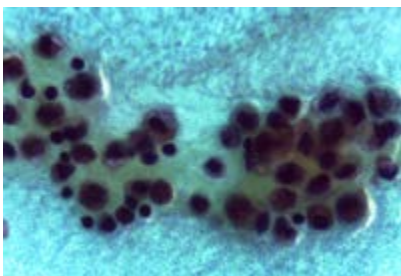


Figura 3. Fotografía del aspecto citológico de la lesión. CD30 +

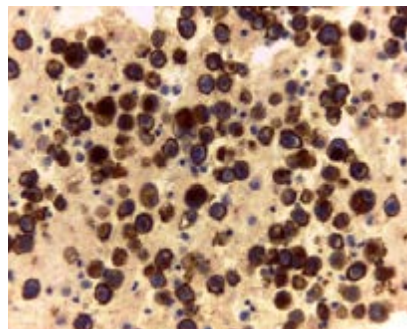
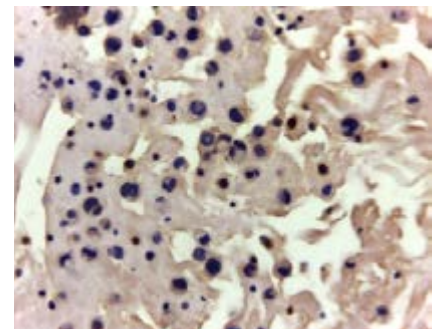


Figura 4. Fotografía del aspecto citológico de la lesión. ALK negativo



Se realizó mamografía, ecografía y resonancia magnética nuclear (RMN) post-punción:

- La mamografía mostró: parénquima mamario fibrolipomatoso con escaso remanente glandular; prótesis retroglándulares bilaterales; microcalcificaciones bilaterales dispersas de aspecto benigno; axilas sin particularidades. (Figura 5)

Figura 5. Imágenes mamográficas

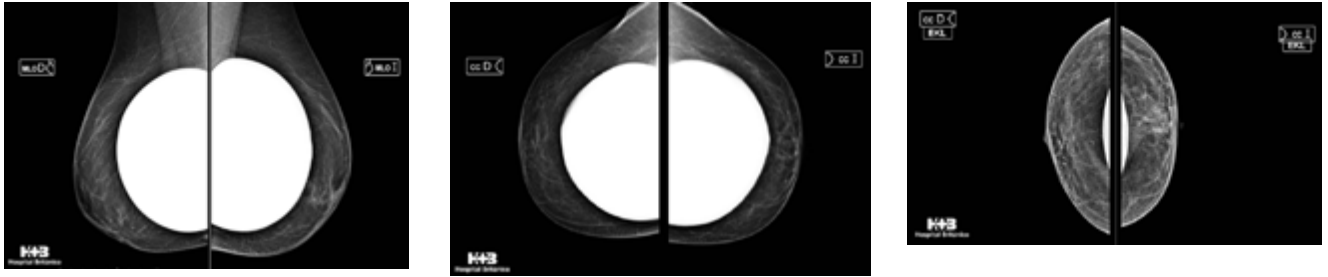
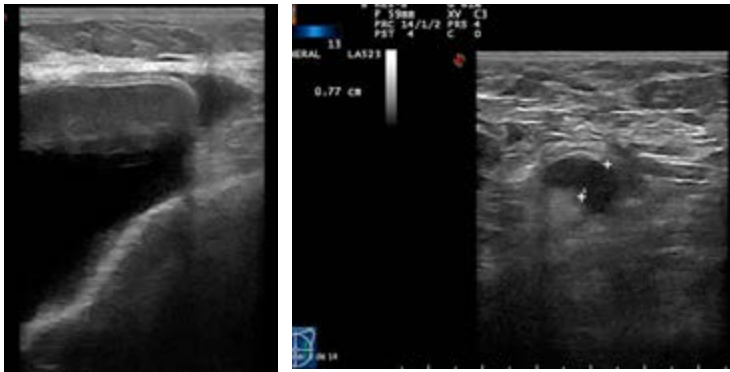


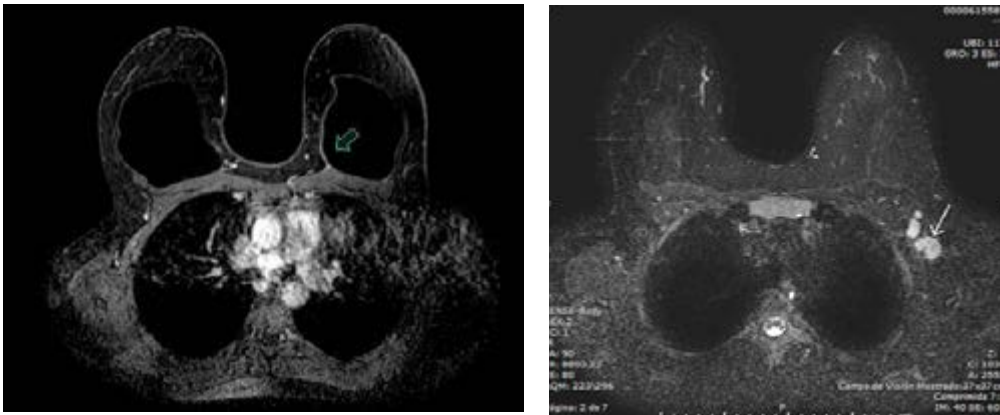
Figura 6. Imágenes ecográficas



- En la ecografía se evidenciaron: implantes protésicos anecoicos de características normales; fina banda líquida peri-protésica izquierda; en prolongación axilar izquierda, dos estructuras ganglionares con cortical aumentada de espesor de 7 mm. (Figura 6)

- La RMN mostró un realce asimétrico de la cápsula del lado izquierdo y adenomegalias axilares izquierdas, la mayor de 20 mm. (Figura 7)

Figura 7. Imágenes de RMN



- En el PET/TC se observaron: cambios tomo-densitométricos a nivel del tejido mamario izquierdo con ligero incremento de la captación de FDG (SUV máx. 1,8); adenopatías hipermetabólicas a nivel de axila izquierda (SUV máx. 6,3).

Se realizó punción aspiración de médula ósea, que demostró ausencia de compromiso linfomatoso.

La paciente fue sometida a capsulectomía y remoción de los implantes de forma bilateral así como a resección de adenopatía axilar homolateral palpable. En el estudio histopatológico diferido no se observó compromiso linfoide en ninguna de las estructuras analizadas.

Según los dos sistemas de estadificación vigentes, el estadio de la enfermedad del caso es IE (Ann Arbor modificado - Lugano)³ y IA (TNM).⁴

Actualmente la paciente se encuentra en control multidisciplinario (Servicios de Mastología, Cirugía Plástica y Hematología).

DISCUSIÓN

El linfoma anaplásico de células grandes (LACG) asociado a implante mamario es un raro tipo de linfoma de células T que se manifiesta habitualmente como un seroma peri-protésico tardío o menos frecuentemente como una masa peri-capsular.^{5, 6} Si bien se encontró tanto en los implantes lisos como texturizados, la mayoría de los casos se presentó con estos últimos.

En el año 2011, la FDA realiza un primer reporte reconociendo la entidad y una posible asociación entre el LACG y los implantes mamarios.⁷ En el año 2016, la Organización Mundial de la Salud (OMS) lo incluye en la clasificación de tumores linfoides.⁸

Hasta febrero de 2017 se habían reportado a la FDA 359 casos y 9 muertes por el LACG.² En Australia y Nueva Zelanda, desde 2007 a 2016, se reportaron 55 casos y se registraron 4 muertes por la enfermedad.⁹ En Inglaterra se diagnosticaron hasta la fecha 23 casos.¹⁰

Todos los casos descriptos son ALK negativos y expresan la proteína de superficie celular CD30.¹¹

La incidencia es difícil de determinar con exactitud. En un estudio de los Países Bajos, de Jong *et al.* encuentran un riesgo 18 veces mayor de padecer la enfermedad en las pacientes con implantes protésicos y estiman el riesgo en 0,1 a 0,3 cada 100.000 mujeres con implantes mamarios por año.¹² En un estudio reciente sobre la epidemiología de la enfermedad en Estados Unidos, se calculó la incidencia de desarrollar un LACG a lo largo de la vida en 1 de cada 30.000 mujeres con implantes texturizados.¹³

Si bien la fisiopatología aún no es clara, algunos reportes validan distintas hipótesis. Kadin y *col.* sugieren que la inflamación crónica que provocan los implantes activaría linfocitos Th1 y Th17 que llevarían a una activación de los oncogenes JunB y SATB1, los que generarían el LACG.¹⁴

Hu *et al.* proponen que la infección bacteriana crónica del biofilm que rodea los implantes protésicos provoca activación linfocitaria, hiperplasia y potencial transformación hacia un LACG. Incluso encuentran una bacteria, la *Ralstonia spp.*, con mayor frecuencia en las cápsulas de las pacientes diagnosticadas con LACG.¹⁵

De acuerdo con la FDA, de los 359 reportes de casos recibidos, en 129 se informó el motivo por el cual se habían implantado las prótesis: en 81 casos por razones estéticas y en 48 pacientes por reconstrucción post-mastectomía.² Loch-Wilkinson *et al.*, en un estudio de Australia y Nueva Zelanda, observan que en 38 (69,1%) pacientes la indicación del implante se realizó por razones estéticas y en las 17 (30,9%) restantes por reconstrucción post-mastectomía.⁹

En cuanto a la superficie del implante, de los 359 casos informados a la FDA, en 128 (36%) no se reportó este dato, en 203 (57%) se empleó implantes texturizados y en 28 (8%) implantes lisos.² En un trabajo australiano y neo-zelandés, se realizó el estudio de las superficies de los implantes texturizados de acuerdo con el procesamiento del mismo. Se encontró que las superficies de poliuretano presentaban 10 veces más riesgo de desarrollar un LACG y que las que son procesadas con pérdida salina tenían 14 veces más riesgo que las que se someten a un procesamiento de la superficie tipo impresión.⁹ En un estudio de revisión internacional donde se identificaron 258 casos, se observó que el 50% correspondía a implantes de superficie texturizada, el 4,2% a implantes de superficie lisa, el 44,6% a superficie desconocida y un 1,2% a pacientes que tenían ambos tipos de implantes colocados.¹⁶

La forma de presentación es en la mayoría de los casos como seroma periprotésico tardío (luego de un año de colocación del implante). Este signo como única manifestación de la enfermedad se registra entre en el 59,8%¹⁴ y el 76%¹⁷ de los casos.

El tiempo medio desde la colocación del implante al desarrollo de la enfermedad es de 7 años² a 10 años,^{10, 16} encontrándose reportes que informan un tiempo medio de va desde 1 hasta 40 años posteriores.¹⁶

Ante la presencia de un seroma tardío en una paciente con prótesis mamaria posterior al año de su colocación, debería solicitarse ecografía mamaria y/o RMN, evacuación del mismo con punción con aguja fina bajo guía ecográfica y estudio citológico utilizando técnicas de inmunohistoquímica (IHQ) para confirmar la presencia de la proteína de mem-

brana CD30. Una vez confirmado el diagnóstico, siguiendo las guías de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN),⁴ se debe realizar examen físico –incluyendo examen exhaustivo de la piel– y solicitar laboratorio completo y PET/TC.

Adrada y col., en 2014, presentaron 44 casos de LACG y estudiaron las imágenes; observaron una sensibilidad para detección de seroma periprotésico del 84% con ecografía, del 55% con tomografía, del 82% con RMN y del 38% con PET. Las imágenes ecográficas que encontraron asociadas fueron, en primer término, seroma y, en menor medida: masas, ruptura del implante y engrosamiento e irregularidades en la cápsula peri-protésica. En cuanto a las imágenes de RMN, las más frecuentemente asociadas fueron: en primer lugar, seroma; y en segundo término, masas, realce o engrosamiento de la cápsula y ruptura protésica.¹⁸

Tabla 1. Clasificación de Ann Arbor modificada en Lugano

Stage	Involvement	Extranodal (E) Status
Limited		
I	One node or a group of adjacent nodes	Single extranodal lesions without nodal involvement
II	Two or more nodal groups on the same side of the diaphragm	Stage I or II by nodal extent with limited contiguous extranodal involvement
II bulky*	II as above with "bulky" disease	Not applicable
Advanced		
III	Nodes on both sides of the diaphragm; nodes above the diaphragm with spleen involvement	Not applicable
IV	Additional noncontiguous extralymphatic involvement	Not applicable

Fuente: Tomado de Cheson *et al.*³

Tabla 2. Clasificación de TNM propuesta por el MD Anderson y adaptada por la NCCN

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 IA: T4N0M0		Stage II: TanyN2M0, T4N1M0	
Stage IB: T2N0M0	Stage IB: T1-T3N1M0		Stage III: TanyNanyM1	
Stage IC: T3N0M0				

Fuente: Tomado de Clemens and Horwitz.⁴

Al igual que en nuestro caso, en el estudio de Loch-Wilkinson, 32 pacientes (58,2%) no mostraron evidencias de LACG en el estudio histopatológico de la cápsula, indicando que la enfermedad se encontraba confinada al seroma peri-protésico.⁹

El tratamiento quirúrgico consiste en la exéresis de la prótesis y capsulectomía junto con resección de masas asociadas y adenopatías axilares sospechosas. Queda a criterio del cirujano actuante la remoción del implante no afectado,⁴ ya que en un 4,6% de los casos puede estar también comprometida la mama contralateral.¹⁷

La estadificación se realiza según los dos sistemas vigentes: Lugano, Ann Arbor modificado³ (Tabla 1) o el TNM propuesto por el MD Anderson y refrendado por la NCCN (Tabla 2).⁴ Se consideran pacientes con enfermedad localizada a aquellas con estadio IE de Lugano o IA a IIA del TNM y pacientes con enfermedad extendida a las que presentan estadio IIE de Lugano y TNM IIB hasta IV.⁴

La mayoría de los pacientes se presentan en estadios tempranos. En el trabajo de Miranda y col., en el que estudiaron 60 casos, el 83% se presentó como estadio I, el 10% como estadio II y el 7% como estadio IV.⁶ Otro estudio encuentra porcentajes similares, con 87,3% de pacientes en estadio I, 9,1% en estadio IIA y 3,6% en estadio III.⁹

Las pacientes con enfermedad localizada pueden ser tratadas solo con cirugía, sin necesidad de agregar tratamientos adyuvantes.^{4,17}

En las pacientes con enfermedad extendida, se puede utilizar el esquema de quimioterapia clásico usado para las pacientes con ALCL (CHOP: ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona), o, como alternativa, el brentuximab vedotin (anticuerpo monoclonal anti CD30 asociado a un inhibidor de microtúbulos).⁴

La radioterapia estaría reservada para los casos en los que se constata enfermedad local residual, márgenes comprometidos o enfermedad no resecable con invasión de la pared torácica.⁴

El seguimiento de las pacientes se realiza con controles clínicos cada 3 a 6 meses por dos años y TAC o PET cada 6 meses por 2 años.⁴

CONCLUSIONES

- El IACG es una entidad de baja frecuencia.
- Debemos descartarlo mediante un correcto manejo del seroma periprotésico tardío, que incluye la realización de una ecografía, punción con aguja fina y el envío del material obtenido a citología.
- Para confirmar el diagnóstico en los casos con morfología citológica sospechosa, se realiza IHQ con marcación específica para CD30.

REFERENCIAS

1. Keech JA, Creech BJ. Anaplastic T-cell lymphoma in proximity to a saline-filled breast implant. *Plast Reconstr Surg* 1997; 100: 554-555.
2. Reporte de la FDA. Actualización de 2016 y 2017. Tomado de Internet: <<https://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/ImplantsandProsthetics/BreastImplants/ucm239995.htm>>.
3. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF *et al.* Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014; 32 (27): 3059-3068.
4. Clemens MW and Horwitz SM. NCCN Consensus Guidelines for the Diagnosis and Management of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma. *Aesthetic Surgery Journal* 2017; 37 (3): 285-289.
5. Brody GS, Deapen D, Taylor CR *et al.* Anaplastic large cell lymphoma occurring in women with breast implants: analysis of 173 cases. *Plast Reconstr Surg* 2015; 135 (3): 695-705.

6. Miranda RN, Aladily TN, Prince HM *et al.* Breast implant-associated anaplastic large-cell lymphoma: long-term follow-up of 60 patients. *J Clin Oncol* 2014; 32 (2): 114-120.
7. Reporte preliminar de la FDA 2011. Tomado de <<https://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/ImplantsandProsthetics/BreastImplants/ucm239996.htm#summary>>.
8. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA *et al.* The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016;127 (20): 2375-2390.
9. Loch-Wilkinson A, Beath K, Knight RJW *et al.* Breast implant associated Anaplastic Large Cell Lymphoma in Australia and New Zealand – high surface area textured implants are associated with increased risk. *PRS* 2017. *PRS* Online First.
10. Johnson L, O'Donoghue JM, McLean N *et al.* Breast Implant Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma: The UK experience. Recommendations on its management and implications for informed consent. *European Journal of Surgical Oncology* 2017; 43 (8): 1393-1401.
11. Clemens MW, Miranda RN. Coming of age: Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma after 18 years of investigation. *Clin Plast Surg* 2015; 42 (4): 605-613.
12. de Jong D, Vasmel WL, de Boer JP *et al.* Anaplastic large-cell lymphoma in women with breast implants. *JAMA* 2008; 300: 2030-2035.
13. Doren EL, Miranda RN, Selber JC *et al.* U.S. Epidemiology of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma. *Plast Reconstr Surg* 2017; 139: 1042-1050.
14. Kadin ME, Deva A, Xu H *et al.* Biomarkers provide clues to early events in the pathogenesis of breast implant associated anaplastic large cell lymphoma. *Aesthet Surg J* 2016; 36 (7): 773-781.
15. Hu H, Johani K, Almatroudi A *et al.* Bacterial biofilm infection detected in breast implant associated anaplastic large cell lymphoma. *Plast Reconstr Surg* 2016; 137: 1659-1669.
16. Srinivasa DR, Miranda RN, Kaura A *et al.* Global Adverse Event Reports of Breast Implant-Associated ALCL: An International Review of 40 Government Authority Databases. *PRS* 2017; 139: 1029-1039.
17. Clemens MW, Medeiros LJ, Butler CE *et al.* Complete surgical excision is essential for the management of patients with breast implant-associated anaplastic large-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2016; 34 (2): 160-168.
18. Adrada BE, Miranda RN, Rauch GM *et al.* Breast implant-associated anaplastic large-cell lymphoma: Sensitivity, specificity, and findings of imaging studies in 44 patients. *Breast Cancer Res Treat* 2014; 147: 1-14.

DEBATE

Dr. Coló: Antes de proceder al correspondiente debate, vale hacer una aclaración. Hoy había cuatro trabajos para presentar, de los cuales dos venían de Córdoba; por el problema con la huelga de pilotos, no pudieron llegar a Buenos Aires. Por este motivo, se le pidió a la doctora Alejandra García, como una excepción, que extendiera su presentación –que, en principio, era de cinco minutos–. Dejamos a consideración de la mesa las preguntas, contando con la experiencia de los que están acá reunidos.

Dra. García: La verdad es que fue nuestro primer caso de este tipo. En su momento era difícil, y no teníamos mucha noción de cómo manejarlo. La paciente tenía contactos en el MD Anderson e hizo parte de sus consultas allá; y, un poco en relación con esto, definimos junto con ellos el tratamiento. Después no tuvimos otro caso más, y a partir de ahí tuvimos en claro que la idea es que a aquellas pacientes con seromas y prótesis –a las que antes, tal vez, no se les daba tanta importancia–, ante la sospecha o “la posibilidad de...”, hay que estudiarlas. El seroma

periprotésico tardío no es un evento tan frecuente: las publicaciones nos mencionan alrededor del 1% por año. Dado que hay aproximadamente diez millones de mujeres con prótesis en el mundo, serían, entonces, más o menos un millón de mujeres por año con seromas; y dentro de esos, la cantidad de casos de LACG es muy baja. Pero si tenemos el seroma, hay que pensarlo y mandarlo a citología.

Dr. Bernardello: Solo quería hacer dos observaciones. De acuerdo con lo que mostraron, la mayoría –prácticamente más del 90%– son prótesis texturizadas; y, sin embargo, es lo que usa hoy en día la mayoría de los cirujanos plásticos que colocan estas prótesis. Lo segundo –y es algo que no lo dijeron pero existe y que, seguramente, la doctora sabe– es que la mitad de los casos publicados en el mundo son pacientes tratadas por cáncer de mama.

Dra. García: Sí, no lo mostré, pero hay pacientes tanto por plástica como reconstruidas por su cáncer de mama que tienen esas prótesis texturizadas.

Dr. Cortese: Una duda: ¿hay diferencia en el riesgo si la prótesis es retroglándular o retropectoral?

Dra. García: La realidad es que no encontré nada con respecto a la situación de dónde se coloca la prótesis. Aparentemente, el problema estaría en el hecho de que es texturizada.

Dr. Barbera: Te felicito por el trabajo. Por lo que he leído, no solamente son los implantes mamarios; hay incluso antecedentes de situaciones similares producidas por marcapasos. Quería preguntar si, por ahí, el vaciamiento axilar fue algo que se desarrolló por eso, porque cuando uno desconoce, como nos pasa a todos con estos casos... Lo que quiero decir es que, conociendo la entidad, creo que no debe ser necesario hacer el vaciamiento axilar.

Dra. García: No, de hecho la Sociedad Americana de Cirujanos Plásticos lo menciona; dice que no es necesario hacer ni biopsia de ganglio centinela ni vaciamiento, solamente resección de algún ganglio palpable o sospechoso. Y, por suerte, fue lo que se hizo, porque para nosotros también claramente era el peor. Sí, dicen que ni sería necesaria la biopsia de ganglio centinela, excepto que se necesite biopsiar algún ganglio específicamente.

Dr. Coló: Uno habitualmente atiende pacientes con prótesis, en cuyas ecografías y resonancias observa líquido periprotésico ¿Qué otro nivel de alarma tenemos que tener para pensar que en esas pacientes indicaríamos una punción? ¿Que no tengan agrandamiento de la mama? ¿O el agrandamiento de la mama es la indicación?

Dra. García: Lo importante es que sea sobre todo clínico, o sea que provoque un aumento del volumen de la mama. Si tiene un seroma laminar y se va siguiendo a la paciente y siempre lo tuvo post cirugía, no habría que hacer nada. El tema es la aparición; y, en general, cuando aparece –según todo lo que lei– son aumentos súbitos del volumen, porque acumula mucho líquido y rápidamente.

Dr. Coló: Entonces, lo que, en realidad, a uno le llama la atención no es el líquido laminar periprotésico sino la distancia que tenemos entre la cápsula y la prótesis; eso es lo que hace sospechar que esto puede ser.

Dra. García: En general se manifiestan clínicamente. Todos los casos tienen su manifestación clínica. No se trata del seroma laminar, que difícilmente se podría punzar.

Dr. Coló: Muchas gracias, doctora.