

Linfoma anaplásico de células grandes e implantes mamarios: revisión sistemática de las casuísticas publicadas

Anaplastic large cell lymphoma and breast implants: systematic review of published cases



Torres Pérez A.

Asia TORRES PÉREZ*, María GIJÓN VEGA*, Nitzan KENIG*
Javier MONTÓN ECHEVERRÍA**, Gregorio Jesús GÓMEZ BAJO***, María del Mar VAQUERO PÉREZ****

Resumen

Introducción y objetivo. Desde 1995 en que se publicó la primera notificación que relacionaba el linfoma anaplásico de células grandes al hecho de portar implantes mamarios (LACG-AIM) han transcurrido más de 25 años y han sido publicados cientos de artículos.

El presente trabajo tiene como objetivo realizar una revisión sistemática y analítica de los casos publicados, así como sintetizar el conocimiento actual sobre esta entidad y acercarlo al lector de habla hispana.

Material y método. Realizamos una búsqueda sistemática en las bases de datos PubMed, ScienceDirect y SciELO así como en el buscador de Google Académico entre 1995 y octubre de 2019, que pretende revisar las características de los casos recogidos en la literatura en dicho periodo de tiempo.

Resultados. El número total de casos recogidos en la bibliografía analizada fue de 122. La información resultó heterogénea y mayoritariamente basada en notificaciones de casos. Cabe destacar la escasez de casos publicados desde países ibero-latinoamericanos. Exponemos los principales datos recogidos relativos a características del linfoma, sintomatología, diagnóstico, patogenia, estudios genéticos, mutaciones, tratamiento, pronóstico y supervivencia.

Conclusiones. Aunque el diagnóstico y tratamiento actual del LACG-AIM se encuentran bastante estandarizados, la incidencia real y la etiología de esta entidad necesitan de estudios más rigurosos. La falta de criterios comunes a la hora de recoger o notificar los casos hace difícil una recogida veraz y uniforme. Es necesaria la comunicación de cualquier incidente relacionado con las prótesis mamarias, tanto a los registros nacionales de implantes como a la comunidad científica, a fin de recopilar información de calidad como base para la toma de decisiones basadas en evidencia.

Abstract

Background and objective. In 1995, the first notification relating anaplastic large cell lymphoma (BIA-ALCL) and breast implants was established. Twenty four years later, hundreds of articles have been published about this topic.

The aim of this study is to review the published cases and summarize the current knowledge about this entity bringing it closer to Hispanic readers.

Methods. A systematic review was performed in PubMed, ScienceDirect, SciELO and Google Scholar databases since 1995 to October 2019.

Results. A total number of 122 case reports were analyzed. The information collected was heterogeneous. The shortage of Ibero-Latinoamerican published cases was evidenced. Data elements abstracted included information about patient demographics, medical history, implant characteristics, presenting symptoms, diagnosis and staging, treatment, and patient outcomes.

Conclusions. Despite diagnosis and current treatment to BIA-ALCL are fairly standardized, more rigorous studies are required to establish actual incidence and etiology. The lack of common criteria when collecting or reporting clinical cases makes difficult a truthful and uniform data collection. Communication of any incident related to breast implants, both to the national implant registries and to the scientific community, is necessary in order to gather quality information as a basis for evidence-based decision making.

Palabras clave Linfoma anaplásico células gigantes,
Implantes mamarios, Prótesis mamarias.

Nivel de evidencia científica 3b Terapéutico
Recibido (esta versión) 10 noviembre/2019
Aceptado 24 febrero/2020

Key words Breast implant associated anaplastic
lymphoma, Breast implants, Breast prosthesis.

Level of evidence 3b Therapeutic
Received (this version) 10 November/2019
Accepted 24 February/2020

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener ningún interés financiero relacionado con el contenido de este artículo.
Financiación: No hubo fuentes externas de financiación para este trabajo.

* Médico Residente, Servicio de Cirugía Plástica, Estética y Reparadora, Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, Albacete, España.

** Cirujano Plástico, Jefe de Sección, Servicio de Cirugía Plástica, Estética y Reparadora, Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, Albacete, España. Coordinador del Registro Nacional de Implantes para la Sociedad Española de Cirugía Plástica, Reparadora y Estética (SECPRE).

*** Cirujano Plástico, Jefe del Servicio de Cirugía Plástica, Estética y Reparadora, Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, Albacete, España.

**** Cirujano Plástico, Directora del Comité de Registro de Implantes de la FILACP (2016-2020), Madrid, España.



Introducción

El linfoma anaplásico de células grandes asociado a implantes mamarios (LACG-AIM) es un infrecuente subtipo de linfoma no-Hodgkin de células T que se desarrolla alrededor de la cápsula periprotésica y en el fluido que rodea al implante y que por lo general se trata con éxito mediante la retirada del implante con capsulectomía completa. La atención a esta patología ha aumentado de forma considerable en los últimos años.

En el año 1995⁽¹⁾ se publicó por primera vez una serie de casos donde se presentaban 3 mujeres con linfomas cutáneos tipo T asociados al hecho de ser portadoras de implantes mamarios. En 1997, Keech y Creech⁽²⁾ describen el primer caso de LACG-AIM en una paciente portadora de implantes salinos texturizados del fabricante McGhan® (Allergan plc. Dublin, Irlanda). En 2010 Brody presenta por primera vez 34 casos de linfoma ante el congreso anual de la Sociedad Americana de Cirujanos Plásticos.⁽³⁾ Esta comunicación despertó el interés de la prensa y fue cuando en el año 2011, la *Food and Drug Administration* de los Estados Unidos (FDA) advirtió sobre la posible asociación entre los implantes mamarios y el desarrollo de LACG.⁽⁴⁾ En junio de ese mismo año, se publica el primer trabajo escrito donde se recogen 36 casos, hecho que mantuvo la alarma en torno al tema.⁽⁵⁾ A partir de este momento, se van documentando cada vez más casos y la alerta se reaviva con la publicación en 2015 de Brody y col. en la que se presentan 173 casos.⁽⁶⁾

En 2016 la Organización Mundial de la Salud (OMS) clasificó al LACG-AIM como una nueva entidad provisional de linfoma anaplásico de células grandes distinto a otros linfomas ALK negativos, mientras que la *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* estableció las primeras guías de actuación basadas en la evidencia para el diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad.⁽⁷⁾ Durante este tiempo, el número de artículos publicados sobre el tema se ha multiplicado, avanzando de forma considerable en el conocimiento de este tipo de linfoma desde distintos ámbitos. De forma paralela se ha generado una alarma social que, sin duda, requiere del esfuerzo de los distintos profesionales y responsables sanitarios para proporcionar una información veraz, actualizada y de consenso respecto a esta entidad.

Se estima que la incidencia de LACG-AIM oscila entre 1/2.832 y 1/30.000 pacientes portadoras de implantes mamarios,⁽⁸⁾ aunque se desconoce la incidencia real. Uno de los principales problemas a la hora de estimar el riesgo real de desarrollo de LACG-AIM es la ausencia de registros de implantes a nivel mundial.⁽⁹⁾ El número real de pacientes portadoras de implantes mamarios no se conoce con exactitud, por lo que la valoración de la

incidencia mundial real de la enfermedad es compleja. A pesar de la creación en los últimos años de bases de datos como PROFILE (*Patient Registry and Outcomes For breast Implants anaplastic large cell Lymphoma etiology and Epidemiology*) y la concienciación de los especialistas para el diagnóstico y la notificación de la enfermedad, la información recabada es en muchos casos insuficiente e inexacta.

No obstante, lo que sí se ha comprobado hasta la fecha según un informe emitido por la FDA en julio de 2019⁽¹⁰⁾ que recoge datos mundiales sobre el comportamiento de este tipo de linfoma, es que el número global de muertes asciende a 33 personas y la enfermedad se asocia mayoritariamente al uso de implantes texturizados de la marca Allergan® (incluyendo McGhan® e Inamed®) tanto en pacientes portadoras de implantes por motivos estéticos como reconstructivos.

El presente trabajo tiene como objetivo realizar una revisión sistemática y analítica de los casos publicados, así como sintetizar el conocimiento actual sobre esta entidad. Se trata, hasta donde podemos conocer, de la primera revisión sistemática sobre este tema publicada en español, y con ella pretendemos acercar el conocimiento sobre este tipo de linfoma al mayor número posible de profesionales implicados en su diagnóstico y tratamiento.

Material y método

Realizamos una revisión sistemática de acuerdo con la declaración PRISMA⁽¹¹⁾ (*Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta-Analysis*). La búsqueda bibliográfica se llevó a cabo en las bases de datos PubMed, ScienceDirect y SciELO con el fin de identificar todos los casos de Linfoma Anaplásico de Células Grandes Asociado a Implantes Mamarios publicados hasta la fecha (octubre de 2019).

En PubMed, realizamos la búsqueda usando las siguientes palabras clave: BIA-ALCL [Title/Abstract], implant associated anaplastic large cell lymphoma [Title/Abstract], “Breast implants” [Title] AND “lymphoma” [Title], (“breast implants”[MeSH Terms] OR (“breast” [All Fields] AND “implants”[All Fields])) OR “breast implants”[All Fields] AND (“lymphoma”[MeSH Terms] OR “lymphoma”[All Fields]).

En ScienceDirect hicimos una búsqueda avanzada (Title, abstract, keywords) usando los siguientes términos: BIA-ALCL, implant associated anaplastic large cell lymphoma, breast implants AND lymphoma, implants AND lymphoma.

En SciELO llevamos a cabo una búsqueda avanzada (español e inglés, todos los índices) incluyendo las siguientes palabras clave: linfoma anaplásico de células

gigantes asociado implantes, LACG, implantes mamarios Y linfoma, implantes Y linfoma.

Completamos la búsqueda en Google Scholar con la finalidad de acceder al colectivo de documentos conocidos como “literatura gris”. Realizamos una búsqueda avanzada (*allintitle*) en español e inglés incluyendo los términos: breast implant associated anaplastic large cell lymphoma, “breast implants” AND “lymphoma”, “implants” AND “lymphoma, BIA-ALCL.

Seleccionamos todos los artículos originales, notificaciones de casos, revisiones o guías clínicas publicadas sin límite temporal. Incluimos artículos escritos en inglés y en español. Descartamos los trabajos escritos en otro idioma, así como cartas al editor, actas de congresos, libros de resúmenes o comentarios, excepto aquellos casos obtenidos por referencias indirectas y que dotaban de valor y contenido a la descripción de lo acontecido.

Tras analizar criterios de inclusión/exclusión escogimos 131 referencias de Google Scholar, 181 de PubMed, 5 de SciELO y 22 de ScienceDirect. Tras fusionar y eliminar las referencias duplicadas, evaluamos finalmente un total de 233 artículos, entre los que se incluyeron 94 notificaciones de casos (122 pacientes) (Fig. 1).

Conviene aclarar que en 2015⁽⁶⁾ se publicó una revisión sistemática donde se incluyeron 173 casos de LACG. Sin embargo, de la literatura publicada se recogieron 79 casos, mientras que los 94 casos restantes fueron datos cedidos de diferentes países que no estaban publicados. De esta manera se justifica que en nuestra revisión el número de casos contemplado sea de 122, ya que todos fueron obtenidos de casos publicados en la literatura hasta la fecha.

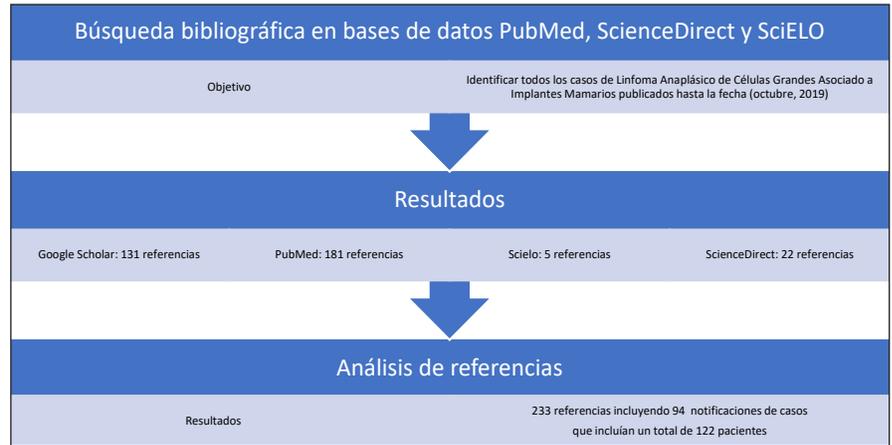


Figura 1. Diagrama de flujo de selección de artículos

que en 94 casos (77%) no se registró este dato. Los casos provenían de los siguientes países: EE.UU. 48 (39%), Reino Unido 11 (9%), España 11 (9%), Italia 10 (8.5%), Australia 9 (7%), Nueva Zelanda 7 (6%), Israel 5 (4%), Bélgica 3, Brasil 3, Polonia 2, Alemania 2, Canadá 2, Irán 2, Suiza 1, República Checa 1, Grecia 1, Francia 1, Holanda 1, México 1 y Dinamarca 1. (Tablas I y II).

El motivo para el implante fue cosmético en 64 casos (52%), reconstructivo en 47 (38%), confirmación de género en 4 (3%) y desconocido en 7 (6%). Encontramos 1 caso mixto, en el cual la paciente fue portadora de prótesis por motivos estéticos y posteriormente presentó cáncer de mama que se reconstruyó con prótesis. El plano quirúrgico utilizado para la colocación del implante mamario fue: submuscular en 37 casos (30%), subglandular en 14 (11%), subfascial en 1 (1%) y desconocido en

Tabla I. Casos publicados por país

PAÍS	Nº CASOS
Estados Unidos	48
Gran Bretaña	11
España	11
Italia	10
Australia	9
Nueva Zelanda	7
Israel	5
Bélgica	3
Brasil	3
Irán	2
Alemania	2
Polonia	2
Canadá	2
República Checa	1
Holanda	1
Suiza	1
Dinamarca	1
Grecia	1
Francia	1
México	1

Resultados

Tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión, el número total de casos descritos en la bibliografía analizada fue de 122. Durante la revisión de los casos constatamos el registro errático de los datos, sin sistematización ni criterios unificados. Debido a esta limitación, registramos los datos según su disponibilidad. Del total, 118 (97%) fueron mujeres y 4 (3%) hombres de nacimiento. La edad media fue de 51.89 años (entre 24 y 87 años). El tiempo medio hasta la presentación de la enfermedad fue de 10.2 años (entre 2 y 40 años). Encontramos 23 casos (19%) descritos como blancos, caucásicos o europeos; 4 (3%) latinos o mestizos; 1 caso afroamericano; mientras

Tabla II. Datos demográficos del grupo de estudio

	Nº PACIENTES	%
EDAD		
20 – 29 años	1	0.81
30 – 39 años	18	14.75
40 – 49 años	35	28.68
50 – 59 años	37	30.33
60- 69 años	16	13.11
70 – 79 años	10	8.20
80 – 89 años	1	0.81
Desconocido	4	3.28
RAZA		
Caucásica	23	18.85
Hispana / Mestiza	4	3.28
Africana	1	0.81
Desconocida	94	77.05
SEXO AL NACIMIENTO		
Mujer	118	96.72
Hombre	4	3.28

70 (57%). La mama afectada fue la izquierda en 56 casos (46%), la derecha en 52 (43%), bilateral en 3 (2,5%) y desconocida en 11 casos (9%).

Respecto a los antecedentes personales, 47 pacientes (38.53%) habían padecido cáncer de mama (2 de ellas portadoras de la mutación BRCA), 4 pacientes (3.29%) se habían sometido a tratamiento de reasignación de género, 19 pacientes (15.57%) poseían antecedentes médico-quirúrgicos sin interés para el presente estudio, 5 pacientes (4.1%) habían sufrido algún cáncer distinto del de mama (encontramos 2 casos de síndrome de Li Fraumeni), y en 47 casos (38.53%) no fue descrito ningún antecedente.

Síntomas y forma de presentación

El aumento de tamaño mamario, referido en ocasiones también como “inflamación”, fue la forma de presentación más frecuente, estando descrita en 102 pacientes (83.61%). La palpación de una masa, de forma aislada o acompañada de otros síntomas, tuvo lugar en 19 pacientes (15.57%). Destacan asimismo la detección de adenopatías axilares sospechosas presentes en el momento del diagnóstico (13 pacientes; 10.66%) y la presencia de síntomas B (6 pacientes; 4.92%). En 5 casos (4.1%) las pacientes permanecieron asintomáticas, siendo la detección del LACG un hallazgo casual. Los autores no describieron la forma de presentación en 4 casos (3.29%).

El aumento de tamaño mamario se produjo en 99 casos (81.15%) por la presencia de seroma periprotésico. En 22 casos (18.03%) no se demostró seroma y en 1 caso (0.82%) no se aportó información al respecto (Tabla III).

Tabla III. Síntomas de presentación en LACG-AIM

Síntomas	Número de casos	Porcentaje
Aumento tamaño mama	102	83.61%
Masa o nódulo mamario	19	15.27%
Masa o adenopatía axilar	13	10.66%
Síntomas B	6	4.29 %
Asintomática	5	4.1%
Absceso	1	<1%
Galactorrea	1	<1%

*Algunas pacientes presentaron más de un síntoma de inicio

Pruebas complementarias

La ecografía mamaria fue la prueba elegida en la mayoría de los casos ante la sospecha diagnóstica de LACG-AIM. Se realizó de forma aislada en 23 casos (18.85%), complementada con mamografía en 20 casos (16.39%), con RMN en 24 casos (19.67%), con mamografía y RMN en 9 casos (7.38%) y con mamografía y TC en 4 casos (3.29%). La mamografía de forma aislada se realizó en 3 casos (2.46%), RMN en 4 casos (83.29%) y TC en 5 casos (4.1%). En 2 casos se realizaron de forma conjunta TC y RMN (1.64%). No se realizaron pruebas de imagen en 8 casos (6.56%) y en 20 casos (16.39%) los autores no aportaron información.

Diagnóstico histológico

Para el diagnóstico de confirmación se realizó en 64 casos (52.46%) citología del seroma periprotésico mediante punción, seguida de biopsia quirúrgica de la cápsula periprotésica. En 8 casos se realizó únicamente citología del seroma (6.56%). La biopsia de una masa o de la cápsula periprotésica se realizó de forma aislada en 45 casos (36.86%), llevándose a cabo en 30 casos (24.59%) en el quirófano. En 5 casos (4.1%) no se proporcionó información acerca del método de obtención de la muestra para confirmación histológica.

El diagnóstico anatomopatológico de LACG-AIM se obtuvo con anterioridad al tratamiento quirúrgico del mismo en 69 casos (56.56%), siendo posterior en 50 casos (40.98%) tras analizar muestras obtenidas durante la retirada del implante y la capsulectomía. En 3 casos (2.36%) los autores no precisaron dicha información.

En 120 casos (98.36%) se confirmó el diagnóstico de LACG-AIM, estando en 12 casos (9.84%) presente únicamente en el seroma periprotésico, sin invasión capsular. En 2 casos (1.64%) no se pudo confirmar el LACG-AIM de entrada: 1 caso con dudas diagnósticas entre LACG-AIM y LACG-cutáneo y 1 caso con citología prequirúrgica positiva para LACG, pero con posterior negatividad en el análisis del seroma y la cápsula obtenidas durante el acto quirúrgico (Tabla IV).

Tabla IV. Pruebas histológicas realizadas

Pruebas	Número de casos	Porcentaje
Citología seroma periprotésico (preoperatoria) + biopsia cápsula (postoperatoria)	64	52.46%
Biopsia masa/adenopatía/cápsula (preoperatoria)	15	12.30%
Biopsia masa/adenopatía/cápsula (postoperatoria)	30	24.6%
Citología seroma periprotésico (pre o postoperatoria)	8	6.56%

*En 5 casos no se especificó el método de obtención de la muestra para estudio

Marcadores inmunohistoquímicos e histología

La descripción de los marcadores fue variada. En 20 casos (16.4%) no especifican qué tipo de marcadores se estudiaron y se limitan a describir el diagnóstico como positivo para LACG-AIM. En 21 casos (17.2%) los únicos marcadores descritos para hacer el diagnóstico fueron CD30+, ALK-. Mientras que en 81 casos de los 122 (65.6%) incluyen una amplia y detallada descripción de los marcadores estudiados para llegar al diagnóstico definitivo. Entre ellos cabe destacar: CD30, CD2, CD3, CD4, CD8, EBER, TIA1, CD5, CD7, CD10, CD20, CD45, BCL-6, CD138, CD43, CD45RO, CE79A, PAX, CD56, CD34, CD68, CD163, CD15, CD45, *Epithelial membrane protein* (EMA), *keratin* (AE1/AE3), S100, CD68, HMB45, CD79a, CD138, kappa, lambda, GRANZIMA, PAX5, EBV HHV8, CKAE1/AE3, CD34, BCL-2, Ki-67, CK7, CK19, CK20, E-cadherin, Her2, ER.

Por lo que respecta a las características de las células en los estudios histológicos son similares a las del linfoma anaplásico de células grandes sistémico, en su localización nodal o extranodal.⁽¹²⁾ Las células son grandes, con morfología pleomórfica y anaplásica y abundante citoplasma eosinófilo. Los núcleos son grandes, ovals o multilobulados, con cromatina densa y normalmente presentan nucléolos prominentes con imágenes de mitosis frecuentes. Las células con núcleo en forma de riñón se encontraron en el 70% de los casos.⁽¹³⁾

Prótesis mamarias

Con respecto al material protésico, de 122 casos se sabe que 27 pacientes (22.13%) fueron portadoras de más de un dispositivo debido a múltiples recambios, mientras que las 95 restantes (77.8%) sólo llevaron uno. El material contenido en las prótesis no se especifica en 16 casos

(13.1%), en 74 casos (60.7%) fue silicona y en 29 casos (23.8%) suero salino. En 3 casos (2.5%) se sabe que se utilizaron implantes tanto de suero como de silicona.

Con respecto a la cubierta protésica, en 55 casos (45%) se desconoce este dato, mientras que en 67 pacientes (55%) se utilizaron prótesis texturizadas. En nuestra revisión, 2 pacientes fueron portadoras de prótesis lisas, sin embargo pertenecen al grupo de pacientes que utilizaron más de un dispositivo protésico, uno de ellos con cubierta texturizada y otro con cubierta de espuma de poliuretano, antes del diagnóstico de la enfermedad. En ninguno de los casos se especifica qué tipo de método de texturización presentaba la cubierta protésica. De los 122 casos, 9 (7.4%) dispositivos estaban recubiertos de espuma de poliuretano.

Con respecto al fabricante, es un dato que se detalla con más frecuencia. En 57 casos (46.7%) se desconoce por completo el tipo o tipos de implantes que utilizaron previamente al diagnóstico de la enfermedad. En las pacientes que fueron portadoras de un dispositivo protésico o fueron portadoras de varios dispositivos, pero en todos los recambios se utilizaron prótesis del mismo fabricante destacamos: 6 casos de prótesis de cubierta de poliuretano (PU), 4 de ellos de la marca Silimed® y 2 sin especificar; 47 casos fueron portadoras de prótesis del fabricante Allergan® en todas sus presentaciones (Mc Ghan, Inamed, Biocell, Natrelle), 3 casos de la marca Nagor®, 1 caso de marca Eurosilicone® y 1 caso de prótesis marca PIP®. En las pacientes que utilizaron diferentes implantes y en las que se especificó el tipo de dispositivo que llevaron, destacamos: 4 casos del fabricante Allergan®, 3 casos del fabricante Mentor®, 2 casos de Silimed®, 1 caso de Polytech®, 1 caso de Nagor® y 1 caso de Rofil® (Tabla V).

Tabla V. Relación de fabricantes, número de casos descritos y método de texturización de los implantes

Fabricante	Número de casos descritos	Método de texturización
ALLERGAN-INAMED-Mc GHAN	51	Elución de sal
SILIMED (PU)	6	Espuma de poliuretano
NAGOR	4	Desconocido
MENTOR	3	Técnica de estampado
POLYTECH (PU)	1	Espuma de poliuretano
OTRAS (ROFIL-PIP-EUROSILICONE)	3	
Desconocido	57	

*El número total es mayor de 122 casos porque se han incluido todas las prótesis identificadas por fabricante.

Estudios genéticos y mutaciones

En nuestra revisión, en ninguno de los 122 casos diagnosticados se realizaron estudios genéticos. Destaca la presencia de 2 pacientes con síndrome de Li-Fraumeni, asociado a mutaciones germinales en el gen TP53, que presentaron LACG-AIM en el contexto de uso de implantes por cirugía reconstructiva tras cáncer de mama.

Tratamiento

En este sentido observamos que en 57 casos (47%) se desconoce el estadio de la enfermedad. Por otra parte, en 28 casos (23%) se desconoce el tratamiento médico, mientras que en 12 casos (10%) se desconoce el tratamiento quirúrgico. En los casos en los que se conocen los detalles, la descripción del tratamiento realizado se describe de forma variable, sin criterios homogéneos. Finalmente, la reconstrucción posterior al tratamiento fue desconocida en 102 casos (84%).

Para relacionar los tratamientos con los estadios de la enfermedad, realizamos una división según los datos descritos. Los estadios de la enfermedad fueron descritos como enfermedad local (afectación local, o Ann Arbor I) en 43 casos (35%). En cuanto a enfermedad con afectación a distancia (definida como afectación ganglionar, metástasis a distancia o Ann Arbor >I) se notificaron 22 casos (18%). Es importante mencionar que este parámetro fue desconocido en 57 casos (47%), por lo que la interpretación de estos datos es limitada. Haremos mención especial a los 22 casos de enfermedad avanzada documentada según los apartados de tratamiento médico y quirúrgico.

Con relación al tratamiento quirúrgico, se realizó retirada del implante y capsulectomía en 99 casos (81%), de los cuales en 13 se asociaron a otros tratamientos, como veremos más adelante. El tratamiento quirúrgico fue desconocido en 12 casos (10%). Se realizó retirada del implante sin capsulectomía en 7 casos (6%). No se realizó tratamiento quirúrgico en 1 caso. Se realizaron 5 (4%) linfadenectomías en total (asociadas a mastectomía en 3 casos, con retirada del implante en 1 caso y con retirada del implante y capsulectomía en 1 caso). En total se hicieron tumorectomías en 8 casos (7%) (tumorectomía aislada en 2 casos, asociada a retirada del implante y capsulectomía en 5 casos y a retirada del implante en 3 casos). En 2 casos se realizó exéresis de ganglio afecto asociada a retirada del implante y capsulectomía. Se realizaron 5 (4%) mastectomías (asociadas a retirada del implante y capsulectomía en 2 casos y a linfadenectomía en los otros 3 casos comentados previamente). Por otra parte, se describieron 2 casos de mastectomía parcial, en ambos asociada a retirada del implante y capsulectomía. Existió 1 caso de exéresis de piel eritematosa circundan-

te a la mama, completando el tratamiento con retirada del implante y capsulectomía.

Dentro del grupo de los 22 casos de enfermedad avanzada documentada, obtuvimos los siguientes resultados en cuanto a tratamiento quirúrgico: retirada del implante y capsulectomía en 16 casos (asociada a tumorectomía en 2 casos, a exéresis de ganglio axilar en 2 casos y a mastectomía y linfadenectomía en otros 2 casos). Se realizó retirada del implante sin capsulectomía en 5 casos (4 de forma aislada y 1 caso asociada a tumorectomía). En 1 caso no se realizó tratamiento quirúrgico.

El tratamiento no quirúrgico de los casos revisados en este estudio fue variable. En 40 casos (33%) no se administró tratamiento, mientras que se desconoce este parámetro en 28 casos (23%). El tratamiento médico predominante fue la asociación de quimioterapia (QT) que contiene ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona (CHOP), administrada de manera aislada en 21 casos (17%). Este tratamiento fue asociado a radioterapia (RT) en otros 13 casos (11%) y a brentuximab en 2 casos. Por su parte, la radioterapia fue administrada de manera aislada en 6 casos (5%). Al margen de los casos asociados a CHOP, se administró brentuximab vedotin en 2 casos y en 1 caso se asoció brentuximab y RT. En 6 casos solo se describió la administración de QT de manera genérica (en 2 casos asociada a RT). En 3 casos se empleó trasplante de células madre hematopoyéticas. Se utilizaron otros medicamentos de forma puntual, incluyendo: etopósido, doxorubicina, bortezomib, citoxano, metotrexato, y las asociaciones CHOEP, CEOP, HSCT, V-EPOCH, R-CHOP. A continuación, detallamos de forma específica los casos de enfermedad avanzada.

En cuanto al tratamiento médico, obtuvimos los siguientes resultados en los 22 casos de enfermedad avanzada, siendo variable entre ellos: se empleó CHOP de forma aislada en 5 casos. El tratamiento CHOP se asoció con RT en 1 caso y con etopósido en 1 caso. Existió 1 caso con empleo de CHOP en el cual se añadió posteriormente citarabina, metilprednisolona, etopósido y cisplatino, sin respuesta. La paciente alcanzó la remisión completa con el uso de brentuximab vedotin y se programó un trasplante de células madre hematopoyéticas. En 1 caso se utilizó únicamente brentuximab vedotin. Se describió 1 caso de ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona (CHP) con RT y 2 casos de CHP con brentuximab vedotin. Existió 1 caso de uso de CHOEP y CEOP, 1 caso de R-CHOP asociado a RT, 1 caso de CHOP asociado a metotrexato y autotrasplante de médula ósea. En 2 casos se utilizó neoadyuvancia: 1 con CHOP y posteriormente con cisplatino y gemcitabina; pero estos últimos no fueron efectivos en la masa. En 1 caso se utilizó CHOEP y HSCT. En 1 caso se utilizó citoxano, adriamicina, vin-

cristina, etopósido, prednisona y RT. En 1 caso se aplicó RT y brentuximab. En 1 caso se empleó V-EPOCH, bortezomib, QT profiláctica intracraneal, metotrexate y RT. En 1 caso el tratamiento médico consistió en ciclofosfamida, hidroxidaunorubicina oncovin y prednisona.

Con relación a la reconstrucción, existen pocos datos, puesto que este aspecto es desconocido en 102 casos (84%). Se especifica que no se realizó una reconstrucción en 6 casos (5%). Los casos reconstruidos documentados fueron 14 (11%). Dentro de estos 14 casos reconstruidos, la información está pobremente recogida: 5 reconstrucciones inmediatas, 8 reconstrucciones diferidas realizadas en el primer año y 1 reconstrucción diferida a los 2 años. Dentro de los 5 casos de reconstrucción inmediata, en 3 casos no se conocen más detalles del tipo de reconstrucción, mientras que en los otros 2 casos se especifica que la reconstrucción fue con prótesis lisa. En cuanto a las reconstrucciones diferidas, se realizaron 8 en el primer año: 2 casos con DIEP y 1 caso con transferencia de grasa autóloga. En los restantes 5 casos, en 2 casos se usó prótesis (1 con prótesis lisa y el otro desconocido) y 3 casos sin detalles adicionales. Finalmente, se describió 1 caso de reconstrucción con prótesis a los 2 años, sin ofrecer más información.

En nuestra revisión, 95 de las 122 pacientes (77.8%) se encontraban en remisión en el momento de publicación de los distintos artículos; 5 pacientes sufrieron recidiva de la enfermedad y se produjeron 5 fallecimientos (4%), ambos asociados a enfermedad avanzada en el momento del diagnóstico.

Discusión

En los últimos años, el foco y atención que ha recibido el LACG-AIM ha ido en aumento, por lo que está claro que el interés por conocer más acerca de esta patología está en auge. Sin embargo, a pesar de que se han propuesto diversas teorías, sigue sin esclarecerse por completo la patogenia de este tipo de linfoma.

La estimulación crónica del sistema inmune debida a la presencia del implante en sí mismo o a la presencia de una alta carga de bacterias gram negativas, son las dos teorías que se barajan con mayor frecuencia en las publicaciones revisadas.^(14,15) Las reacciones alérgicas a las prótesis mamarias (activación de IL-13) también se han propuesto como posible etiología,⁽¹⁶⁾ así como la predisposición genética.

En la actualidad sabemos que el tipo de texturización del implante puede influir en la aparición de esta entidad. La patogenia asociada a la presencia de implantes texturizados puede afectar no sólo a la elección del tipo de implante, sino también al método de reconstrucción

mamaria o incluso puede determinar la opción voluntaria de una paciente a someterse a un procedimiento estético de sus mamas utilizando implantes mamarios.

A pesar de que los fabricantes de prótesis tienen la obligación de caracterizar el tipo de texturización de acuerdo con la normativa ISO 14607:2018-Anexo H,⁽¹⁷⁾ habitualmente la manera de describir el texturizado suele ser aquella que les permite distinguirse dentro del mercado, por lo que sigue existiendo mucha confusión alrededor de los términos empleados.⁽¹⁸⁾ A esto hay que sumar la confusión que se crea con los implantes de PU, que en muchas ocasiones se confunden en la literatura con implantes macrotextrizados.⁽¹⁹⁾

En diciembre de 2018 no se renueva el marcado CE para los implantes mamarios de Biocell® y Microcell® (del fabricante Allergan®),⁽²⁰⁾ lo que supone su no comercialización en toda Europa y en otros países que se acogen a esta normativa. En abril de 2019 la Agencia Francesa de Seguridad en Productos Sanitarios (ANSM- *Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé*) prohibió todos los implantes macrotextrizados y de PU, lo cual afectó a fabricantes como Sebbin®, Polytech®, Nagor®, Eurosilicone®, Arion® y Allergan®.⁽²¹⁾ Sin embargo, la FDA emitió una carta en mayo de 2019 tras una reunión de asesoramiento que concluía diciendo que, según los datos disponibles, ningún dispositivo cumplía a su entender con el estándar de prohibición.

En julio de 2019, la base de datos actualizada de la FDA informó de 573 casos de LACG-AIM, con 116 casos nuevos y 24 nuevas muertes en todo el mundo. En este momento la FDA retiró los implantes de Biocell® en EE.UU, a lo que la empresa Allergan® respondió llevando a cabo una retirada mundial de este producto.⁽²²⁾ En el ámbito Ibero-latinoamericano, cabe señalar que por lo tanto Biocell® ha desaparecido del mercado y solamente España y Portugal están afectadas por la retirada del marcado CE de Microcell®. El resto de las marcas y fabricantes no están afectadas en este entorno hoy en día.

Una de las limitaciones principales de esta revisión es la ausencia de uniformidad en los datos recogidos dentro del total de los artículos analizados. Existen importantes variaciones en la información proporcionada sobre cada uno de los casos y en muchos de ellos se omiten aspectos importantes, como el tipo de prótesis empleado, su texturización y marca comercial, la presencia de infección subclínica o *biofilm*, o la realización o no de reconstrucción postoperatoria. Es por ello por lo que se deben tomar con cautela algunas de las conclusiones derivadas de esta revisión dada la elevada proporción de artículos con ausencia de información relativa a las categorías mencionadas.

Respecto a la sintomatología, la forma de presentación característica del LACG-AIM consiste en la aparición de un seroma tardío en una paciente portadora de prótesis mamarias. El tiempo medio transcurrido desde la implantación de las prótesis es de 9 años.⁽⁷⁾ Según Quesada, un seroma se considera tardío cuando ha transcurrido más de 1 año desde la colocación del implante. Un seroma que se presenta antes del año estará asociado con mayor probabilidad a hematoma, infección o secuelas de la intervención quirúrgica.

Otras formas de presentación frecuentes son la detección de una masa palpable (8-24% de los casos), la presencia de adenopatías axilares patológicas (4-12%) o síntomas cutáneos (5%).⁽⁷⁾

En nuestra revisión, la forma de presentación más frecuente fue el aumento de tamaño mamario causado por el seroma tardío. La frecuencia de masas palpables o adenopatías fue también similar a la presentada por Clemens (15.57% y 10.66%, respectivamente),⁽⁷⁾ mientras que el debut con síntomas cutáneos de forma exclusiva fue inferior (<1%).

En cuanto al diagnóstico, ante cualquier caso sospechoso se recomienda la realización de una ecografía que permita la detección de líquido periprotésico, masas mamarias o nódulos axilares, mamarios internos o supraclaviculares.⁽⁷⁾ En aquellos casos con sospecha clínica pero ecografía negativa, se recomienda la realización de RMN. En el presente estudio encontramos utilización de ecografía hasta en 80 casos (65.57%), bien fuera de forma aislada o acompañada de otras pruebas de imagen, principalmente mamografía y RMN. No hemos analizado datos correspondientes al estudio de extensión mediante TC o PET/TC por no ser este el objetivo principal de la revisión y existir irregularidad en la recogida de estos datos.

Observamos un cambio de paradigma en la protocolización de las pruebas diagnósticas a partir del 2016, año clave para el conocimiento del LACG-AIM. Mientras que antes de este año se utilizó la ecografía en un 45% de los casos estudiados (30/55 casos), a partir de entonces el porcentaje asciende hasta el 68.66% (46/67 casos).

El diagnóstico anatomopatológico debe realizarse mediante estudio citológico del seroma y biopsia de la cápsula periprotésica. Ante la sospecha de LACG-AIM y presencia de seroma, este debe ser enviado en cantidad suficiente para análisis de citología, citometría de flujo e inmunohistoquímica para marcadores específicos. En caso de masas, se recomienda realizar biopsia.⁽⁷⁾

En nuestra revisión, encontramos 64 casos (52.46%) en los que se llevó a cabo el estudio citológico del líquido obtenido por punción, seguido de la confirmación histológica mediante biopsia de la cápsula periprotésica

(pieza de resección). No observamos diferencias entre la utilización de ambas técnicas antes (52.73%, 29/55 casos) o después (52.23%, 35/67 casos) de 2016. Destacan asimismo los 45 casos en los que no se realizó estudio citológico previo del seroma, diagnosticándose el LACG-AIM por estudio de la cápsula, de una masa o de una adenopatía.

Las pruebas diagnósticas permitieron el diagnóstico de LACG-AIM de forma previa al tratamiento quirúrgico en 69 casos. El porcentaje de diagnóstico previo mejoró a partir de 2016, pasando del 49.09% al 62.69% (27/55 casos antes de 2016, 42/67 casos después de 2016).

En función de los resultados obtenidos en nuestra revisión podemos apreciar una mejora en el proceso de diagnóstico a medida que aumenta el conocimiento sobre el LACG-AIM con la adopción de protocolos de actuación como los publicados en las Guías de Consenso de la NCCN.⁽⁷⁾

En relación con los datos recogidos sobre el tipo de implante y en línea con lo comentado al comienzo de la discusión, es remarcable que en todos los casos descritos de linfoma en los que el dato estaba disponible, la paciente había sido portadora de una prótesis texturizada. Hasta la fecha no se conocen casos asociados a pacientes que únicamente han sido portadoras de implantes con cobertura lisa.⁽⁷⁾ La FDA, en marzo de 2018, notificó 30 casos de LACG-AIM en prótesis lisas: sin embargo, los datos recogidos en las historias clínicas demostraron ser insuficientes y actualmente esta asociación no puede establecerse con seguridad.⁽²³⁾

En ninguno de los casos se especifica que método de texturización presentaba la cubierta protésica, dato muy relevante ya que la asociación se establece con implantes macrotextrizados o con el método de texturización propio del implante. Por otro lado, y en consonancia con la retirada de ciertos implantes mamarios, en nuestra revisión de casos se establece una mayor asociación con prótesis del fabricante Allergan®.

En cuanto al tratamiento quirúrgico observamos una mejor comunicación de los datos, donde solamente desconocemos la intervención en 12 casos (10%). El tratamiento más frecuente fue la retirada del implante y capsulectomía, realizada en 99 casos (81%) según lo recomendado en las pautas actuales. Se realizó retirada del implante sin especificar la capsulectomía en 7 casos (6%). En referencia al conocimiento de la enfermedad, podemos marcar el año 2016 como el comienzo de un conocimiento más profundo del LACG-AIM, por lo que haremos mención especial al tratamiento realizado en los casos previos a esta fecha. Es interesante mencionar el caso de Jarjis y col., publicado antes de 2016, en el que se realiza retirada del implante sin capsulectomía.

La paciente sufre recidiva a los 4 años, fecha en la que finalmente se realiza capsulectomía. En el caso de Zimmerman, también publicado antes de 2016, no se realiza retirada del implante y capsulectomía al momento de diagnóstico, presentando la paciente una recidiva posteriormente. De manera similar, en este caso se realiza finalmente retirada del implante y capsulectomía. En un caso descrito por Gaudet en 2002, una mujer de 59 años presentó enfermedad avanzada y fue tratada con quimioterapia, sin detallar tratamiento quirúrgico. En este caso la enfermedad recidivó al año. Observamos otros casos publicados antes de 2016 en los que no se realiza retirada del implante y capsulectomía, como son los de Ravi-Kumar y Wu (en el segundo caso, el motivo fue la pérdida de seguimiento de la paciente). Sin embargo, en los casos presentados por Letorneau, Chacko y Alcalá, publicados después de 2016, no se realiza retirada del implante y capsulectomía, presentando recidiva en el caso de Letorneau y en el de Chacko.

El tratamiento mayoritariamente implementado para el LACG-AIM es la retirada del implante y capsulectomía. Se puede reafirmar la necesidad de este tipo de intervención observando los casos de recidiva cuando este tratamiento no fue aplicado.

En esta revisión, la información relativa a las alteraciones genéticas asociadas a LACG-AIM es limitada por no decir prácticamente nula. La mayoría de los estudios referentes a este tema destacan la presencia de mutaciones en la vía de señalización JAK1/STAT3, resultando en la activación de esta.⁽²⁴⁾ También se han detectado mutaciones deletéreas en SOCS1 (*Suppressor Of Cytokine Signaling 1*), regulador de la vía JAK/STAT. Otras aberraciones genéticas confirmadas incluyen la activación de los oncogenes JunB y SATB1 y anomalías de TP53. Probablemente la falta de este dato en las diferentes publicaciones de los trabajos revisados se debe al desconocimiento en lo referente a esta asociación y seguramente más adelante se publiquen más trabajos donde se detalle este aspecto.

Adicionalmente, resulta al menos paradójica la escasa comunicación publicada de casos desde el ámbito Ibero-latinoamericano y de publicaciones al respecto en español.^(8,25-28) Y ello es especialmente llamativo, si se tiene en cuenta que es precisamente en el ámbito Ibero-latinoamericano, según estadísticas de ISAPS⁽²⁹⁾ (*International Society of Aesthetic Plastic Surgery*) el entorno en el que se realiza mayor número de cirugías con implantes mamarios. Por ello, es precisamente desde nuestro ámbito profesional, científico y académico, desde el ámbito de la Cirugía Plástica, Reparadora y Estética Ibero-latinoamericana, desde donde se debe incentivar la publicación del tema de esta revisión sistemática en concreto y de

cualquier aspecto relacionado con nuestro ejercicio profesional en general.

Finalmente, toda la problemática en torno a esta enfermedad refleja la importancia de la vigilancia sistemática de los implantes mamarios, incluyendo eventos referentes a implante y retirada, rotura protésica o desarrollo de LACG-IAM. Para ello, es imprescindible el desarrollo de registros a nivel nacional e internacional. Los registros son herramientas que ayudan a unificar la recolección de datos, permitiendo una mejor comprensión de la enfermedad. PROFILE es el primer registro de pacientes con LACG-AIM a nivel internacional. La información recolectada de forma continua y regulada permite un mayor conocimiento sobre el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad y el riesgo/beneficio del empleo de prótesis, y es un instrumento clave a la hora de determinar los factores que influyen en la etiología del LACG-AIM. Reino Unido, Francia, Alemania, Holanda, Estados Unidos o Australia llevan años utilizando sus registros nacionales de implantes mamarios. Desde 2018, el Registro Español de Implantes Mamarios permite a los profesionales de este país notificar a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) cualquier incidente relacionado con el empleo de un implante mamario. La motivación y utilización activa de estas herramientas es primordial para conseguir una información unificada, completa y veraz que permita, en resumen, la seguridad de las pacientes.⁽³⁰⁾

En el año 2006, la FDA recomendó a los diferentes fabricantes de prótesis la entrega de una tarjeta identificativa del producto a las pacientes tras la cirugía donde se incluyese información sobre el estilo, el tamaño y el número de serie del dispositivo. Actualmente, la agencia pide a los fabricantes mayor transparencia e información y recomienda incluir más cantidad de datos en dicha tarjeta como por ejemplo: el identificador único del producto, un recuadro con advertencias y un etiquetado específico del implante para que las pacientes pueden acceder fácilmente a cualquier información actualizada en el sitio web del fabricante.

En resumen, una vez más se echa en falta una homogeneidad de posicionamiento entre las agencias reguladoras de los distintos países implicados, las cuales adoptan posturas en ocasiones contrapuestas sin una justificación evidente. También resultaría deseable una actitud más proactiva por parte de profesionales, autoridades y, por supuesto, de los fabricantes. Resulta ciertamente sorprendente que de forma recurrente surjan problemáticas relacionadas con los implantes mamarios en particular y con medicamentos y otros implantes en general que no muevan de forma más rápida y enérgica a la adopción de soluciones reguladoras eficaces.

Conclusiones

Desde la primera notificación de una serie de casos en mujeres con linfomas tipo T (anaplásicos de células grandes) asociados al hecho de ser portadoras de implantes mamarios hace 24 años, hasta la actualidad, se ha recorrido un sinuoso camino clínico, terapéutico y regulatorio que en modo alguno se puede considerar ejemplar.

La bibliografía hallada ha sido variada, con un predominio de notificación de casos y revisiones previas a la presente, con enfoques variados y conclusiones diversas. Más allá de los detalles diagnósticos, patogénicos o terapéuticos, la bibliografía consultada adolece de claridad y precisión en la definición de los posibles agentes etiológicos, destacando el hecho de que en un 46.7% de los casos no se cita al fabricante de la prótesis implicada. Y en ocasiones, aun citándose, no se proporciona información detallada sobre el tipo de texturización y el procedimiento de consecución de la misma. Toda esta falta de consistencia en la recogida de datos a lo largo de un periodo de más de 24 años refleja posiblemente el desconocimiento real que se ha tenido sobre esta patología.

Adicionalmente, también se detecta una cierta inconsistencia en la postura de las agencias reguladoras de los distintos países implicados, en ocasiones, manifiestamente opuesta entre unas y otras.

Entendemos por tanto oportuno concluir en la necesidad de una labor más proactiva en la vigilancia y adopción de medidas eficaces en escenarios como el descrito por parte de todos los actores implicados, en aras de una mayor transparencia y credibilidad.

Dirección del autor

Dra. Asia Torres Pérez
Servicio de Cirugía Plástica
Complejo Hospitalario Universitario de Albacete
C/Hermanos Falcó, 37
02006 Albacete, España
Correo electrónico: asiatorresperez@gmail.com

Bibliografía

1. **M. Duvic D, Moore A, Menter E, Vonderheid C.** Cutaneous T-cell lymphoma in association with silicone breast implants. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1995;32: 939-942.
2. **Keech JJ, Creech B.** Anaplastic T-cell lymphoma in proximity to a saline-filled breast implant. *Plast Reconstr Surg.* 1997; 100(2): 554-555.
3. **Brody G, Deapen D, et al.** T-cell Non Hodgkins Anaplastic Lymphoma Associated with one style of breast implants, San Antonio, Texas: American Society of Plastic Surgeons Annual Conference, March 20-23, 2010 Scientific Session IX: Breast B, Oral communication and Abstract 42

4. **Miranda RN, Medeiros LJ, Ferrufino-Schmidt MC, Keech JA, Brody GS, de Jong D, Dogan A, Clemens MW.** Pioneers of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma: History from Case Report to Global Recognition. *Plast. Reconstr. Surg.* 2019; 143: 7S-14S.
5. **Kim B, Roth C, Chung KC, Young VL, van Busum K, Schnyer C, et al.** Anaplastic large cell lymphoma and breast implants: a systematic review. *Plast Reconstr Surg.* 2011;127(6):2141-2150.
6. **Brody GS, Deapen D, Taylor CR, Pinter-Brown L, House-Lightner SR, Andersen JS, et al.** Anaplastic large cell lymphoma occurring in women with breast implants: analysis of 173 cases. *Plast Reconstr Surg.* 2015;135(3):695-705.
7. **Clemens MW, Jacobsen ED, Horwitz SM.** NCCN Consensus Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma (BIA-ALCL). *Aesthet. Surg. J.* 2019; 39:S3-S13.
8. **Sánchez CC, Chicote VC, Franjo MPD.** Limitaciones diagnósticas de las determinaciones inmunohistoquímicas preoperatorias en el Linfoma Anaplásico de Células Grandes Asociado a Implante Mamario (LACG-AIM). *Cir plást iberolatinoam.* 2019; 45(3):243-252.
9. **Ebner PJ, Liu A, Gould DJ, Patel KM.** Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma, a systematic review and in-depth evaluation of the current understanding. *J. Surg. Oncol.* 2019;120: 573-577.
10. <https://www.fda.gov/medical-devices/breast-implants/medical-device-reports-breast-implant-associated-anaplastic-large-cell-lymphoma>
11. **Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG.** PRISMA Group, Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009; 6, e1000097.
12. **Miranda RN, Aladily TN, Prince HN, Kanagal-Shamanna R, de Jong D, Fayad LE et al.** Breast implant-associated anaplastic large-cell lymphoma: long-term follow-up of 60 patients. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2014; 32: 114-120.
13. **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. Off. J. U. S. Can. Acad. Pathol. Inc.** 2019; 32: 166-188.
14. **Bizjak M, Selmi C, Praprotnik S, Bruck O, Perricone C, Ehrenfeld M, Shoenfeld Y.** Silicone implants and lymphoma: The role of inflammation. *J. Autoimmun.* 2015; 65: 64-73.
15. **Hu H, Jacombs A, Vickery K, Merten SL, Pennington DG, Deva AK.** Chronic biofilm infection in breast implants is associated with an increased T-cell lymphocytic infiltrate: implications for breast implant-associated lymphoma. *Plast. Reconstr. Surg.* 2015; 135: 319-329.
16. **Kadin ME, Morgan J, Xu H, Glicksman CA.** CD30+ T Cells in Late Seroma May Not Be Diagnostic of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma. *Aesthet. Surg. J.* 2017; 37:771-775.
17. **ISO 14607:2018. ISO,** (disponible en <http://www.iso.org/cms/render/live/en/sites/isoorg/contents/data/standard/06/39/63973.html>)
18. **Brown T, Harvie F, Stewart S.** A Different Perspective on Breast Implant Surface Texturization and Anaplastic Large Cell Lymphoma (ALCL). *Aesthet. Surg. J.* 2019; 39: 56-63.
19. **Hamdi M.** Association Between Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma (BIA-ALCL) Risk and Polyurethane Breast Implants: Clinical Evidence and European Perspective. *Aesthet. Surg. J.* 2019; 39:S49-S54.
20. **Le marquage CE des implants mammaires texturés de la marque Allergan (Microcell et Biocell) n'a pas été renouvelé par l'organisme notifié GMED - Point d'information - ANSM: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, (available at <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Le-marquage-CE-des-implants-mammaires-textures-de-la-marque-Allergan-Microcell-et-Biocell-n-a-pas-ete-renouvele-par-l-organisme-notifie-GMED-Point-d-information>).**

21. **ANSM.** L'ANSM décide, par mesure de précaution, de retirer du marché des implants mammaires macrotecturés et des implants mammaires à surface recouverte de polyuréthane - L'ANSM ne recommande pas d'explantation préventive pour les femmes porteuses de ces implant - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, (disponible en <https://ansm.sante.fr/S-informer/Communiqués-Communiqués-Points-presse/L-ANSM-decide-par-mesure-de-precaution-de-retirer-du-marche-des-implants-mammaires-macrotecturés-et-des-implants-mammaires-a-surface-recouverte-de-polyuréthane-L-ANSM-ne-recommande-pas-d-explantation-preventive-pour-les-femmes-porteuses-de-ces-implants-Communique>)
22. **FDA.** The FDA Requests Allergan Voluntarily Recall Natrelle BIOCELL Textured Breast Implants and Tissue Expanders from the Market to Protect Patients: FDA Safety Communication. Disponible en <https://www.fda.gov/medical-devices/safety-communications/fda-requests-allergan-voluntarily-recall-natrelle-biocell-textured-breast-implants-and-tissue>
23. **C. for D. and R.** Health, Questions and Answers about Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma (BIA-ALCL). *FDA* (2019) (available at <http://www.fda.gov/medical-devices/breast-implants/questions-and-answers-about-breast-implant-associated-anaplastic-large-cell-lymphoma-bia-alcl>).
24. **Oishi N, Miranda RN, Feldman AL.** Genetics of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma (BIA-ALCL). *Aesthet. Surg. J.* 2019; 39: S14-S20.
25. **Torres Rivero C, Ramos Gallardo G, Nambo Lucio MJ, Vaquero Perez MM.** Primer caso en México y América Latina de linfoma anaplásico de células gigantes en paciente con implantes mamarios. *Cir plást iberolatinoam.* 2016; 46(2):175-180.
26. **Fernández Sobrino I, Cordones Guerrero JJ, Benítez Dupin O, Cornejo Ladrero JI, Lobo Samper F.** Masa palpable como presentación atípica de linfoma anaplásico de células gigantes asociado a implantes mamarios. *Cir plást iberolatinoam.* 2017; 43(2):129-135.
27. **Umaña Ordóñez M, Recalde Losada CA, Rubio Verdú R, Solesio Pilarte F, Peiro Cabrera G, Lorda Barraguer E.** Linfoma anaplásico de células grandes asociado a implantes mamarios. Cuatro casos diagnosticados en la provincia de Alicante, España. *Cir plast iberolatinoam.* 2019; 45(3):225-234.
28. **Vera PJ, Moreno Villalba RA, Fernández Pascual CJ, Rego Hermida P.** Primer caso en la Región de Murcia (España) de linfoma anaplásico de células grandes asociado a implantes mamarios. *Cir plast iberolatinoam.* 2019; 45(3):235-242.
29. **ISAPS.** El último estudio internacional muestra un incremento global en cirugía estética. (2018) Disponible en https://www.isaps.org/wp-content/uploads/2018/11/2017-Global-Survey-Press-Release_SP.pdf
30. **Montón-Echeverría J.** Registro nacional de implantes mamarios: la experiencia española. *Cir. plást iberolatinoam.* 2017; 43(2): 105-106.

