

## **Linfoma anaplásico de células grandes asociado a implantes de mama.**

Dr. Juan Manuel Donaire Acevedo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Cirujano Oncólogo, Jefe UPM Complejo Asistencia Barros Luco. Clínica Las Condes.

### **Introducción**

Los individuos con implantes de mama tienen un riesgo de desarrollar Linfoma Anaplásico de Células Grandes Asociado a Implantes o BIA-ALCL. Un tipo de linfoma no Hodgkin. En la mayoría de los casos se encuentra en la capsula y en el seroma que rodea el implante, sin embargo, en algunos casos puede diseminarse en forma sistémica. Es difícil determinar su incidencia y el riesgo de desarrollarlo debido al sub diagnóstico, falta de notificación y falta de información sobre cuantos pacientes han recibido implantes a nivel mundial.

El primer caso documentado de BIA-ALCL surgió en 1997, y desde entonces, La FDA ha registrado un total de 457 reportes sobre la enfermedad, incluida la muerte de 9 personas.

En 2011, la FDA identificó una posible asociación entre los implantes de mama y el desarrollo de Linfoma Anaplásico de Células Grandes (ALCL). En 2016, la organización mundial de la salud, designó BIA-ALCL como un linfoma de células T que puede ser desarrollado por los implantes de mama.

Hoy la mayoría de los datos sugiere que BIA-ALCL ocurre luego de colocación de implantes con superficie texturada y actualmente se continúa recolectando datos y evaluando la información sobre ALCL en individuos con implantes de mama

### **Registros Internacionales e Incidencia.**

Múltiples son los registros de casos de esta enfermedad, en la tabla 1, se observa el número de casos global a 2018, siendo el país de mayor número de casos registrados Estados Unidos seguido de Australia.

Es difícil determinar el número total de casos y estimar el riesgo, dado el potencial sub registro de eventos, duplicación de reportes y falta de datos sobre el número total de implantes de cada paciente.

*The Australian Therapeutic Goods Administration* (TGA) reportó un análisis detallado de 46 pacientes confirmados con BIA-ALCL en Australia, incluidas 3 mujeres fallecidas por esta causa. En septiembre de 2016 TGA confirmó 10 casos adicionales. Al 11 de enero 2019 TGA ha confirmado un total de 76 casos reportados.

En el caso de los Estados Unidos existe un registro de casos que maneja la FDA y un registro prospectivo desde 2011 llamado PROFILE que en marzo de este año publicó sus primeros resultados.

Con relación al registro de la FDA Al 30 de septiembre de 2018, ha recibido un total de 660 reportes, luego de evaluar cada uno de los reportes, descartando los repetidos y seguimientos, quedaron 457 reportes de casos de BIA-ALCL, incluida la muerte de 9 pacientes.

Es importante destacar que, al momento del diagnóstico, el paciente puede tener su implante original o uno o más recambios. El reporte a FDA no especifica el historial clínico del paciente.

Country	Cases	Deaths
Argentina	6	
Australia	81	3
Belgium	10	
Brazil	3	1
Canada	25	
Chile	2	
China	0	
Colombia	6	
Czech Republic	1	
Denmark	7	
Egypt	1	
Finland	7	
France	55	3
Germany	7	
Ireland	1	
Israel	8	
Italy	28	
Japan	0	
Mexico	4	
Netherlands	40	1
New Zealand	13	1
Norway	3	
Romania	0	
Russia	2	
Singapore	0	
South Africa	1	
South Korea	1	
Spain	29	
Sweden	6	2
Switzerland	4	
Taiwan	Not reported	
Thailand	1	
Venezuela	2	
United Kingdom	45	1
United States	257	5
Total	656	17

Tabla 1. Número de casos de BIA-ALCL y muertes relacionadas

		n	%
Edad al diagnóstico	Media	53	
	Rango	27-90	
	No especificada	111	24
Tiempo del último implante al diagnóstico (años)	Media	9.0	
	Rango	0-34	
	No especificado	110	24
Superficie del implante	Texturado	310	68
	Liso	24	5
	No especificado	123	27
Relleno del implante	Silicona	274	60
	Salino	183	40
	No especificado	0	
Indicación de implante	Aumento mamario	108	24
	Reconstrucción	104	23
	No especificado	245	54
Presentación clínica	Seroma	266	58
	Edema/Dolor	135	30
	Contractura capsular	69	15
	Masa peri-implante	82	18
	Ruptura/deflación	54	12
	otros	43	9
Anaplastic lymphoma Kinasa (ALK)	No especificado	105	23
	Positivo	0	0
	Negativo	299	50
Status CD30	No especificado	228	50
	Positivo	215	47
	Negativo	0	-
	No especificado	242	53

Tabla 2. Resumen de los datos filtrados de MDR FDA al 30 de septiembre de 2018 (N = 457)

El grupo colaborativo francés LYSA, Asociación de Estudios de Linfoma, comenzó a rastrear los casos de BIA-ALCL en 2016, y desde entonces, se han registrado 50 casos. El equipo de Henri Mondor analizó 39 de ellos, comparando la indicación del implante, el tipo de implante, la cantidad de veces que se reemplazó el implante y los resultados. La información sobre el tipo de implante estaba disponible para 31 pacientes. Los 31 habían tenido al menos 1 implante texturizado; 26 de estos tenían al menos 1 implante Biocell. A más de la mitad de los pacientes se les reemplazaron los implantes al menos una vez antes de recibir un diagnóstico de BIA-ALCL.

### **Diferencia de implantes.**

La clasificación de la textura se define típicamente por la industria. Un gran número de términos nuevos han visto la luz desde que ALCL ha ganado atención.

Aunque mas de 500 casos de BIA-ALCL se han confirmado en todo el mundo, no se han reportado casos solo en mujeres expuestas a implantes lisos. Los casos reportados en mujeres con implantes lisos han tenido implantes texturados antes de la cirugía de revisión donde se instaló el implante liso. Brody et al. revisaron toda la literatura actual de BIA-ALCL, analizando 173 casos de la enfermedad, y observó que donde se conocía la historia clínica, el paciente había recibido  $\geq 1$  dispositivo de superficie texturizada. Además, ningún informe de la enfermedad ha sido identificados antes de la introducción de los implantes de superficie texturada. Loch-Wilkinson et al. investigaron posteriormente los riesgos específicos de implantes de BIA-ALCL en Australia y Nueva Zelanda, 81 casos de BIA-ALCL se diagnosticaron entre 2007 y

2018, todos los casos relacionados con implantes texturados.

La gran mayoría de estos casos, el 85%, se relacionaron con texturas de área de superficie más alta. El riesgo informado fue de 1: 2,832 para el poliuretano, 1: 3,817 para Biocell (texturizado con sal) y 1: 60,631 para los implantes texturados con Siltex (texturizado con impresión negativa). Además, la actualización más reciente de este estudio en 2018 informa que el riesgo de desarrollar BIA-ALCL es aproximadamente 16.5 veces mayor para Biocell y 23.4 veces mayor con los implantes de poliuretano (Silimed, Río de Janeiro, Brasil), en comparación con Siltex.

Magnusson et al. han evaluado el riesgo relacionado de BIA-ALCL con la superficie y grado de textura. Informan que no se han asociado casos con implantes texturados de grado 1, mientras que el 78,9% de los casos se asociaron con implantes texturados de grado 3 o 4. El análisis del tipo de implante con los datos de ventas para los 3 tipos de implantes ha confirmado que el mayor riesgo de BIA-ALCL en Australia y Nueva Zelanda es en implantes con una superficie de grado 4 con la rugosidad más alta; posiblemente potenciando el crecimiento de bacterias tanto grampositivas como gramnegativas. El poliuretano está asociado con el mayor riesgo de desarrollar BIA-ALCL, con una incidencia de 1 caso por cada 2,832 implantes utilizados.

Al analizar la presencia de dispositivos con superficie texturada, de un grupo analizado de 38 mujeres, 43% tenían antecedentes de exposición a múltiples dispositivos. De este subgrupo, 7 pacientes tenían implantes permanentes previos, mientras que los 31 pacientes restantes

tenían antecedentes de expansores de tejido temporales anteriores.

En los 4 casos en los que el diagnóstico de BIA-ALCL se realizó en un paciente con uno o más dispositivos de cubierta lisa, los 4 pacientes tenían antecedentes de implantes previos. En los 4 casos, los pacientes tenían antecedentes de un implante permanente con textura previa. En 1 caso, un paciente tenía antecedentes de un expansor texturado previo.

Al analizar indicación de implante 42 pacientes (47%) tenían antecedentes de aumento mamario cosmético, 47 (53%) tenían antecedentes de reconstrucción de implantes postmastectomía.

En 2017, el Dr. Rakszawski fue coautor de un documento de revisión sobre BIA-ALCL, que abarcó 95 casos, en todos los casos en los que se conoció el tipo de implante, hubo implantes texturados; algunos pacientes habían tenido ambos tipos, pero ningún paciente tenía un historial de implantes lisos solamente.

En el informe de McGuire et al, enero de 2017 se revisó una cohorte de pacientes con implante texturizado estilo Natrelle 410. Esta revisión de dos estudios prospectivos y multicéntricos de 10 años con 17,656 pacientes informó 4 casos de BIA-ALCL. Esto se traduce en una incidencia de 1: 4414. La mediana de seguimiento para las cuatro cohortes en esta población de estudio fue de 4.1, 2.6, 2.1 y 2.3 años para el aumento mamario, la revisión estética, la reconstrucción y la revisión de reconstrucción, respectivamente.

Los implantes de alta textura (superficie de grado 4) conllevan el mayor riesgo de BIA-ALCL (1 / 2,832) (Países Bajos) estudio de casos y controles, informó un

riesgo relativo de ALCL de mama en mujeres con implantes mamarios de 421,8 (IC 95%), con un riesgo acumulativo absoluto de 1 por 35,000 a la edad de 50 años, 1 por cada 12,000 a la edad de 70 años, y 1 por 7,000 a la edad de 75 años. Es importante señalar que este estudio no distinguió entre Implantes texturados, que probablemente hayan causado una subestimación de la verdadera incidencia y el riesgo.

Doren et al. publicaron el primer informe basado en la población de EE. UU. Que demostró un riesgo significativamente mayor de desarrollar ALCL mamaria alrededor de un implante mamario texturado, con una prevalencia de por vida de 1 en 30,000 para las mujeres con implantes mamarios con textura.

Un análisis de los casos globales de BIA-ALCL por Brody et al. ha revelado una variación sustancial de la incidencia en todo el mundo, con la incidencia relativa más baja en la zona euro, China y Brasil. Actualmente, la incidencia más alta se encuentra en Australia y Nueva Zelanda (1 / 2,832 según el tipo de implante), mientras que se ha encontrado que BIA-ALCL es extremadamente raro en personas de ascendencia asiática, africana y nativa americana. Países escandinavos, con excelentes registros de implantes, hasta hace poco casi no se habían reportado casos de la enfermedad. Es interesante que los fabricantes estiman que el 70% -80% de los implantes vendidos en Europa están texturizados. Por lo tanto, parece que, al igual que con la mayoría de las enfermedades oncológicas, la predisposición genética y la etnia pueden jugar un papel importante.

La literatura actual reporta varios estimados de incidencia de BIA-ALCL los

que van de 1 en 3.817 a 1 en 30.000 mujeres con implantes texturados.

Manufacturer	Texture Type	Surface Area	Surface Grade	Relative Risk (Compared to Mentor Siltex)
Silimed	Polyurethane	High	4	23.4
Allergan/Inamed	Biocell	Intermediate	3	16.5
Mentor	Siltex	Low	2	1
Mentor	Smooth	Minimal	1	0

Tabla 3. Tipos de implantes por empresa, tipo de textura, area de superficie, grado de superficie y riesgo relativo comparado con Mentor Siltex (David J. Collett Current Risk Estimate of Breast Implant– Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma in Textured Breast Implants. *Plast. Reconstr. Surg.* 143: 30S, 2019).

Year	Study Type	Population	Risk Estimate	Reference
1997	Case report (1)	Textured saline implant	Association	Keech and Creech <sup>2</sup>
2008	Case control (5)	All implants	1–3/million	De Jong et al. <sup>37</sup>
2011	Case series (34)	All implants	1/3 million	U.S. Food and Drug Administration <sup>35</sup>
2014	Case series (71)	All implants	1/500,000	Ye et al. <sup>41</sup>
2018	Case control (43)	All implants*	1/35,000	De Boer et al. <sup>36</sup>
2016	Cases series (100)	Textured implants	1/30,000	Doren et al. <sup>13</sup>
2017	Case series (55)	High surface area textured implants	1/4,000	Loch-Wilkinson et al. <sup>11</sup>
2018	Case series (81)	Grade 4 surface implants	1/3,000	Magnusson et al. <sup>34</sup>

\*It is important to note that the Netherlands is a near-95% textured implant market; thus, the reported risk estimate for all implants is representative of the risk for textured implants.

Tabla 4. Progresion epidemiológica: Con foco específico en tipo de implante. (David J. Collett Current Risk Estimate of Breast Implant– Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma in Textured Breast Implants. *Plast. Reconstr. Surg.* 143: 30S, 2019).

### Características clínicas y patológicas

Los BIA-ALCL son ALK negativos y CD30 positivos. A diferencia de otros linfomas de células T, el BIA-ALCL generalmente permanece localizado en el área alrededor del implante.

Los pacientes con BIA-ALCL tienen un pronóstico excelente, y la extirpación quirúrgica del implante y la totalidad de la cápsula circundante de tejido cicatricial es generalmente suficiente para curar la enfermedad con una tasa de supervivencia general a 5 años del 98,8%. En la cápsula, la tasa de supervivencia es del 100%, pero esa tasa se reduce al 72% si el cáncer se extiende más allá de la cápsula. De manera similar, el pronóstico es mucho mejor si no hay masa tumoral.

El estudio LYSA mostró resultados similares, con un 67% de los pacientes que se presentaron solo con un derrame y un 23% con una masa tumoral. La mitad de

los pacientes (5 de 9) con una masa tenían un tipo de tumor infiltrante, en comparación con una cuarta parte de los pacientes con derrame solamente (6 de 26).

Las mujeres que desarrollan BIA-ALCL después de la reconstrucción mamaria post cáncer de mama tienden a ser diagnosticadas más rápido que aquellas cuyos implantes se indican para mejorar su estética, esto porque los sobrevivientes del cáncer mamario con más frecuencia continúan con un seguimiento médico regular.

### Recomendaciones

Equipo de salud:

- Si Ud tiene pacientes con implantes de mama, debe continuar con los controles de rutina.
- El BIA-ALCL ha sido identificado en pacientes que se realizan

revisión de implantes por seroma tardío o persistente.

- Dado que el BIA-ALCL solo se ha identificado en pacientes con síntomas de inicio tardío como dolor, bultos, inflamación o asimetría mamaria, no se recomienda la extracción profiláctica de implantes mamarios en pacientes sin signos o síntomas.

Las recomendaciones actuales de la NCCN incluyen los pasos a continuación.

- Antes de la implantación, proporcione a todos los pacientes el etiquetado del fabricante del implante mamario, incluido el etiquetado específico del paciente, así como otro material educativo, y asegúrese de que estén al tanto de los beneficios y riesgos de los diferentes tipos de implantes. La mayoría de los casos confirmados de BIA-ALCL han ocurrido en pacientes con implantes de superficie texturada.
- Considerar la posibilidad de BIA-ALCL cuando se trata a un paciente con seroma peri-implante de inicio tardío. En algunos casos, los pacientes presentaron una masa o masas adyacentes al implante mamario. Si tiene un paciente con sospecha de BIA-ALCL, remita el caso a un equipo multidisciplinario para su evaluación.
- Ante la sospecha diagnóstica de BIA-ALCL, envíe muestras de seroma fresco y porciones representativas de la cápsula a patología para descartar BIA-ALCL. El diagnóstico debe incluir la evaluación citológica del líquido o la masa del seroma con frotis teñidos con Wright Giemsa y pruebas de inmunohistoquímica de bloque celular / citometría de flujo

para CD30 y marcadores de linfoma kinasa anaplásica (ALK).

- Desarrollar un plan de tratamiento individualizado en coordinación con un equipo multidisciplinario. Tenga en cuenta las guías de práctica clínica actuales, como las de la Plastic Surgery Foundation o la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) al elegir su enfoque de tratamiento.
- Reporte todos los casos confirmados de ALCL en individuos con implantes mamarios.

Recomendaciones a pacientes:

- Infórmese sobre los implantes mamarios antes de aceptar la cirugía.
- Antes de recibir implantes mamarios, asegúrese de hablar con su médico sobre los beneficios y riesgos de los implantes de superficie texturada y de superficie lisa.
- Si tiene implantes mamarios, no es necesario cambiar su control de rutina y su seguimiento. Si nota cambios en la forma en que se ve o se siente su mama después de recuperarse de la cirugía, incluyendo hinchazón o dolor alrededor del implante, consulte.

Dos hechos han marcado la atención en los últimos meses, la recertificación de Allergan en CE y la reunión de la FDA para analizar el tema de BIA-ALCL

Con relación al primero, en diciembre de 2018, la Agencia Nacional de Seguridad de Medicamentos y Productos de Salud (ANSM) de Francia ordenó que la compañía Allergan ya no fabrique ni venda sus implantes Microcell y Biocell. La agencia no mencionó específicamente

el cáncer en su declaración, que continúa afirmando que "el ANSM no ha identificado ningún riesgo inmediato para la salud de las mujeres que llevan los implantes en cuestión". El ANSM ordenó la retirada de los implantes texturados una vez que expiró su certificación de seguridad europea. La agencia certificadora, GMED, dijo que suspendía la marca Conformité Européene (CE) para los productos Microcell y Biocell de Allergan, específicamente, pendiente de revisión por el comité de datos adicionales, que Allergan aún no ha proporcionado. La decisión no afecta las ventas de los implantes en los Estados Unidos, pero los implantes texturizados se usan con mucha menos frecuencia en los Estados Unidos que en Europa. Los implantes lisos de Allergan permanecen en el mercado en todo el mundo, no afectados por la decisión.

El grupo de expertos de CSST emitió su opinión el 8 de febrero de 2019, recomendando en particular: "En el contexto de la recomendación hecha por el ANSM de usar preferentemente implantes lisos y teniendo en cuenta las dudas expresadas por los profesionales de la salud, El uso de la textura Biocell de Allergan debe estar prohibido y se debe tener precaución en el uso de implantes mamarios texturados equivalentes e implantes de poliuretano, pero el Comité no recomienda la extracción preventiva de estos implantes texturados".

En vista de esta opinión y de toda la información disponible, el ANSM considera que cuanto más texturizado y áspero sea el implante, mayor es el riesgo de aparición de BIA-ALCL. Así, el ANSM toma la decisión, como medida de precaución, de retirar del mercado algunos implantes macrotextrados de textura equivalente a la envoltura de Allergan

Biocell y el poliuretano para reducir la exposición de las mujeres al riesgo de BIA-ALCL que Sigue siendo un riesgo raro pero grave.

Esta medida de precaución tiene como objetivo prohibir la comercialización, la distribución y el uso de este tipo de implantes mamarios, así como su retirada del mercado en Francia. La decisión de la ANSM entra en vigor el 5 de abril de 2019.

El ANSM recuerda su recomendación de usar, preferiblemente, implantes mamarios suaves en cirugía estética o reconstructiva.

Además, según lo recomendado por la CSST, el ANSM desea recordar la importancia de una información rigurosa y completa para las mujeres que desean colocarse implantes mamarios. El paciente y el cirujano deben discutir juntos las ventajas y desventajas de los diferentes implantes disponibles y las técnicas alternativas en cirugía estética o reconstrucción después del cáncer de mama.

Se debe presentar un documento que mencione, en particular, la identificación de la superficie del implante (liso, micro textura), su vida útil limitada y la posible necesidad de una intervención posterior y un seguimiento médico, a todas las mujeres antes de la colocación de implantes mamarios.

Al respecto otras sociedades científicas han entregado su opinión.

EASAPS (European Association of societies of aesthetic plastic surgery) así como SBCP (Sociedade Brasileira de Cirurgia plástica) opina que esta decisión no está basada en nuevos datos científicos. Si son categóricos en indicar que las pacientes deben ser informadas de los riesgos del uso de implantes.

Por otro lado, en la última reunión 25, 26 de marzo 2019, un panel de asesores médicos de la FDA ofreció sugerencias variadas, y en ocasiones contradictorias, para abordar los riesgos conocidos, y presuntos de estos productos.

- Uno de los riesgos es el linfoma anaplásico de células grandes asociado a implantes mamarios (BIA-ALCL), que es una preocupación constante, señaló la FDA recientemente.
- Aunque algunos miembros del panel pidieron la prohibición de ciertos productos, otros enfatizaron la falta de datos, y se expresaron una variedad de opiniones diferentes durante las discusiones del panel.
- La agencia encargó a este panel que considerara ampliamente varios temas, entre ellos, mejorar el proceso de consentimiento

informado e investigar el problema de BIA-ALCL.

- Surgió al menos un mensaje claro: los médicos deben ayudar a las mujeres a comprender mejor los riesgos y las deficiencias de los implantes mamarios, incluido el riesgo de desarrollar un linfoma raro.
- Los pacientes deben tener más "expectativas realistas" sobre estos dispositivos. Los implantes mamarios no deben considerarse como una solución permanente que puede olvidar y nunca esperar problemas.
- BIA-ALCL se ha relacionado con implantes texturados, aunque hay informes de casos que implican implantes lisos, dijo la FDA en los materiales informativos para la reunión.

## Bibliografía

1. United States Food and Drug Administration. Statement from Binita Ashar, MD, of the FDA's Center for Devices and Radiological Health on agency's continuing efforts to educate patients on known risk of lymphoma from breast implants. Published February 6, 2019. Accessed February 7, 2019.
2. United States Food and Drug Administration. FDA update on the safety of silicone gel-filled breast implants. Published June, 2011. Accessed February 8, 2019.
3. 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(S1):S1-S3.
4. 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.
5. Doren EL, Miranda RN, Selber JC, et al. U.S. epidemiology of breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma. *Plast Reconstr Surg*. 2017;139(5):1042-1050.
6. Van Natta B, Determining the True Incidence of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma (BIA-ALCL): [Aesthet Surg J](#). 2019 Mar 27



7. David J. Collett Current Risk Estimate of Breast Implant– Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma in Textured Breast Implants. *Plast. Reconstr. Surg.* 143: 30S, 2019.
8. Colleen M. McCarthy, 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.* 143: 65S, 2019