

Asociación entre el Linfoma Anaplásico de Células Grandes y los Implantes de Seno: Evaluación Crítica de la Evidencia

**Dirección de Dispositivos Médicos y Otras Tecnologías
Grupo de Vigilancia Epidemiológica
Grupo de Tecnovigilancia
Grupo de Registros Sanitarios**

Descripción breve

Contextualización de la epidemiología de la asociación, posible fisiopatología del Linfoma Anaplásico de Células Grandes, la fuerza de la asociación causal con los implantes mamarios y recomendaciones generales del manejo de la misma.

I. INTRODUCCIÓN

En el 2011 la FDA de Estados Unidos, advirtió acerca del posible riesgo de presentar un tipo de Linfoma no Hodking, (Linfoma Anaplásico de Células Gigantes o LACG) asociado con el uso de implantes mamarios. Su decisión la basó en 60 casos recopilados en la literatura desde 1997 hasta 2010, reporte de agencias internacionales y eventos reportados en su sistema de vigilancia post-mercadeo. Las consideraciones fueron hacia pacientes con implante de seno que presentaran tardíamente seroma perimplante persistente, contracturas musculares y/o masas adyacentes. No había especificación hacia el tipo de implante o indicación por el cual únicamente se advirtió sobre una muy leve probabilidad de presentar LACG en esta población, desaconsejando la remoción profiláctica sin ninguna sospecha de la entidad.⁽¹⁾ La FDA recientemente conceptuó de nuevo, que aunque ya se tiene una buena cantidad de reportes, el sistema MDR (*Medical Display Reports*) tiene sus limitaciones, y no pueden determinarse estimadores insesgados por el hecho del subregistro y reportes duplicados.

Desde el 2010 hasta el 2015 se instauraron otras medidas de alerta específica, recibiendo la FDA un total de 258 Reportes con 3 muertes incluidas, sin embargo la FDA sigue considerando las recomendaciones dadas en el 2011.

En su último informe, del 1° de febrero del 2017 la FDA había recibido ya 359 reportes con 9 casos totales de muertes por esta entidad. La gran mayoría de los casos correspondieron a prótesis mamarias texturizadas (57%) y rellenas de silicona (52%), sin embargo afirman que hay gran cantidad de reportes en los que no se encuentra esta información (13 a 36%)⁽²⁾.

“Es importante tener en cuenta que los detalles sobre la superficie del implante mamario y el tipo de relleno son limitados. Si bien el sistema MDR es una valiosa fuente de información, puede contener datos incompletos, inexactos, inoportunos, no verificados o sesgados. Con el tiempo, podemos reunir más información sobre un informe y, por lo tanto, los números mencionados anteriormente pueden cambiar.”

Además, la incidencia o prevalencia de un evento no puede determinarse a partir del sistema de notificación de MDR debido a la posible subnotificación, la presentación de informes duplicados de eventos y la falta de información sobre el número total de implantes mamarios.” (Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma (BIA-ALCL) Extraído de:

<https://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/ImplantsandProsthetics/BreastImplants/ucm239995.htm>.)

Las hipótesis que se plantean son varias: primero, ¿el hecho de tener implantes mamarios aumenta el riesgo de presentar esta rara patología?, si esto es plausible, lo segundo es si existe una asociación puntual entre algún tipo de prótesis o sustancia en ellas que condicione más la aparición del LACG, y tercero sería preguntarse si existe algún otro riesgo inherente a las pacientes, diferente al dispositivo que pueda explicar esta asociación.

II. CONTEXTUALIZACIÓN

Aproximadamente 1 de cada 500.000 mujeres es diagnosticada con LACG en los Estados Unidos cada año. Si a esto se le agrega su localización específica en el seno, su incidencia anual sería de 3 en 100 millones de mujeres. Otro dato para contextualizar aún más lo extraño de la asociación es que se estima un rango de 5 a 10 millones de implantes mamarios realizados en todo el mundo. Hasta el 2011 se estimaban 60 casos reportados en el mundo⁽¹⁾. Se habla de 70.000 cirugías al año en Colombia.

Sobre los Implantes y su Evolución

En 1895 se realizó el primer aumento mamario exitoso con material autólogo procedente de un lipoma extraído de la misma paciente, desde entonces y hasta 1962 se han venido utilizando diferentes materiales, pero los implantes modernos poseen principalmente dos. Esencialmente se trata de una bolsa o barrera de elastómero de silicona llena con solución salina o gel de silicona⁽³⁾.

Los implantes rellenos de silicona han tomado la delantera por su consistencia más parecida a la de senos reales, por lo que han sido más desarrollados, teniendo en el momento hasta 5 generaciones según su manufactura. La última generación de implantes fue diseñada bajo más estrictos controles, para evitar pérdidas de la sustancia al parénquima de los tejidos y aumentar la cohesión del implante. También en la última generación se encuentra más variedad en la textura de la superficie, como también formas del implante. En Estados Unidos de América se aprobaron implantes de esta última generación a partir del 2012 ⁽³⁾.

Un componente que no se tenía antes y que debido a estudios técnicos, mostro menor porcentaje de formación de capsula y fibrosis perimplante fue la texturización de la superficie de estas prótesis. Los materiales y procedimientos utilizados para realizar esta texturización varían dependiendo del fabricante ⁽³⁾. El poliuretano, un material de la capsula para formar textura, mostró muy baja presentación de contracturas, pero en EUA fue retirada del Mercado por posibilidad de conversión carcinogénica del revestimiento (los estudios fueron hechos en animales). El proceso de manufactura de la texturización de la superficie de los implantes puede ser muy complejo y variado, utilizando técnicas de perdida de sal, azúcar, estampado con presión, etc. ^(3, 4).

El otro componente de las prótesis es el material de llenado. En el caso de la Silicona, es una mezcla de moléculas de polímero semi-orgánico compuestas de variedad de cadenas largas de monómeros de polidimetilsiloxano [(CH₃)₂-SiO], cuando el cruce de cadenas es alcanzado, el gel de silicona puede mantener sus dimensiones y forma. A esta característica se le denomina cohesividad. ⁽³⁾

Las técnicas quirúrgicas para la mamoplastia también varían, existe la Mamoplastia submuscular, que se realiza detrás del músculo pectoral y la Mamoplastia subglandular que se realiza entre el músculo pectoral y el parénquima glandular natural de las mamas. Las incisiones también son variadas, encontrando la submamaria, axilar y periareolar. Cada una de estas técnicas representa el uso de diferente tipo de prótesis y diferentes indicaciones, además de presentar complicaciones similares además de otras diferentes. ^(3, 4)

Efectos Adversos de la Cirugía

Los principales eventos adversos de la cirugía es la contractura capsular, los hematomas y la infección, siendo su aparición más baja cuando es una cirugía cosmética que cuando es profiláctica o por cáncer (12%, 30,4%, 34% respectivamente a 5 años). Para la contractura que es la tercera complicación post-quirúrgica más frecuente, se han descrito factores desencadenantes en su formación los cuales incluyen colonización bacteriana, el tipo de implante y textura (los suaves tienen mayor riesgo), el lugar de ubicación y el uso de radioterapia, también se ha identificado que el fumar y la presencia de hematomas perimplante incrementan el riesgo de presentarla. El tiempo de duración de la implantación y el hallazgo del *Stafilococcus epidermis* en la superficie del implante, son comúnmente el mayor contribuyente de la presentación de la contractura capsular ^(5, 6, 7, 8). En el 2000 el Reino Unido retiró de su mercado un implante que contenía un relleno de hidrogel (polivinilpirrolidona) por tener tasas de contractura bajas pero con posibilidad de ruptura alta. ⁽⁹⁾

Linfoma Anaplásico de Célula Grande

Es un linfoma de células T, de menos de 30 años de haber sido reconocido y subclasificado en ALK (*anaplastic lymphoma kynase*) positivo y ALK negativo (grupo heterogéneo y controvertido), se presenta principalmente en adultos y personas mayores. No discrimina entre varones o mujeres y en general es un linfoma de muy mal pronóstico, con tiempos de sobrevida de aproximadamente 30-40% a 5 años (similar a otros linfomas T periféricos), presenta dentro de sus variedades una localizada y otra sistémica. ⁽¹⁰⁾

El LACG es un inusual tipo de linfoma no Hodking. Denominado explícitamente en el caso de los implantes mamarios como BIA-LACG que representa el 0.04 al 0.5% de los cánceres de seno, y 1% a 2% de todos los linfoma. ⁽¹⁰⁾ El BIA-LACG puede surgir ya sea de la efusión de la capsula o de la cicatriz que la rodea en un implante mamario. La mayoría de los casos fueron diagnosticados durante una revisión de las prótesis, hecha luego de 1 año de haber sido colocados, con seroma persistente y asociados o no con síntomas como dolor, masas,

tumefacción o asimetría en los senos. Factores de riesgo se cree serian la presencia de una biopelícula subclínica presente en los implantes texturizados, la contractura capsular, predisposición genética, etiología autoinmune o estimulación crónica de células T como mecanismo patogénico. ^(10, 11,12)

Los cronología fisiopatogénica del LACG se daría por una reacción a cuerpo extraño con formación de una capsula fibrosa alrededor del implante, justo luego de su inserción se recubre el implante con una película delgada de proteínas, posteriormente una matriz fibrosa se desarrolla desde un trombo periprotésico. En ese momento se desencadena una cascada de reacciones inflamatorias mediadas por células, vías fibrinolíticas extrínsecas del complemento y de la cinina, resultando en la activación de macrófagos, linfocitos y fibroblastos, formando una capsula fibrosa. La presencia crónica de un cuerpo extraño puede resultar en prolongada estimulación de los linfocitos, reacciones de hipersensibilidad tardía, curación aberrante de las lesiones, y con el tiempo, expansión clonal de las células T. Al continuarse presentando la inflamación en forma crónica, con el tiempo se siguen activando células T con la consecuente posibilidad de mutación en alguna línea celular que causa activación, independiente de los estímulos por antígenos para su crecimiento. ⁽¹²⁾

III. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA EN LA LITERATURA

La asociación para el desarrollo de LACG en mujeres con prótesis mamarias comparadas con las que no tienen un implante es 18,2 veces mayor (OR 18.2 IC95%, 2.1–156.8). Basado en estos datos, los investigadores estiman una incidencia de 0.1 a 0.3 de casos de BIA-LACG por 100.000 mujeres con prótesis mamaria por año, sin embargo los estudios son muy cortos en duración o con insuficiente tamaño de muestra para concluir fehacientemente sobre esta asociación ⁽¹⁰⁾

En promedio 9 años después del implante se presentó fibrosis capsular peri-implante con efusión maligna. Los seromas que perduren más de un año post-implante y que no puedan ser explicados por trauma o por infección son sospechosos de la enfermedad, además una tercera parte presentan una masa, todos estos hallazgos pueden ser vistos por ultrasonografía como test inicial y PET (Positron Emission Tomography) como examen

confirmatorio. Posteriormente se aspira el contenido de la efusión y se observa histopatológicamente y por inmunohistoquímica (proteína CD30 en superficie) para realizar la confirmación ⁽¹⁰⁾. Es de resaltar que en todas las revisiones consultadas se encuentra un amplio rango de inicio de presentación (1 a 32 años), con una edad promedio oscilante en 50 años del paciente. ^(11,12)

Su tratamiento requiere remoción quirúrgica del implante, capsulectomía y resección de masas y tejido con comprobación de borde libre. También se recomienda tratamiento coadyuvante con radioterapia y quimioterapia. Debido a que la efusión puede no estar limitada, el linfoma puede quedarse contenido o diseminarse, empeorando el pronóstico de la enfermedad, aún al ser tratada de forma agresiva. ⁽¹⁰⁾

Se creó por parte de la Fundación de Cirugía Plástica a la par con la Sociedad Americana de Cirujanos Plásticos y la FDA un proyecto denominado PROFILE que busca desarrollar un registro de linfoma de células grandes anaplásicos en implantes mamarios para aumentar los datos científicos existentes, los datos son recolectados de forma retrospectiva y prospectiva en casos confirmados de LACG primario de mujeres con implantes de senos. Refieren que la información está disponible para su estudio en el dominio www.thepsf.org.⁽¹⁰⁾ La aparición del tumor no es dependiente del tiempo (4 meses a 25 años) ^(10, 11, 12, 13,14)

En un estudio de revisión de la literatura de 173 casos del 2016, se encontró dentro de las características de la población incluida que, la mayoría de los reportes fueron de pacientes de Estados Unidos (112), seguido de Francia (9) La compañía que más se vio afectada fue Allergan (97 casos que incluyeron las compañías Mcghan y Cox adquiridas por Allergan). El relleno encontrado con más frecuencia en estos casos fue el de Silicona (61), seguido de Solución Salina (48), la lesión inicial que presentó la mayoría fue el seroma (104) y en la indicación de la cirugía no hubo un evento más predominante que el otro (Cosmética 75 contra Reconstructiva 62). ⁽¹⁴⁾ Estos datos se repiten en otras revisiones realizadas casi simultáneamente, con menos cantidad de casos y posiblemente con casos repetidos ⁽¹³⁾. La mortalidad conocida nunca fue superior al 10%, sin embargo en todas las revisiones se

encontró sesgos importantes de información y la supervivencia a más de 5 años sobrepasa el 90%.⁽¹²⁾

Los fabricantes estiman que la mayoría de los implantes suaves son vendidos en EUA en contraparte de los texturizados, en Europa. En esta revisión creen que son suficientes los casos para promulgar una posible etiología. Refieren que es claro que existe una causa inflamatoria crónica, en donde la capsula de implantes texturizados generan mayor componente inflamatorio que los implantes suaves. Las características encontradas en la población afectada (sitio específico y material específico) hace pensar en una multifactorial causa iniciadora por implantes de superficie texturizada de silicona.⁽¹⁴⁾

De nuevo citando el último informe de la FDA: “Toda la información hasta la fecha sugiere que las mujeres con implantes mamarios tienen un riesgo muy bajo pero aumentado de desarrollar ALCL en comparación con las mujeres que no tienen implantes mamarios. La mayoría de los casos de ALCL asociada a implantes mamarios se tratan mediante la extirpación del implante y la cápsula que rodea el implante y algunos casos han sido tratados con quimioterapia y radiación.”⁽²⁾

IV. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

En un trabajo, luego del concepto emitido por un panel de expertos en varias especialidades médicas, (norteamericanas) evaluaron la evidencia encontrada hasta el 2014 acerca del tema, concluyeron luego de revisar la existente literatura lo siguiente:⁽¹⁵⁾

1. La mejor forma de llamar a esta “entidad” es Linfoma Anaplásico de Células Gigantes Asociado a Implante Mamario (BIA – LACG), por ser una entidad nueva y con características diferentes a la LACG.
2. Los Seromas tardíos que se presentan mayores a 1 año después de la implantación, deben ser evaluados a través de ecografía, se debe aspirar el líquido y enviarlo a cultivo, citología, citometría de flujo, análisis de inmunohistoquímica (CD30+, AKL-negativo) y ser revisado por hematopatólogo.
3. Se recomienda la extracción quirúrgica del implante afectado y capsulectomía.

4. La vigilancia debe consistir en clínica de seguimiento al menos cada 6 meses durante al menos 5 años y ecografía de mama al año durante al menos 2 años
5. BIA-LACG es una enfermedad indolora usualmente con un buen pronóstico, a menos que se extienda más allá de la cápsula o presente una masa.
6. Quimioterapia y radioterapia no se deben dar a todos los pacientes con BIA-LACG, los casos deben ser particularizados.

Otros puntos importantes de discusión evaluados y en los que se llegó a un acuerdo por parte de los panelistas fueron:

1. En cuanto a factores de riesgo dependientes del paciente: No hay evidencia de asociación con grupos étnicos, estado nutricional, expresión de proteínas HLA de superficie, antecedentes de enfermedades autoinmunes, antecedentes de linfomas previos o factores de riesgo conocidos para ellos y LACG en otras partes del cuerpo.
2. En cuanto a factores de riesgo dependientes del acto quirúrgico: No hay evidencia de asociación con el sitio de alojamiento del implante (subglandular o submuscular),
3. En cuanto a factores de riesgo dependientes del implante: No hay evidencia de asociación con el tamaño del implante y pérdidas del relleno de silicona in situ. Existe una alta probabilidad de asociación causal con los implantes con cubierta de textura que los de cubierta suave.

LAS RECOMENDACIONES DE LA FDA PARA PRESTADORES DE SALUD ⁽²⁾

1. Si tiene pacientes con implantes mamarios, debe continuar proporcionándoles atención y apoyo de rutina. BIA-ALCL es una condición muy rara; Cuando se produce, se ha identificado con mayor frecuencia en pacientes sometidos a operaciones de revisión de implantes para seroma persistente de inicio tardío. Debido a que generalmente sólo se ha identificado en pacientes con síntomas tardíos como dolor, bultos, hinchazón o asimetría, **no se recomienda la extirpación profiláctica del implante mamario en pacientes sin síntomas u otra anomalía.**

2. La mayoría de los casos confirmados de BIA-ALCL se han producido en mujeres con implantes mamarios con textura. Proporcionar el etiquetado de los fabricantes, así como cualquier otro material educativo a sus pacientes antes de la cirugía y discutir con ellos los beneficios y riesgos de los diferentes tipos de implantes.
3. Considerar la posibilidad de BIA-ALCL cuando se tiene un paciente con seroma de periimplante persistente y de inicio tardío, remítase a un especialista apropiado para su evaluación. La evaluación diagnóstica debe incluir la evaluación citológica del líquido de seroma con frotis manchados de Wright Giemsa y pruebas de inmunohistoquímica de bloque de células para marcadores de diferencial (CD) y linfoma quinasa Anaplásico (ALK).
4. Desarrollar un plan de tratamiento individualizado en coordinación con el equipo de atención multidisciplinaria del paciente.

LAS RECOMENDACIONES DE LA FDA PARA LOS PACIENTES ⁽²⁾

1. Antes de obtener los implantes mamarios, asegúrese de hablar con su proveedor de atención médica acerca de los beneficios y riesgos de la superficie texturizada frente a los implantes de superficie lisa. Aunque es raro, BIA-ALCL parece desarrollarse más frecuentemente en mujeres con implantes texturizados que en mujeres con implantes de superficie lisa.
2. Si se tienen implantes mamarios, no hay necesidad de cambiar su atención médica de rutina y seguimiento. BIA-ALCL es raro. Aunque no es específico de BIA-ALCL, debe seguir las recomendaciones médicas estándar, incluyendo:
 - a. Siga las instrucciones de su médico sobre cómo monitorear sus implantes mamarios.
 - b. Si nota algún cambio, comuníquese con su médico inmediatamente para programar una cita.

- c. Obtenga una mamografía rutinaria
- d. Si tiene implantes mamarios rellenos de gel de silicona, obtenga una resonancia magnética periódica (MRI) para detectar rupturas (la primera resonancia magnética debe ocurrir tres años después de la cirugía de implante y cada dos años a partir de entonces).

V. REFERENCIAS

1. US Food and Drug Administration. (2011). Anaplastic large cell lymphoma (ALCL) in women with breast implants: preliminary FDA findings and analyses. *Center for Devices and Radiological Health Silver Spring, MD.*
2. US Food and Drug Administration. (2017). Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma (BIA-ALCL). Medical Devices: <https://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/ImplantsandProsthetics/BreastImplants/ucm239995.htm>.
3. Maxwell, G. P., & Gabriel, A. (2009). The evolution of breast implants. *Clinics in plastic surgery, 36*(1), 1-13.
4. Quinn, T. T., Miller, G. S., Rostek, M., Cabalag, M. S., Rozen, W. M., & Hunter-Smith, D. J. (2015). Prosthetic breast reconstruction: indications and update. *Gland Surgery.*
5. Barr, S. P., Topps, A. R., Barnes, N. L. P., Henderson, J., Hignett, S., Teasdale, R. L., ... & Collaborative, N. B. S. R. (2016). Infection prevention in breast implant surgery—A review of the surgical evidence, guidelines and a checklist. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO), 42*(5), 591-603.
6. Duxbury, P. J., & Harvey, J. R. (2016). Systematic review of the effectiveness of polyurethane-coated compared with textured silicone implants in breast surgery. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery.*
7. Headon, H., Kasem, A., & Mokbel, K. (2015). Capsular Contracture after Breast Augmentation: An Update for Clinical Practice. *Archives of plastic surgery, 42*(5), 532-543.
8. Liu, X., Zhou, L., Pan, F., Gao, Y., Yuan, X., & Fan, D. (2015). Comparison of the postoperative incidence rate of capsular contracture among different breast implants: a cumulative meta-analysis. *PloS one, 10*(2), e0116071.
9. Escudero, F. J., Guarch, R., & Lozano, J. A. (2005). Reacción tisular a las prótesis mamarias: Contractura capsular periprotésica. In *Anales del Sistema Sanitario de Navarra* (Vol. 28, pp. 41-53). Gobierno de Navarra. Departamento de Salud..
10. Clemens, M. W., & Miranda, R. N. (2015). Coming of Age: Breast Implant–Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma After 18 Years of Investigation. *Clinics in Plastic Surgery, 42*(4), 605-613.
11. Kim, B., Predmore, Z. S., Mattke, S., van Busum, K., & Gidengil, C. A. (2015). Breast Implant–associated Anaplastic Large Cell Lymphoma: Updated Results from a Structured Expert Consultation Process. *Plastic and Reconstructive Surgery Global Open, 3*(1).

12. Ye, X., Shokrollahi, K., Rozen, W. M., Conyers, R., Wright, P., Kenner, L., ... & Whitaker, I. S. (2014). Anaplastic large cell lymphoma (ALCL) and breast implants: breaking down the evidence. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*, 762, 123-132.
13. Story, S. K., Schowalter, M. K., & Geskin, L. J. (2013). Breast Implant-associated ALCL: a unique entity in the spectrum of CD30+ lymphoproliferative disorders. *The oncologist*, 18(3), 301-307.
14. Brody, G. S., Deapen, D., Taylor, C. R., Pinter-Brown, L., House-Lightner, S. R., Andersen, J. S., ... & Epstein, A. L. (2015). Anaplastic large cell lymphoma occurring in women with breast implants: analysis of 173 cases. *Plastic and reconstructive surgery*, 135(3), 695-705.
15. Gidengil CA, Predmore Z, Mattke S, et al. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma: a systematic review. *Plast Reconstr Surg*. 2015 Mar;135(3):713-20. doi: 10.1097/PRS.0000000000001037.
16. Kim, B., Predmore, Z. S., Mattke, S., van Busum, K., & Gidengil, C. A. (2015). Breast Implant-associated Anaplastic Large Cell Lymphoma: Updated Results from a Structured Expert Consultation Process. *Plastic and Reconstructive Surgery Global Open*, 3(1).
17. Rupani, A., Frame, J. D., & Kamel, D. (2015). Lymphomas associated with breast implants: a review of the literature. *Aesthetic Surgery Journal*, 35(5), 533-544.
18. Lazzeri, D., Agostini, T., Bocci, G., Giannotti, G., Fanelli, G., Naccarato, A. G., ... & D'Aniello, C. (2011). ALK-1-Negative Anaplastic Large Cell Lymphoma Associated With Breast Implants: A New Clinical Entity. *Clinical breast cancer*, 11(5), 283-296.