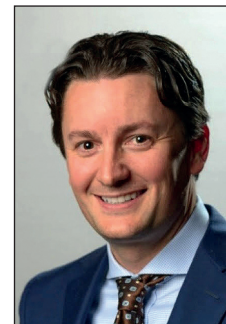


Linfoma anaplásico de células grandes asociado a implantes mamarios (LACG-AIM): capeando los desafíos de un clima rápidamente cambiante

Mark W. CLEMENS

Departamento de Cirugía Plástica, MD Anderson Cancer Center, Universidad de Texas, Houston, TX, Estados Unidos*



Clemens M. W.

A través de la colaboración de un oncólogo y un cirujano plástico, el linfoma anaplásico de células grandes asociado a implantes mamarios (LACG-AIM) fue descrito por primera vez mediante un informe de caso en 1997.⁽¹⁾ El 24 de julio de 2019, la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA- *Food and Drugs Administration*) solicitó la retirada clase I para los implantes mamarios texturizados y expansores de tejidos Allergan Biocell®, lo que finalmente resultó en una retira mundial.⁽²⁾ La FDA clasifica las retiradas del mercado mediante una designación numérica (I, II o III) que indica el grado relativo de peligro para la salud, siendo la clase I la más grave y que significa “una probabilidad razonable de que el uso o la exposición al producto infractor causará graves consecuencias adversas para la salud o la muerte”. Para muchos cirujanos plásticos, este anuncio fue una sorpresa, sin embargo, se esperaba esta decisión basada en la evidencia y el resultado de 22 años de datos sobre una malignidad iatrogénica. Este editorial describirá un entorno normativo que cambia rápidamente con respecto a los implantes mamarios y el LACG-AIM, y abordará los conceptos erróneos frecuentes sobre la enfermedad.

El LACG-AIM es un linfoma en base a su patología y curso clínico, y por lo tanto, no es benigno ni es un trastorno linfoproliferativo según la Organización Mundial de la Salud.⁽³⁾ El seroma tardío (más de un año después de la implantación) es, con mucho, la presentación más común del LACG-AIM en aproximadamente el 70% de los casos.⁽⁴⁾ Un 20% de los casos se presentan con una masa mamaria adyacente a la cápsula del implante y el resto, menos del 5%, se presentan con linfadenopatía regional, metástasis a distancia, contractura capsular agresiva, dolor mamario y/o erupción en la mama.⁽⁴⁾ Muy

pocos casos de LACG-AIM han sido asintomáticos, o se han encontrado de manera incidental en el momento de la mastectomía, del recambio de implantes o de otro procedimiento no relacionado. El LACG-AIM se asocia exclusivamente con historial de implante de superficie texturizada, y no hay pacientes, informes de casos o series de casos hasta la fecha con historial clínico de haber tenido solo dispositivos de superficie lisa. Los implantes de superficie lisa dominan los mercados de EE.UU. y Canadá, mientras que los cirujanos fuera de estos dos países prefieren en general los implantes de superficie texturizada.

Tradicionalmente, el LACG-AIM se ha etiquetado como raro, extremadamente raro y similar a la posibilidad de ser “golpeado por un asteroide”. Nuestra comprensión del riesgo de enfermedad actual varía de 1:440 a 1:86.000 dependiendo del riesgo específico del implante.^(5,6) Por lo tanto, *emergente* podría ser un descriptor de prevalencia más adecuado hasta que se alcance una estimación de riesgo más segura. La FDA informa de que cuando se pudo conocer el fabricante del implante, el 91% de los 573 casos mundiales reportados involucraron un dispositivo Allergan Biocell, y señala que la marca Allergan® está desproporcionadamente representada en comparación con otros fabricantes.⁽²⁾ Estos hallazgos condujeron directamente a la reciente decisión de retirada de la FDA, que se produjo después de decisiones regulatorias anteriores para restringir la venta de Allergan Biocell en 38 países de Europa, África, Asia y América del Sur.

Es importante destacar que la FDA no recomienda la retirada profiláctica de los implantes/capsulectomía en pacientes portadoras de un implante Biocell. La intensa atención de los medios ha provocado preocupación

* **Conflicto de intereses:** El autor declara no tener conflictos de intereses relevantes. El Dr. Clemens es investigador del ensayo clínico sobre seguridad y eficacia de Establishment Labs de la FDA y fue consultor de Allergan Corporation entre 2012 y 2015.

generalizada por parte de las pacientes acerca de todos los implantes y, en particular, acerca de las superficies texturizadas. Una paciente sana puede solicitar la retirada de sus implantes más capsulectomía, sin embargo, no hay datos de que un recambio de implante, una capsulectomía parcial o una capsulectomía total modifiquen el riesgo futuro de desarrollo de LACG-AIM en una paciente libre de enfermedad con antecedentes de implante texturizado. Por lo tanto, como la FDA, desaconsejamos las intervenciones profilácticas. Hay pacientes que han desarrollado LACG-AIM con un historial de cápsula retráctil, de solo intercambio simple de implantes, y a algunas pacientes se les ha dicho que se les había realizado una capsulectomía total y, en última instancia, desarrollaron la enfermedad, lo que cuestiona si es posible o necesaria la “reducción del riesgo”. La gran mayoría de las pacientes permanecerán libres de enfermedad. El riesgo de complicaciones de una capsulectomía quirúrgica y de un recambio de implantes es significativamente mayor que la incidencia de desarrollar un LACG-AIM. A las pacientes de reconstrucción mamaria también se les debe informar de que la forma de sus senos puede cambiar después de una capsulectomía completa y que este procedimiento puede devascularizar la piel y los colgajos suprayacentes. Es necesario discutir a fondo con las pacientes todos los beneficios y riesgos para ayudarlas a tomar una decisión informada sobre los implantes que sea la mejor para ella y para su salud.

Para las pacientes con LACG-AIM confirmado o sospechado, las directrices actuales de la Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN) aconsejan obtener un diagnóstico fiable y un enfoque del tratamiento basado en la evidencia.⁽⁷⁾ Las pacientes con LACG-AIM generalmente presentan un seroma tardío de gran volumen, de inicio rápido, alrededor de un implante texturizado. Los “rastros de líquido” que se ven alrededor de un implante mamario son un hallazgo común, probablemente benigno, y no requieren detección ni pruebas adicionales. Si la cantidad de líquido es sintomática y permite la aspiración, puede enviarse para inmunohistoquímica CD30, especialmente si se encuentra alrededor de un implante texturizado. Hay que tener en cuenta que los volúmenes de aspirado de menos de 50 ml pueden no ser fiables para detectar enfermedad, como lo son las muestras tomadas después de aspiraciones en serie anteriores. La positividad de CD30 junto con la presencia de células grandes anaplásicas en la citología, el ALK- y un solo clon de células T en la citometría de flujo, es patognomónica para LACG-AIM. El CD30 es una tinción relativamente barata y común, sin embargo, algunos cirujanos pueden encontrar dificultades para obtener esta prueba en algunas áreas rurales. Desafortunadamente, la patología de

rutina o la citología aislada llevan con frecuencia a la pérdida del diagnóstico. La inmunohistoquímica para CD30 es esencial para detectar la enfermedad, y los cirujanos sin acceso local a esta prueba de laboratorio deben enviar las muestras para evaluación a su centro terciario más cercano. Tenemos que tener en cuenta que hay una pequeña incidencia (1-5% de linfocitos circulantes) de células CD30 en las muestras de seroma “normales”. Por lo tanto, la positividad CD30 “baja” o “escasa” de los linfocitos de forma normal por sí sola no refleja la enfermedad y puede ser una inflamación benigna.

Para los casos confirmados de LACG-AIM, la resección en bloque del implante y la cápsula con márgenes negativos es el tratamiento de elección para la mayoría de las pacientes.⁽⁸⁾ El LACG-AIM en su etapa más temprana se limita al líquido en torno al implante y, por lo tanto, las cápsulas periprotésicas pueden estar patológicamente libres de enfermedad en una paciente con diagnóstico confirmado. En general, el LACG-AIM es indolente y de crecimiento lento, pero en un subconjunto relativamente pequeño de pacientes se producen lesiones masivas, enfermedad gravemente invasiva, metástasis en órganos y muerte. En la mayoría de los casos avanzados, el tiempo desde el diagnóstico inicial hasta la cirugía definitiva se prolongó durante muchos meses sin tratamiento. Una capsulectomía total sin valorar la extensión de la enfermedad en una paciente con LACG-AIM puede dejar enfermedad residual que, según lo publicado, conduce a hiperprogresión de la enfermedad con secuelas adversas, como metástasis en órganos y médula ósea. Por lo tanto, se recomienda una intervención temprana para diagnóstico en pacientes que presentan derrame periprotésico más de un año después de la colocación de implantes mamarios, ya sea con fines cosméticos o reconstructivos. El tratamiento óptimo de las pacientes con enfermedad avanzada no está establecido, pero la mayoría se ha abordado tanto con escisión quirúrgica como con inmunoterapia dirigida contra CD30. Para la mayoría de las pacientes con un diagnóstico oportuno y un tratamiento adecuado, el pronóstico es excelente.

Si bien el LACG-AIM se ha conocido durante más de 20 años, muchos países de todo el mundo informaron sus primeros casos el año pasado. Ha quedado claro que los casos de LACG-AIM no se encuentran a menos que se busquen activamente. Es esencial tener conciencia de la enfermedad y presentar de forma centralizada informes a los registros. Dentro de los Estados Unidos, la Sociedad Americana de Cirujanos Plásticos estableció el registro PROFILE (www.thepsf.org/PROFILE) en 2012 y recopila datos sobre demografía, estrategias de tratamiento y resultados de los pacientes. Se han logrado grandes avances en la comprensión de esta enfer-

Bibliografía

medad en un período de tiempo relativamente corto, sin embargo, estos logros solo han sido posibles a través de los esfuerzos colaborativos de los cirujanos que detectaron casos. Dentro de la comunidad de la FILACP, alentamos a los cirujanos a comunicarse con sus sociedades nacionales para informar sus casos y participar activamente en la búsqueda de soluciones para todos. Todavía tenemos una comprensión incompleta de la génesis de la enfermedad y de su historia natural, particularmente en relación con las lesiones precursoras, que no se han definido completamente. El extremo avanzado del espectro de la enfermedad requiere una mejor definición, ya que estos casos dan como resultado una alta morbilidad y mortalidad. La tasa de mortalidad general para LACG-AIM es de aproximadamente el 5%.⁽²⁾ Las preguntas sin respuesta se relacionan con alternativas de detección rápida de bajo costo, factores estimulantes, anomalías genéticas y terapia sistémica óptima. La relación del LACG-AIM con otras formas de linfoma anaplásico de células grandes ALK-negativo no está completamente resuelta, y están publicados casos raros con otros tipos de dispositivos quirúrgicos, como los implantes de glúteo.

Lo que está claro es que el LACG-AIM es un linfoma en base a su anatomopatología y curso clínico, y las pautas de NCCN son el estándar para su diagnóstico y tratamiento. Con una creciente regulación internacional de escrutinio, los cirujanos plásticos debemos mantenernos atentos a un clima que cambia rápidamente para satisfacer las necesidades de nuestros pacientes.

- 1.- **Keech JA, Jr, Creech BJ.** Anaplastic T-cell lymphoma in proximity to a saline-filled breast implant. *Plast Reconstr Surg.* 1997;100:554-555.
- 2.- **FDA safety communication on BIA-ALCL.** <https://www.fda.gov/medical-devices/breast-implants/medical-device-reports-breast-implant-associated-anaplastic-large-cell-lymphoma> Accessed July 24th, 2019.
- 3.- **Feldman AL, Harris NL, Stein H, et al.** Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al, eds. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues.* Revised 4th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2017:421-422.
- 4.- **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;34:160-168.
- 5.- **Magnusson M, Beath K, Cooter R, et al.** The epidemiology of breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma in Australia and New Zealand confirms the highest risk for grade 4 surface breast implants. *Plast Reconstr Surg.* 2019;143:1285-1292.
- 6.- **Ghione P, Cordeiro PG, Ni A, et al.** Risk of breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma (BIA-ALCL) in a cohort of 3.546 women prospectively followed after receiving textured breast implants. *Journal of Clinical Oncology* 2019, 37(15_suppl May 20): 1565-1565.
- 7.- **Clemens MW, Jacobsen ED, Horwitz SM.** 2019 NCCN Consensus Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma (BIA-ALCL). *Aesthet Surg J.* 2019, 39(Supplement_1):S3-S13.
- 8.- **Tevis S, Hunt KH, Clemens MW.** Stepwise En-Bloc Resection of Breast Implant Associated ALCL with Oncologic Considerations. *Aesthet Surg J Open Forum,* 2019: 1-12.

mwclemens@mdanderson.org

