

# LINFOMA ANAPLÁSICO DE CÉLULAS GRANDES ASOCIADO A IMPLANTES MAMARIOS

**Documento  
de consenso**

**Linfoma anaplásico de células grandes asociado a implantes mamarios.**

**Documento de consenso**

ISBN: **978-84-09-15157-8**

Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria (SESPM)

Sociedad Española de Diagnóstico por Imagen de la Mama (SEDIM)

4º Congreso Español de la Mama



## AUTORES

**Ricardo Pardo**

Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España

**Rosa Quintana**

Hospital General Universitario de Ciudad Real, Ciudad Real, España

**Antonio Piñero**

Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España

**Carlos Vázquez**

Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria, España

**Jacobo Cabañas**

Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

**Fernando Martínez Regueira**

Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España

**Teresa Palomo**

Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España

**Pilar Llamas**

Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España

**Raúl Córdoba**

Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España

**Lorenzo Rabadán**

Hospital Universitario Torrejón, Torrejón de Ardoz, Madrid, España

**Raquel Barriga**

Hospital Universitario Torrejón, Torrejón de Ardoz, Madrid, España

**José Mallent**

Hospital Universitario de la Ribera, Alzira, Valencia, España

**Ander Urruticoetxea**

Onkologikoa, Donosti, España

**Manel Algara**

Hospital Universitario del Mar, Barcelona, España

**Ángel Montero**

Hospital Universitario HM San Chinarro, Madrid, España

**Laia Bernet**

Grupo Ribera Salud, España

**María Eugenia Rioja**

Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

**Grupo de Expertos de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria (SESPM)**  
Madrid, España

# LINFOMA ANAPLÁSICO DE CÉLULAS GRANDES ASOCIADO A IMPLANTES MAMARIOS.

## Documento de consenso

# PARTE I EPIDEMIOLOGÍA, PATOGENIA, CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO.

## INTRODUCCIÓN

El Linfoma Anaplásico de Células Grandes Asociado a Implantes Mamarios (BIA-ALCL según sus siglas en inglés) es un tipo raro de Linfoma No Hodgkin que se caracteriza por expresar siempre el CD30 y haberse descrito en el contexto de la cirugía reconstructora de mama mediante implantes. En 1997 se describió el primer caso en una paciente de 41 años con una masa incluida en la cápsula de una prótesis colocada con motivos estéticos<sup>(1)</sup>. En 2011, la U.S. Food and Drug Administration (FDA) publicó una alarma de seguridad promoviendo un esfuerzo internacional para intentar comprender los motivos de aparición de esta nueva enfermedad<sup>(2)</sup>. En ese momento se conocía al existencia de 63 casos en el mundo y se estimaba que el número de cirugías con implante estaba entre los 5 y 10 millones (550.000 anuales solo en EEUU) con lo que la incidencia de la enfermedad se consideró extremadamente rara. Desde entonces se han ido notificando cada vez más casos y, de forma progresiva, se ha convertido en motivo de preocupación tanto para los especialistas involucrados y la industria implicada como para las pacientes.

El diagnóstico y tratamiento de esta rara enfermedad debe ser realizado desde un punto de vista multidisciplinario, motivo por el cual se ha decidido realizar este documento de consenso desde la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria, al ser la única sociedad científica multidisciplinaria dedicada de forma específica al estudio de la mama y sus enfermedades y que aglutina a todas las especialidades que forman parte de su diagnóstico, tratamiento y seguimiento

En este primer artículo del Documento de Consenso, se revisarán los aspectos relacionados con la epidemiología, la etiopatogenia, su clínica y diagnóstico.

## EPIDEMIOLOGÍA

Desde 1997 se han comunicado más de 500 casos de BIA-ALCL en 23 países. La mayor serie publicada corresponde a 173 casos recogidos de la literatura mundial en la que todas las pacientes habían recibido, en algún momento, un implante texturado a lo largo de su evolución<sup>(5)</sup>.

La incidencia internacional es variable y oscila entre 1 de cada 1.000 y 1 de cada 10.000 implantes<sup>(4-6)</sup>. Hasta el momento actual Australia ha declarado 72 casos, **3 de ellos con resultado de muerte**<sup>(7)</sup>, 41 casos en el Reino Unido<sup>(8,9)</sup>, 22 en Italia<sup>(10)</sup>, 43 en Holanda<sup>(11)</sup>, 19 en Francia<sup>(12)</sup>, 7 en Alemania<sup>(13)</sup> y 149 confirmados en los Estados Unidos (para un total de 414 casos con **9 muertes asociadas**)<sup>(4,14)</sup>

No es posible determinar el riesgo de desarrollar un BIA-ALCL tras la colocación de un implante de forma exacta pero, por estimación, su incidencia es de 1/2832 mujeres con implantes de poliuretano en Australia y Nueva Zelanda, de 1/30.000 con implantes texturados en los EEUU y de 1/24.000 en el Reino Unido, basado en el número total de implantes vendidos<sup>(6)</sup>. Agrupada por edades, la tasa de incidencia es de 1/35.000 en pacientes de 50 años de edad, 1/12.000 a los 70 años y 1/7.000 con 75 años<sup>(11)</sup>.

En 2016 la OMS clasificó al BIA-ALCL como un nuevo tipo de linfoma<sup>(15)</sup>.

## ETIOPATOGENIA

En el momento actual no está clara la etiología del BIA-ALCL, pero existe una evidente relación de la presencia de implantes mamarios texturados con la aparición de esta enfermedad.

**La infección crónica** en el lugar de colocación del implante, al igual que en la aparición de otros linfomas no Hodgkin, parece tener un papel importante<sup>(16)</sup> y en algunos grupos se ha asociado de forma importante con la aparición del BIA-ALCL<sup>(17)</sup>.

Hu. H et al. publicaron un estudio de las cápsulas periprotésicas en el que se comparaban 26 casos de BIA-ALCL con 62 casos sin evidencia tumoral y se evidenció un mayor crecimiento de bacterias en los casos asociados a linfoma, con una mayor proporción de *Ralstonia* spp. presente en las muestras con ALCL frente a las muestras

no tumorales, en las que se aisló con más frecuencia *Staphylococcus spp*<sup>(18)</sup>.

También, y debido a su escasa incidencia y al hecho de no haberse comunicado ningún caso en determinadas poblaciones (ninguno en mujeres asiáticas), se ha propuesto la posible implicación de un **componente genético** en el desarrollo de esta enfermedad<sup>(4)</sup>.

Desde el punto de vista etiopatogénico, no obstante, lo más relevante en la actualidad es el hecho de que los **implantes texturados** están presentes en la mayoría de los LACG-AI, y el mecanismo de acción parece ser una **respuesta inmune** intensa a la silicona por parte de los linfocitos T, responsables de la inmunidad celular, que acabaría originando el linfoma<sup>(19)</sup>.

El modelo de progresión descrito por Clemens et al.<sup>(21)</sup> estima que el BIA-ALCL comienza como células individuales alrededor del implante texturado que, por un mecanismo no conocido completamente, favorece el crecimiento celular y la necrosis que inicialmente se manifiestan como derrame. Las células tumorales surgen en la cara interna capsular y están en contacto con el implante, y la diferencia entre los casos se basa en la extensión de la infiltración a través de la misma, su profundidad y, en los casos avanzados, a la afectación de los dos lados de la cápsula e incluso de la mama o los tejidos blandos circundantes. Cualquier masa detectada indica que el tumor ha traspasado la cápsula pudiendo llegar a pared torácica y ganglios regionales. En todos los casos de mortalidad descritos hasta el momento la enfermedad se ha diagnosticado cuando esa infiltración ya se había producido con afectación sistémica<sup>(20-21)</sup>.

## CLÍNICA

En el 60-80% de las mujeres el BIA-ALCL debuta como un seroma agudo y persistente que suele ir acompañado de un aumento del diámetro de la mama, asimetría y dolor<sup>(21)</sup>. El seroma tardío (más de un año tras el implante) ocurre entre un 0.05% y el 0.1% de las pacientes con implante texturado y entre ellas el riesgo **de desarrollar el BIA-ALCL es del 9-13%**<sup>(22,23)</sup>. De hecho, su diagnóstico se suele realizar tras 7-10 años de la colocación del implante, con un rango entre 2,2 meses y 28 años<sup>(3,4)</sup>. Otras causas de aparición de derrames tardíos son la infección y los traumatismos, que siempre deben ser descartados.

El BIA-ALCL es bilateral en el 5% de los casos, las adenopatías aparecen en un 15%

de los casos y en un 10-20% la aparición del BIA-ALCL se asocia a la presencia de una masa palpable en la cápsula alrededor del implante<sup>(17,21)</sup>. En casos más raros debuta con la aparición de un rash cutáneo o como una contractura capsular, pero ésta suele ser semiología acompañante, no habiéndose descrito nunca su aparición asociada solo a la contractura capsular<sup>(24)</sup>.

El 60% de los casos están relacionados con cirugía estética y en el 40% con cirugía reconstructiva, sin embargo, gracias al seguimiento más controlado, los BIA-ALCL se diagnostican antes en las pacientes reconstruidas por cáncer<sup>(25)</sup>.

La enfermedad no ocurre solo en mujeres, sino que también se ha visto en tres pacientes transexuales con implantes texturados<sup>(1)</sup>.

Por todo lo anterior, desde un punto de vista clínico, **todas las pacientes** con signos o síntomas de un posible BIA-ALCL, **deberán ser evaluadas y remitidas a un Departamento de Radiología** para realizar las diferentes exploraciones que permitan el diagnóstico diferencial<sup>(26,27)</sup>.

## DIAGNÓSTICO

### PRUEBAS DE IMAGEN: RADIOLOGÍA

Aunque la mamografía (con o sin tomosíntesis asociada) no está incluida en el protocolo de diagnóstico ante la sospecha clínica del BIA-ALCL, puede ser la prueba inicial que alerte al radiólogo en casos asintomáticos, ya que puede detectar cambios en la apariencia del implante, generalmente por la presencia de una colección periprotésica o una masa asociada, aunque para distinguir entre ambos es necesaria la realización de una ecografía complementaria. La sensibilidad y la especificidad de la mamografía para detectar estas anomalías son de 73 % y 50 %, respectivamente<sup>(28)</sup>.

Por otra parte, las pacientes que presenten signos o síntomas relacionados con el BIA-ALCL, particularmente el desarrollo de seroma tardío, serán subsidiarias de exploraciones radiológicas dirigidas.

Como ya se ha mencionado al hablar de la clínica, esta forma de linfoma debe considerarse en el diagnóstico diferencial de cualquier derrame periprotésico subagudo/tardío, excluyendo otras causas como la rotura protésica (aunque como regla general, en estos casos no aumenta el volumen mamario), las infecciones o los traumatismos recientes en la pared torácica. En este contexto, se debe diferenciar del

hallazgo incidental de mínima cantidad de líquido periprotésico (5-10 ml) asociado a implantes en pacientes asintomáticos y que no requiere más investigación, a diferencia de los derrames periprotésicos asociados a BIA-ALCL cuyas cantidades oscilan entre 200 a 1000 ml<sup>(29)</sup>.

Así pues, el estudio inicial ante la sospecha clínica se realizará mediante ecografía para evaluar la presencia de derrame periprotésico, nódulos/masa mamaria o adenopatías (con más frecuencia axilares (93%)<sup>(30)</sup>, y más raras en la mamaria interna o supraclaviculares). La ecografía presenta una sensibilidad del 84% y una especificidad del 75% para la detección de derrame y una sensibilidad del 46% y una especificidad del 100% para la detección de masas<sup>(31)</sup> y representa la prueba más eficiente para la detección de derrame periprotésico, así como de utilidad para guiar la toma de muestra para citología o biopsia ante la sospecha de BIA-ALCL<sup>(30)</sup>.

En aquellos casos en los que la ecografía no sea concluyente se debe indicar una Resonancia Magnética (RM)<sup>(24,32)</sup>. La RM, sin y con contraste intravenoso, tiene una sensibilidad del 82 % y una especificidad 33 % para la detección de derrame, y una sensibilidad del 50 % y una especificidad del 93 % para la detección de masas<sup>(31)</sup>.

Para continuar el estudio del derrame periprotésico, será necesario realizar una punción con aguja fina (PAAF) que, guiada por ecografía, permitirá valorar en todo momento la posición del implante, así como su integridad. Se deberán extraer, como mínimo, 10 ml, siendo lo ideal desde 50 ml y recomendable extraer la mayor cantidad de líquido posible para facilitar el posterior estudio por parte de Anatomía Patológica, que incluirá citología y una citometría de flujo para la determinación de CD30.

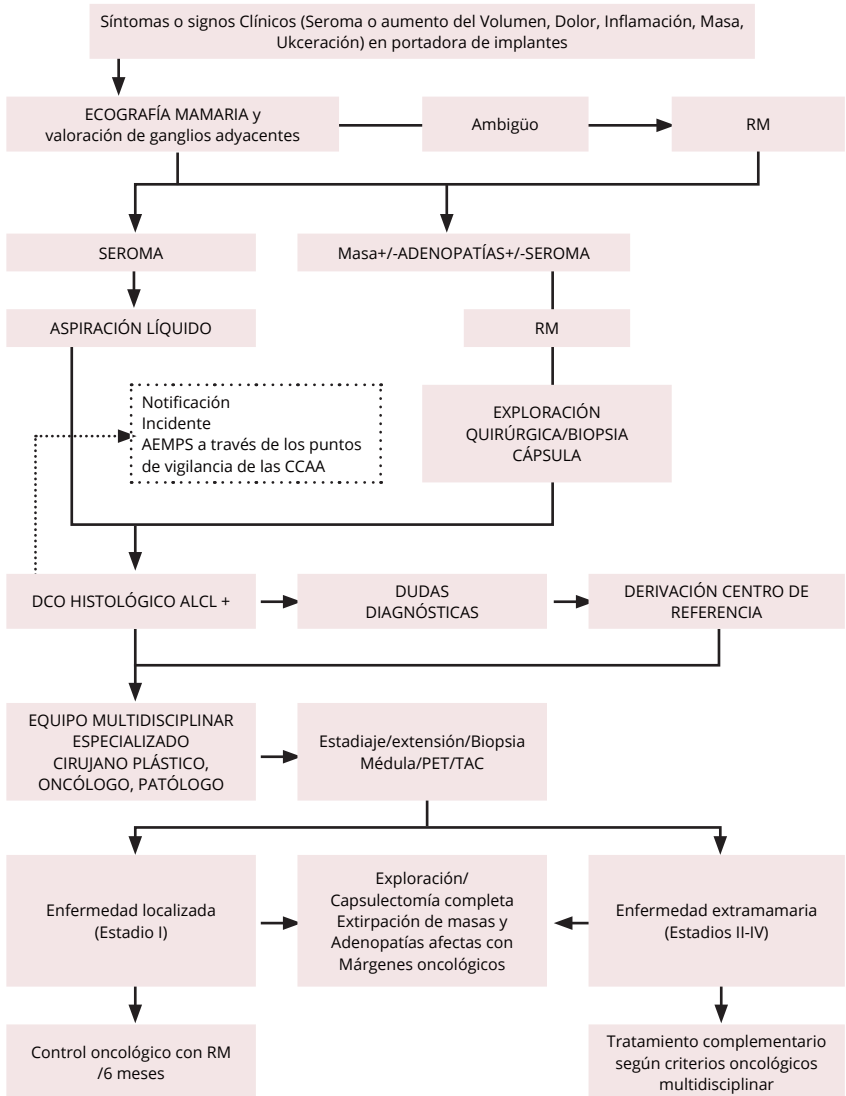
Por el contrario, en aquellos casos en los que se presente como masa, será necesario realizar una biopsia con aguja gruesa (BAG) (preferiblemente con calibre 14G) guiada por ecografía. Si el debut clínico es como adenopatía, deberá caracterizarse histológicamente también mediante BAG guiada por ecografía, si la localización lo permite, o mediante biopsia escisional si ésta no fuese posible. En todo caso sería conveniente completar el estudio de extensión mediante PET-CT, exploración que es útil tanto para valorar otras localizaciones posibles de afectación como, posteriormente, en el seguimiento de la respuesta al tratamiento.

Ante un estudio con resultado citológico o histológico indeterminado y un alto índice de sospecha clínica se podrá repetir la PAAF si persiste líquido periprotésico en cantidad suficiente o la biopsia, o bien remitir la consulta a un centro con experiencia en diagnóstico y tratamiento en linfomas.



Un esquema del manejo diagnóstico radiológico se puede ver en el contexto del algoritmo de actuación que muestra la Figura 1.

**Figura 1: Algoritmo de actuación ante la sospecha de BIA-ALCL**



## PRUEBAS DE IMAGEN: MEDICINA NUCLEAR

Las pautas actuales sobre cómo se debe manejar esta afección se basan en estudios observacionales. La mayor revisión<sup>(30)</sup> hasta el momento incluyó estudios de imágenes de 44 pacientes con BIA-ALCL probado histológicamente, que datan de 1997 a 2013, y revisa la aportación de los estudios de imagen (ecografía, CT, RM, PET-CT y mamografía). Diecinueve de los 44 pacientes se sometieron a PET-CT el cual detectó derrame en 5/13 (38%) y masa en 7/11 (64%) pacientes. Cuatro pacientes mostraron una captación difusa alrededor de los implantes. Once pacientes mostraron captación focal en la cara posterior de la cápsula, así como captación en los ganglios de cadena mamaria interna y supraclaviculares. Una paciente con masa mostraba intensa captación de 18F-FDG en la masa del tejido blando adyacente al implante, así como una captación en el ganglio linfático axilar ipsilateral.

La sensibilidad/especificidad de la PET/CT para detectar un derrame es 38% - 83%, mostrando un patrón de captación difuso de 18F-FDG alrededor de la prótesis. Para detectar una masa la sensibilidad y especificidad comunicadas son de 64% - 88 %, respectivamente, siendo la captación de 18F-FDG intensa, redondeada y homogénea, similar a otros tipos de linfomas no Hodgkin que afectan a la mama. Como diagnóstico diferencial en este escenario, las características de la PET-CT en el linfoma de mama no asociado con implantes incluyen un aumento difuso de la acumulación de 18F-FDG, la captación unilateral de forma anular de 18F-FDG en el tejido mamario, o una actividad homogénea intensa y redonda en las masas mamarias.

Tras la realización de una ecografía como herramienta de detección para casos sospechosos, la estadificación de los casos confirmados se debe realizar con PET-CT. Así, para los casos de diagnóstico confirmado, una exploración PET-CT con 18F-FDG permite demostrar la presencia de masas capsulares asociadas, afectación de la pared torácica, afectación ganglionar regional y/o la existencia de metástasis a distancia.

La PET-CT puede, además, contribuir a la planificación quirúrgica, permitiendo establecer una adecuada estrategia de resección y del momento de la cirugía, concretando, por ejemplo, la indicación de quimioterapia neoadyuvante ante casos inicialmente irresecables por invasión de la pared torácica.

## DIAGNÓSTICO PATOLÓGICO E INMUNOHISTOQUÍMICO

El diagnóstico definitivo del BIA-ALCL se realiza tanto en el líquido aspirado del seroma como en el tejido biopsiado si existe tumoración evidente. Se observan células linfoides con rasgos distintivos de este tipo de neoplasia (Hallmark cells), consistentes en células grandes, irregulares, de núcleo reniforme excéntrico, citoplasma basófilo y destacada región Golgi eosinófila. Puede haber presencia de ocasionales células Reed-Sternberg-like sobre un fondo que es de aspecto inflamatorio, pudiendo existir necrosis. Inmunohistoquímicamente, las células tumorales expresan de forma uniforme CD30 y son negativas para ALK.

El procedimiento a seguir en el Servicio de patología es el siguiente:

- **CITOLOGÍA:** En caso de que la muestra proceda del líquido aspirado del seroma, se debe fijar de forma convencional y realizar, en los casos en que sea posible, bloque celular y CD30 y ALK como tinciones imprescindibles. Si se dispone de citometría de flujo, se procederá de acuerdo al procedimiento e, igual que con la citología convencional, es imprescindible realizar CD30 y ALK. Otros marcadores como CD2, CD3, CD4, CD6, CD7, CD8 y CD45, aunque útiles, no son imprescindibles.
- **BIOPSIA:** Se procesará el tejido de forma habitual (fijación en formol, inclusión en parafina y tinción con Hematoxilina y Eosina (H&E)) y, además, se realizarán tinciones inmunohistoquímicas con los siguientes marcadores: CD2, CD3, CD4, CD6, CD7, CD8, CD30, CD45 y ALK.

El inmunofenotipo es de CD30+ (100%, membrana y Golgi) y ALK negativo. CD3 y BCL-2 son frecuentemente positivos (lo mismo que en los linfomas T periféricos) y EMA es frecuentemente negativo.

Siempre que sea posible, se debe especificar el clon del anticuerpo utilizado, así como cualquier posible variación en el procesado habitual de la muestra.

No se conocen alteraciones moleculares específicas asociadas a este tipo de linfoma.

# BIBLIOGRAFÍA

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. US Food and Drug Administration. Anaplastic large cell lymphoma (ALCL) in women with breast implants: preliminary FDA findings and analyses. <https://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/ImplantsandProsthetics/BreastImplants/ucm239995.htm>.
3. 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;135:695-705.
4. Srinivasa DR, Miranda RN, Kaura A, Francis AM, Campanale A, Boldrini R et al. Global adverse event reports of breast implant-associated ALCL: an international review of 40 government authority databases. *Plast Reconstr Surg* 2017;139:1029 – 1031
5. de Jong D, Vasmel WL, de Boer JP, Verhave G, BARbé E, Casparie MK et al. Anaplastic large-cell lymphoma in women with breast implants. *JAMA*. 2008;300: 2030-2035.
6. Vase MO, Friis S, Bautz A, Bendix K, Sørensen HT, d'Amore F. Breast implants and anaplastic large-cell lymphoma: a danish population- based cohort study. *Cancer Epidemiol Bio- markers Prev*. 2013;22:2126-2129.
7. Sieber DA, Adams WP Jr. What's Your Micromort? A Patient-Oriented Analysis of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma (BIA-ALCL). *Aesthet Surg J*. 2017;37:887-891.
8. MHRA. 2018 Guidance on breast implants and anaplastic large cell lymphoma (ALCL). See <https://www.gov.uk/guidance/breast-implants-and-anaplastic-large-cell-lymphoma-alcl>.
9. Johnson L, O'Donoghue JM, McLean N, Turton P, Khan AA, Turner SD et al. Breast implant associated anaplastic large cell lymphoma: the UK experience. Recommendations on its management and implications for informed consent. *Eur J Surg Oncol*. 2017;43:1393 – 1401.
10. Campanale A, Boldrini R. In press. BIA-ALCL incidence: the variable to be included in the denominator. *Plast Reconstr Surg*. 2018 Jan 17. doi:10.1097/PRS.0000000000004278. [Epub ahead of print]
11. de Boer M van Leeuwen FE, Hauptmann M, Overbeek LIH, de Boer JP, Hijmering NJ et al. Breast implants and the risk of anaplastic large-cell lymphoma in the breast. *JAMA Oncol*. 2018;4:335 – 341.
12. Laurent C, Delas A, Gaulard P, Haioun C, Moreau A, Xerri L et al. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma: two distinct clinicopathological variants with different outcomes. *Ann Oncol*. 2016;27:306 – 314.
13. BfArM. 2018 Möglicher Zusammenhang zwischen Brustimplantaten und der Entstehung eines anaplastischen großzelligen Lymphoms (ALCL). See [http://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Medizinprodukte/DE/Breustimplantate\\_ALCL\\_FDA.html](http://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Medizinprodukte/DE/Breustimplantate_ALCL_FDA.html).
14. Doren EL, Miranda RN, Selber JC, Garvey PB, Liu J, Medeiros LJ et al. U.S. epidemiology of breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma. *Plast Reconstr Surg* 2017;139:1042-1050.
15. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL4, Stein HS, Siebert R et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127:2375-2390.
16. Turner SD. 2019 The cellular origins of breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma (BIA-ALCL): implications for immunogenesis. *Aesthet Surg J*. 2019; 39 (Supplement. 1):S21-S27
17. Loch-Wilkinson A, Beath KJ, Knight RJW, Wessels WLF, Magnusson M, Papadopoulos T et al. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma in Australia and New Zealand: high-surface-area textured implants are associated with increased risk. *Plast Reconstr Surg*. 2017;140:645-654

18. Hu. H, Johani K, Almatroudi A, Vickery K, Vickery K, Van Natta B, Kadin ME, et al. Bacterial biofilm infection detected in breast implant- associated anaplastic large-cell lymphoma. *Plast Reconstr Surg.* 2016;137:1659-69
19. Meza ME, Caballero C, Chaux A., Periprosthetic breast capsules and immunophenotypes of inflammatory cells. *Eur J Plast Surg.* 2012;35:647-651
20. Quesada AE, Medeiros LJ, Clemens MW, Ferrufibo-Shmidt MC, Pina-Oviedo S, Miranda RN. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma: a review. *Mod Pathol.* 2019;32:166-188.
21. Clemens MW, Medeiros LJ, Butler CE, Hunt KK, Fanale MA, Horwitz S 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.
22. McGuire P, Reisman NR, Murphy DK. Risk factor analysis for capsular contracture, mal- position, and late seroma in subjects receiving Natrelle 410 form- stable silicone breast im- plants. *Plast Reconstr Surg.* 2017;139:1-9.
23. Clemens MW, Nava MB, Rocco N, Miranda RN. Understanding rare adverse sequelae of breast implants: anaplastic large-cell lym- phoma, late seromas, and double capsules. *Gland Surg.* 2017;6:169-184.
24. Lazzeri D, Zhang YX, Huemer GM, Larcher L, Agostini T. Capsular contracture as a further presenting symptom of implant- related anaplastic large cell lymphoma. *Am J Surg Pathol.* 2012;36:1735–1736; author reply 1736–1738.
25. Miranda RN, Aladily TN, Prince HM, Kanagia-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* 2014;32:114-20
26. Horwitz SM, Ansell SM, Ai WZ, Barnes J, BArta SK, Choi M et al. NCCN guidelines insights: non-Hodgkin's lymphomas, version 2.2018. *J Natl Compr Canc Netw.* 2018;16:123-135.
27. Clemens MW, Horwitz SM. NCCN Consensus Guidelines for the Diagnosis and Management of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma. *Aesthet Surg J.* 2017; 37:285-289.
28. Dashevsky BZ, Gallagher KM, Grabenstetter A, Cordeiro PG, Dogan A, Morris EA et al. *Breast J.* 2019 ;25:69-74
29. Xu J, Wei S. Breast Implant-Associated anaplastic Large Lymphoma. Review of a distinct clinicopathologic entity. *Arch Pathol Lab Med* 2014;138:842-6
30. Ferrufino-Schmidt MC, Medeiros LJ, Liu H, Clemens MW, Hunt KK, Laurent C et al Clinicopathologic features and prognostic impact of lymph node involvement in patients with breast implant- associated anaplastic large cell lymphoma.. *Am J Surg Pathol.* 2018;42:293-305.
31. Adrada BE, Miranda RN, Rauch GM, Arribas E, KAnagai-ShamannaR, Clemens MW et al. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma: sensitivity, specificity, and findings of imaging studies in 44 patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2014;147:1-14

# LINFOMA ANAPLÁSICO DE CÉLULAS GRANDES ASOCIADO A IMPLANTES MAMARIOS.

## Documento de consenso

# PARTE II ESTADIFICACIÓN, TRATAMIENTO, PRONÓSTICO Y SEGUIMIENTO.

En el artículo previo<sup>(1)</sup> se analizaron los aspectos relacionados con la epidemiología, etiopatogenia, clínica y diagnóstico del linfoma anaplásico de células grandes asociado a implantes mamarios (BIA-ALCL). En este se revisarán los apartados referentes a su estadificación, tratamiento, pronóstico y seguimiento.

## ESTUDIO DE EXTENSIÓN Y ESTADIFICACIÓN

Una vez confirmada la existencia de biopsia compatible con BIA-ALCL, el siguiente paso sería su distinción de la posible afectación sistémica por un proceso linfoproliferativo y, en caso de descartarse, realizar una adecuada estadificación.

Para el primer paso es fundamental una anamnesis por aparatos detallada y una exploración física dirigida, junto a una serie de pruebas complementarias que deben incluir:

- Hemograma.
- Bioquímica (incluido LDH , B2 microglobulina y ácido úrico).
- Serologías VIH, VHB, VHC. Carga viral en casos determinados;

y la conveniencia de una técnica de imagen, preferiblemente una PET-TC (grado de recomendación 1B ).

En los casos de citopenias inexplicables, o cuando se confirma el BIA-ALCL en estadios avanzados estaría indicada la biopsia de médula ósea.

Del mismo modo, en pacientes que vayan a ser sometidas a tratamiento sistémico con antraciclinas debe realizarse un ecocardiograma basal pretratamiento y un test de gestación en mujeres en edad fértil.

En cuanto a la valoración de la extensión del BIA-ALCL, su estadificación debe permitir diferenciar la enfermedad localizada (aquella circunscrita a la cápsula periprotésica y el seroma) de la enfermedad extramamaria (con afectación ganglionar y/o diseminada). En este contexto se utiliza la clasificación basada en el sistema TNM de la AJCC<sup>(2)</sup> y que distingue los diferentes grados y estadios:

- en relación al grado T, propio de la enfermedad local, se clasifica en:
  - » T1: El linfoma se limita a la superficie de la cápsula.
  - » T2: El linfoma infiltra ligeramente la cápsula.
  - » T3: El linfoma invade la cápsula pero no la atraviesan.
  - » T4: Las células linfomatosas atraviesan la cápsula.
- en relación al grado N, propio de la posible afectación ganglionar, en:
  - » N0: Sin afectación ganglionar
  - » N1: Con única afectación ganglionar
  - » N2: Con afectación ganglionar múltiple
- en cuanto a su posible diseminación distancia (M):
  - » M0: Sin diseminación a otros órganos.
  - » M1: Con afectación de otros órganos a distancia.

Los diferentes grados de las variables TNM se agrupan en los siguientes estadios:

IA:	T1	N0	M0
IB:	T2	N0	M0
IC:	T3	N0	M0
IIA:	T4	N0	M0
IIB:	T1-3	N1	M0
III:	T4	N1-2	M0
IV:	T1-4	N1-2	M1

## TRATAMIENTO

Dependerá del estadio en el que se diagnostique. A continuación se muestran, de forma esquemática las indicaciones terapéuticas dependiendo del estadio TNM para, posteriormente, desarrollar los aspectos concretos del tratamiento del BIA-ALCL.

### **Estadios I A-B-C**

1. CAPSULECTOMÍA TOTAL CON RESECCIÓN DE LA PRÓTESIS COMPLETA.
2. Valoración de resección total de la prótesis contralateral.
3. Si capsulectomía parcial o resección incompleta de la prótesis, con enfermedad residual, tratamiento adyuvante (valorar radioterapia).

### **Estadios IIA-B**

1. CAPSULECTOMÍA TOTAL CON RESECCIÓN DE LA PRÓTESIS COMPLETA .
2. Valoración de resección total de la prótesis contralateral.
3. Si capsulectomía parcial o resección incompleta de la prótesis, con enfermedad residual, tratamiento adyuvante con radioterapia y/o tratamiento quimioterápico sistémico (si existe afectación ganglionar o contraindicación de radioterapia).

### **Estadios III-IV**

1. CAPSULECTOMÍA TOTAL CON RESECCIÓN DE LA PRÓTESIS COMPLETA .
2. Valoración de resección total de la prótesis contralateral.
3. Tratamiento sistémico con inmuno/quimioterapia.

## **TRATAMIENTO QUIRÚRGICO**

El tratamiento principal del BIA-ALCL es quirúrgico, dado que la progresión de la enfermedad se caracteriza por su afectación local o regional, al menos inicialmente.

Independientemente de la extensión de la enfermedad al diagnóstico son imprescindibles la explantación del implante afecto y la realización de una capsulectomía total<sup>(2,3)</sup>. La extirpación quirúrgica completa tiene un papel fundamental en el manejo de esta patología, habiéndose demostrado un aumento de la supervivencia en estos casos cuando se compara con pacientes en los que se realizó una cirugía limitada, quimioterapia y/o radioterapia<sup>(2-3)</sup>. En este sentido, Clemens et al. publicaron en 2015 una revisión en la que el 50% de los pacientes recibieron quimioterapia pero, aproximadamente un tercio de ellos, presentaron progresión de la enfermedad o no respondieron, por lo que el tratamiento sistémico, como tratamiento único, parece ser insuficiente<sup>(2)</sup>.

El tratamiento quirúrgico debe incluir **la retirada del implante y una capsulectomía total y exéresis de las zonas afectadas, logrando márgenes sanos sin afectación tumoral**. En el caso de que se **asocie además una masa esta debe ser también extirpada** con márgenes negativos. La cirugía debe realizarse con una técnica



oncológica estricta, que incluye el uso de suturas de orientación de la muestra, la colocación de clips quirúrgicos dentro del lecho del tumor y el uso de instrumental distinto para la extracción de un implante contralateral. Las pacientes con evidencia de enfermedad mas allá de la cápsula tienen mayor riesgo de recurrencia comparadas con aquellas que desarrollan una enfermedad limitada a la cápsula<sup>(2,7,8)</sup>.

No se ha observado una relación entre el derrame del líquido periprotésico durante la capsulectomía (inevitable en muchos casos) y la tasa de recurrencias de la enfermedad

Ya que, en aproximadamente en el 5% de los casos se encuentra linfoma en la otra mama y con el fin de evitar una recurrencia o un segundo primario contralateral, en aquellas portadoras de prótesis bilaterales, **se debe considerar la explantación contralateral y su capsulectomía**. En caso de realizarla, se debe remitir siempre para estudio anatomopatológico<sup>(4,7,8)</sup>.

La reimplantación no es recomendable dado el actual conocimiento sobre el origen de esta enfermedad y, en el caso de llevarse a cabo, se desconoce si el empleo de una prótesis lisa puede ser beneficioso. Tampoco existe unanimidad en cuanto al momento de la reconstrucción si esta se considera. Parece claro que la sustitución por otro implante texturizado no es la opción más indicada. En casos de enfermedad localizada, puede optarse por la reconstrucción, inmediata o diferida, con tejido autólogo, injertos de tejido adiposo seriados o implantes lisos. En cualquier caso, pero más si se opta por la reconstrucción con implantes lisos, debe existir una completa seguridad en cuanto a la total extirpación de todo tejido afectado por la enfermedad<sup>(6)</sup>. El tratamiento quirúrgico debe tener en cuenta los resultados cosméticos finales, por lo que es recomendable el abordaje a través de cicatrices mamarias previas, a través de una incisión en el surco submamario o la explantación en combinación con una mastopexia.

En los casos de enfermedad limitada al implante, la cápsula o la mama, en los que se consigue una escisión completa sin que quede enfermedad residual, no es necesario ningún tratamiento adyuvante (quimioterapia o radioterapia). En cambio, en los casos en los que la capsulectomía es sólo parcial o no se consigue una escisión quirúrgica completa, así como en los estadios II-IV, es necesario asociar tratamiento adyuvante que se debe discutir en el Comité de Tumores. El protocolo recomendado se resume en la guía NCCN 2019 (fig. 3)<sup>(7,9)</sup>.

## MANEJO TERRITORIO LINFÁTICO

A pesar de que la diseminación linfática ocurre con más frecuencia en la región ganglionar axilar, el drenaje linfático de la cápsula periprotésica puede drenar a múltiples territorios linfáticos y no tiene sentido la realización de una biopsia selectiva de ganglio centinela. Lo que se recomienda hacer es una biopsia escisional de aquellos ganglios sospechosos, aumentados de tamaño a la exploración o en las pruebas de imagen (el 60% de ellos estarán afectados). En este sentido es importante conocer que se debe evitar realizar PAAF diagnóstica en aquellos ganglios sospechosos en pruebas de imagen, ante la baja especificidad de la prueba y la elevada posibilidad de obtener un falso negativo<sup>(4, 7, 10)</sup>.

## RADIOTERAPIA

### Indicaciones de Radioterapia según estadio:

De acuerdo con la clasificación propuesta por Clemens, en los estadios precoces (I-A y I-B), en los que la forma de presentación es el derrame y tan solo se afecta la cápsula periprotésica, la realización de una capsulectomía total y retirada del implante presenta una tasa de control excelente, y en estos casos no parece que la adición de la radioterapia pueda aportar disminución en la tasa de recurrencias<sup>(10,11,12)</sup>. No obstante, en estadios precoces en los que la situación clínica no permita realizar una resección completa de la cápsula, existen grupos de trabajo que añaden radioterapia adyuvante con buenos resultados de control<sup>(12)</sup>.

En estadios precoces que se presentan con masa visible o palpable (I-C, II-A), la tasa de recaídas se eleva considerablemente y la enfermedad se comporta de forma más agresiva<sup>(8,11-14)</sup>. Parece incluso que los estudios anatomopatológicos encuentran que esta diferencia en pronóstico se acompaña de un diferente patrón inmunohistoquímico ya que, a pesar de encontrar en ambas ALK- y CD30 +, en los linfomas asociados a prótesis que forman masa se han encontrado marcadores similares a los de la enfermedad de Hodgkin<sup>(6,15)</sup>. Dado que la tasa de recaídas aumenta en algunos trabajos hasta en un 40-45 % respecto a las pacientes con presentación tipo derrame, la adición de la radioterapia en esta situación parece aportar un control necesario de forma local (10,16). Esto es más evidente todavía en casos de afectación de pared por la masa tumoral. La radioterapia ofrece buenos resultados de control en estos escenarios<sup>(17)</sup>.

En estadios más avanzados con afectación ganglionar (II-B y III), los datos disponibles en la literatura son muy heterogéneos y poco específicos en cuanto a

las indicaciones precisas de la radioterapia. Se suele individualizar la decisión clínica y tomarla en comités multidisciplinares caso a caso<sup>(6,7,12-15)</sup>. Parece lógico pensar que, si la radioterapia aporta control local ante masa palpable o radiológicamente visible, también aporte control ante la afectación ganglionar en estos casos en los que, además, la supervivencia libre de enfermedad puede estar más comprometida. Por tanto, la radioterapia adyuvante tras cirugía de extirpación de la cápsula o linfadenectomía, o como opción en casos con extensión locorregional no resecable, parece ser una buena opción.

Cuando se acompaña de extensión a distancia (IV) la radioterapia queda reservada para la paliación de síntomas en casos de masas ulceradas, sangrantes o dolorosas.

### **Volúmenes de irradiación recomendados en BIA-ALCL:**

- a. En caso de indicaciones de radioterapia en estadios IC y IIA por masa palpable o en estadios más iniciales por bordes afectos o no operabilidad, el volumen diana será similar al volumen de irradiación mamario, teniendo en cuenta incluir bien toda la zona subpectoral en todo el recorrido muscular, hasta su inserción craneal.
- b. En cuanto a la indicación de radioterapia sobre las cadenas ganglionares locorregionales, se ha descrito que el drenaje ganglionar del BIA-ALCL está alterado y es errático comparado con el drenaje habitual en patología mamaria, por lo que la afectación axilar, si bien es más frecuente, puede no estar presente en casos de afectación de fosa supraclavicular, o puede afectarse la cadena mamaria interna en tumores periféricos. Por tanto, en caso de incluir radioterapia sobre las cadenas ganglionares locorregionales si presentan afectación, serán los niveles I, II y III, la fosa supraclavicular y la cadena mamaria interna.
- c. En los casos con irradiación previa de cáncer de mama, la aparición del BIA-ALCL suele desarrollarse de manera tardía tras la colocación de la prótesis y, por tanto, de la administración de radioterapia post-mastectomía en el caso de que hubiera sido necesaria. Al tratarse de pacientes habitualmente mastectomizadas no se realiza sobredosificación por lo que suelen haber recibido dosis máximas de 50 Gy en 25 fracciones o de 40 Gy en 15 fracciones en pared torácica y áreas ganglionares. Considerando el tratamiento previo, la dosis total administrada y el tiempo transcurrido, realizar una reirradiación es seguro en aquellas pacientes diagnosticadas de linfoma que requieran nueva administración de radioterapia local y/o locorregional

### **Dosis de irradiación recomendadas en BIA-ALCL:**

La dosis total administrada varía dependiendo de los distintos estudios analizados,

aunque pueden establecerse claramente dos niveles de dosis<sup>(13, 18)</sup>:

- a. Entre 24-36 Gy en fracciones de 2Gy/día: rango de dosis recomendado para pacientes que reciben radioterapia tras cirugía completa por factores de riesgo como la presencia de masa al diagnóstico. También puede ser empleado en pacientes con radioterapia previa.
- b. Entre 36 y 40 Gy en fracciones de 2Gy/día o 40 Gy en fracciones de 2,67Gy/día: rango de dosis recomendado para pacientes con resección incompleta o ganglios afectos. El uso del hipofraccionamiento ha quedado documentado con buen control y perfil de tolerancia y, en pacientes de alto riesgo, permite administrar dosis equivalentes mayores<sup>(19)</sup>.

### **Perspectivas futuras de la radioterapia en BIA-ALCL:**

Habitualmente los pacientes que tienen indicación de radioterapia comparten esta indicación con los tratamientos sistémicos más utilizados, fundamentalmente con el esquema CHOP, si bien este esquema presenta cifras de control muy por debajo de lo que lo hacen en los linfomas anaplásicos periféricos no asociados a prótesis, incluso en los ALK-.

En los últimos años se está empleando el anticuerpo anti-CD30 brentuximab, ya utilizado en ciertos tipos de linfoma de Hodgkin resistente de quimioterapia, micosis fungoide, etc..., en muchos casos con radioterapia secuencial y, en algunos pocos casos referidos en la literatura, con radioterapia concurrente. Su perfil de seguridad es bueno, y el control en las pacientes con BIA-ALCL en casos avanzados es muy prometedor, presentando toxicidad en forma de neutropenia o polineuropatía periférica que no se vería incrementada por la adición de radioterapia concurrente. En cuanto a la neumonitis, parece que se ha visto incrementada con el uso concomitante de bleomicina, ya que brentuximab podría predisponer a desarrollar esta complicación ante agentes que la ocasionan habitualmente.<sup>(20,21)</sup>

Por tanto, y teniendo en cuenta la precisión alcanzada en la planificación y administración de la radioterapia moderna, el empleo de brentuximab en concurrencia con radioterapia podría plantearse como alternativa para pacientes con tumores en estadios I-C o más avanzado, dentro de ensayos clínicos multicéntricos nacionales o internacionales.

## QUIMIOTERAPIA

Los regímenes quimioterápicos más utilizados en los casos en los que es necesaria la terapia sistémica se muestran en las siguientes tablas:

### 1. CHOP

CICLOFOSFAMIDA	750mg/m <sup>2</sup> en SG 5% (500ml) – IV 1 hora	Día 1/21d
ADRIAMICINA	50 mg/m <sup>2</sup> en SF (100ml) – IV en 30 min.	Día 1/21d
VINCRISTINA	1.4 (máximo 2) en SF ( 100ml) – IV en 10 min.	Día 1
PREDNISONA	60mg/m <sup>2</sup> vo.	Días del 1 al 5

### 2. CHOEP

CICLOFOSFAMIDA	750mg/m <sup>2</sup> en SG 5% (500ml) – IV 1 hora	Día 1/21d
ETOPOXIDO	100 mg/m <sup>2</sup> en SF (100 ml) - en 1 hora	Día 1-3/21d
VINCRISTINA	1.4 (máximo 2) en SF ( 500 ml) – IV en 10 min.	Día 1/21d
ADRIAMICINA	50 mg/m <sup>2</sup> en SF (100ml) – IV en 30 min.	Día 1/21d
PREDNISONA	100 mg/m <sup>2</sup> vo.	Días 1- al 5

GCSF 300-400 micrg los días 6-11.

### 3. DA-EPOCH

CICLOFOSFAMIDA	750mg/m <sup>2</sup> en SG 5% ( 500ml) – IV en 1 h.	Día 5/21d
ETOPOXIDO	50 mg/m <sup>2</sup> en SF (100 ml) – IV en 1 h.	1-2-3-4/21d
VINCRISTINA	1.4 (máximo 2) en SF ( 00 ml) – IV en 10 min.	1-2-3-4/21d
ADRIAMICINA	10 mg/m <sup>2</sup> en SF (100ml) – IV en 30 min.	1-2-3-4/21d
PREDNISONA	120 mg/m <sup>2</sup> vo	1-2-3-4-5/21d

GCSF 300-400 micrg desde el día 6 hasta CAN>0.5\*10 elevado a 9/l.

#### 4. Brentuximab Vedotin

BRENTUXIMAB- VEDOTIN	1.8mg/kg (máximo 180mg) en SF (500ml), en 30min iv	/21d
-------------------------	-------------------------------------------------------	------

Brentuximab está aprobado para los linfomas T anaplásicos CD30+ a partir de una 1ª recaída, pero no en una primera línea<sup>(22)</sup>.

#### 5.BV+CHP (Combinación pendiente de autorización)

BRENTUXIMAB- VEDOTIN	1.8mg/kg ( máximo 180mg) en SF (500ml), en 30min iv	/21d
CICLOFOSFAMIDA	750mg/m2 en SG 5% ( 500ml) – IV en 1 h.	/21d
ADRIAMICINA	50 mg/m2 en SF (100ml) – IV en 30 min.	/21d
PREDNISONA	60mg/m2 vo.	/21d

Como tratamiento sistémico posterior a la detección de una recaída, debe valorarse el tiempo transcurrido desde el primer tratamiento y se puede considerar el uso de un anticuerpo conjugado formado por un anticuerpo monoclonal dirigido a CD30 (Brentuximab Vedotin), una de cuyas indicaciones, fuera del contexto del implante mamario, es el tratamiento en adultos del linfoma anaplásico de células grandes sistémico en recaída o refractario a otros tratamientos.

## PRONÓSTICO Y SEGUIMIENTO

El BIA-ALCL es una enfermedad con excelente pronóstico en la mayoría de los casos, en la que es fundamental una sospecha clínica y un diagnóstico precoz. En este sentido, se reconocen variables con valor pronóstico, como las que se señalan en el siguiente cuadro, si bien debe enfatizarse que ninguno de los índices pronósticos tiene impacto en la elección del tratamiento ni, por tanto, valor predictivo.

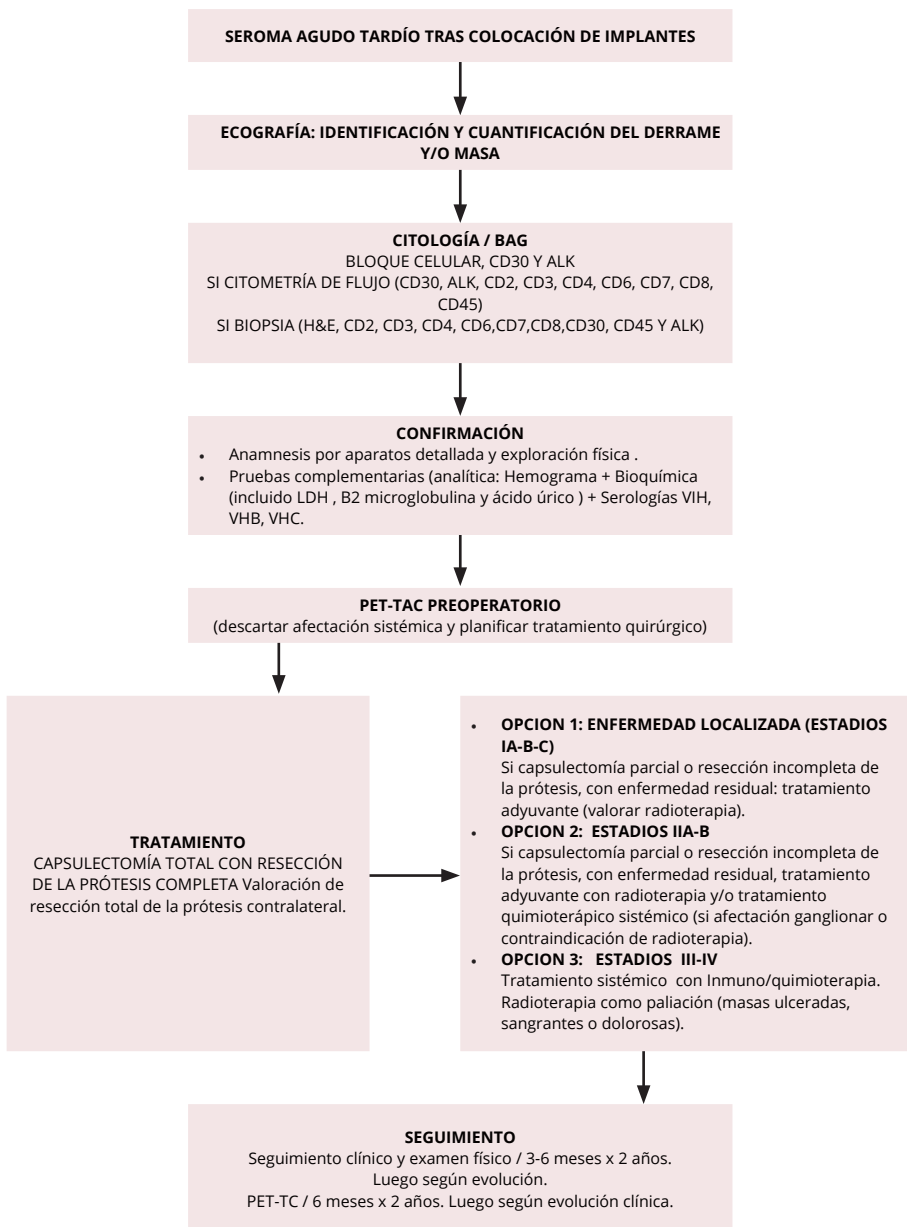
VARIABLE CON VALOR PRONÓSTICO	NIVEL DE CORTE	
Edad del paciente	< o igual a 60 años	>60 años
Actividad del paciente según criterios ECOG	<2	>o igual a 2
Estadio clínico del linfoma	I/II	III/IV
Número de áreas ganglionares afectas	< o igual a 2	>2
Actividad de LDH en suero	≤ normalidad	> normalidad

En relación con el seguimiento postratamiento de estos casos, las guías clínicas de la NCCN recomiendan un seguimiento clínico y examen físico cada 3 a 6 meses durante 2 años y, posteriormente, según evolución clínica.

En cuanto a las exploraciones complementarias de imagen, puede recomendarse el realizar una PET-TC cada 6 meses durante 2 años y, posteriormente, según la evolución clínica y el estadio inicial, con la finalidad de detectar la recurrencia sistémica. Aunque se pueden considerar otras modalidades de técnicas de diagnóstico por imagen que minimizan la radiación, como la RM o la ecografía, éstas son menos útiles para detectar recaídas fuera de la mama<sup>(16,23)</sup>.

Debe resaltarse la importancia de comunicar los casos a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) mediante la cumplimentación del Formulario de Notificación de Incidentes y el Formulario de Información Adicional de Casos BIA-ALCL (Anexo I).

# ALGORITMO-RESUMEN PARA EL DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO DEL BIA-ALCL





## ANEXO 1

Es muy importante comunicar los casos a La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Se deberá cumplimentar el Formulario de Notificación de Incidentes y el Formulario de Información Adicional Caso BIA-ALCL. Ambos que se incluyen en el enlace a continuación

[https://www.aemps.gob.es/vigilancia/productosSanitarios/linfoma-anaplasico-LACG/docs/Protocolo\\_Clinico\\_ALCL\\_implantes\\_mamarios.pdf](https://www.aemps.gob.es/vigilancia/productosSanitarios/linfoma-anaplasico-LACG/docs/Protocolo_Clinico_ALCL_implantes_mamarios.pdf)



# BIBLIOGRAFÍA

1. Pardo R, Quintana R, Piñero A, Vázquez C et al. Linfoma anaplásico de células grandes asociado a implantes mamarios. Documento de consenso. Parte I. Epidemiología, patogenia, clínica y diagnóstico. 2019; 1-10
2. Clemens MW, Medeiros LJ, Butler CE, et al. Complete surgical excision is essential for the management of patients with breast implant-associated anaplastic large-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2016;34(2):160-168.
3. Clemens MW, Deva AK. Introduction to "A Review of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma". *Plast Reconstr Surg.* 2019 Mar;143(3S A Review of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma):5S
4. Kim B, Predmore ZS, Mattke S, van Busum K, Gidengil CAS. Breast Implant-associated Anaplastic Large Cell Lymphoma: Updated Results from a Structured Expert Consultation Process. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2015;3:e296
5. Clemens MW, Miranda RN. Commentary on: Lymphomas associated with breast implants: a review of the literature. *Aesthetic Sur J* 2015;35:545-547
6. Xu J, Wei S. Breast Implant-Associated anaplastic Large Lymphoma. Review of a distinct clinicopathologic entity. *Arch Pathol Lab Med* 2014;138:842-6
7. Carty MJ, Pribaz JJ, Antin JH, Volpicelli ER, Toomey CE, Farkash EA, Hochberg EP.
8. A patient death attributable to implant-related primary anaplastic large cell lymphoma of the breast. *Plast Reconstr Surg.* 2011;128:112e-118e.
9. Clemens MW, Horwitz SM. NCCN Consensus Guidelines for the Diagnosis and Management of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma. *Aesthet Surg J.* 2017;37:285-289.
10. Laurent C, Haioun C, Brousset P, Gaulard P. New insights into breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma. *Curr Opin Oncol.* 2018;30:292-300.
11. Miranda RN, Aladily TN, Prince HM, Kanagia-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* 2014;32:114-20
12. Jonhsons L, O'Donoghue JM, McLean N, Turton P, Khan AA, Turner SD et al. Breast implant associated anaplastic large cell lymphoma: The UK experience. Recommendations on its management and implications for informed consent. *EJSO* 2017;43:1393-1401
13. Kim B, Predmore ZS, Mattke S, van Busum K, Gidengil CA. Breast Implant-associated Anaplastic Large Cell Lymphoma: Updated Results from a Structured Expert Consultation Process. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 2015;3:e296
14. Berlin E, Singh K, Mills C, Shapira I, Bakst RL, Chadha M. Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma: Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Hematol.* Volume 2018, Article ID 2414278.
15. Clemens MW, Horwitz SM. NCCN Consensus Guidelines for the Diagnosis and Management of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma. *Aesthetic Surgery Journal.* 2017;37:285-289
16. Tardío JC, Granados R. Axillary Lymphadenopathy: An Outstanding Presentation for Breast Implant-Associated ALK-Negative Anaplastic Large Cell Lymphoma. *Int J Surg Pathol* 2015;23:424-8
17. Jarjiss RD, Matzen SH. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma. *Ugeskr Laeger.* 2015;177:VO7150625
18. Story SK, Schowalter MK, Geskin LJ. Breast Implant-Associated ALCL: A Unique Entity in the Spectrum of CD30+ Lymphoproliferative Disorders. *Oncologist* 2013; 18:301-307
19. De Silva IM, Teague JA, Blake WE. Breast implant associated anaplastic large cell lymphoma: a case report and reconstructive option, *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2013;66:1773-6

20. Parthasarathy M, Orrell J, Mortimer C, Ball L Chemotherapy-resistant breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma. *BMJ Case Rep* Nov 2017;2013. pii: bcr2013201950
21. Montana W et al. Near Complete Response in a Patient with Classical Hodgkin Lymphoma Treated with Brentuximab Vedotin Concurrent with Radiation Therapy. *Case Rep Oncol* 2017;10:795–801
22. Dozzo M, Zaja F, Volepti S, Sperotto A, Magli A, Fanin R. Brentuximab vedotin in combination with extended field radiotherapy as salvage treatment for primary refractory Hodgkin lymphoma. *Am J Hematol* 2015;90:E7
23. Mehta-Shah N, Clemens MW, Horwitz SM How I treat breast implant-

## RESPECTO AL GRUPO DE EXPERTOS

Acea B (CU A Coruña), Albi B (HU Fundación Jiménez Díaz. Madrid) Albi M (HU Fundación Jiménez Díaz. Madrid), Andrés-Luna R (H Santa María, Lisboa), Ara C (C Dexeus. Barcelona), Arranz M (HU La Princesa. Madrid), Barambio J (HU Fundación Jiménez Díaz. Madrid), Bernar J (HU Fundación Jiménez Díaz. Madrid), Caba M (Fundación Tejerina. Madrid), Camps J (Jefa Corporativa del Area de la Mama, Ribera Salud), Carcamo C (HU Fundación Jiménez Díaz. Madrid), Cazorla A (HU Fundación Jiménez Díaz. Madrid), Ciérvide R (HM CIO Clara Campal, San Chinarro, Madrid), Comin L (HG Teruel Obispo Polanco), Cordeiro P (Memorial Sloan Kettering Cancer Centre, Nueva York), Cornejo JI (HU Fundación Jiménez Díaz. Madrid), De Castro G (CHU de Vigo), Delgado M (HGU Ciudad Real), Durán Poveda M (HU Rey Juan Carlos Móstoles), Estelles N (HU Dr Peset Valencia), Estrada C (Fundación Tejerina. Madrid), Fernández E (HU Ramón y Cajal. Madrid), Fuster C (HGU de Valencia), García-Foncillas J (HU Fundación Jiménez Díaz. Madrid), García I (HU Virgen de la Victoria , Málaga), García Mur C (HU Miguel Servet, Zaragoza) García Pardo L (HU Fundación Jiménez Díaz. Madrid), Gil Olarte MA (HGU Ciudad Real), González A (HGU Valencia), Gutierrez I (HU Insular de Gran Canaria), Hernanz F (HU Valdecilla, Santander), Izarzugaza Y (HU Fundación Jiménez Díaz. Madrid), Jimeno J (HU Valdecilla, Santander), Lobo F (HU Fundación Jiménez Díaz. Madrid), Martínez D (HG de Castellón), Martínez M (HU Morales Meseguer. Murcia) Martínez R (HU Dr Peset Valencia), Matei P (Wolwerhampton UK), Masià J (H de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona), Menjón S (HU Virgen de las Nieves Granada), Morillo D (HU Fundación Jiménez Díaz. Madrid), Murillo J (H San Juan de Dios, Pamplona), Orihuela P (HU Fundación Jiménez Díaz. Madrid), Osorio I (HU Fundación Jiménez Díaz. Madrid), Peña y Lillo A (HU Fundación Jiménez Díaz. Madrid), Pérez S (HU Ramón y Cajal. Madrid), Pinardo A (HGU Ciudad Real), Piris MA (HU Fundación Jiménez Díaz. Madrid), Pla M J (HU Bellvitge. Hospitalet de Llobregat), Quian S (HU Fundación Jiménez Díaz. Madrid), Ramón y Cajal T (H de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona), Ramos M (HU de Salamanca), Ramos T (HU de Salamanca), Rivas S (HU Ramón y Cajal . Madrid), Rodríguez I (HU Insular de Gran Canaria), Rodríguez N (CU Navarra), Romero C (HG Virgen de la Salud. Toledo), Rojo F (HU Fundación Jiménez Díaz. Madrid), Sanroman JM (HU Fundación Jiménez Díaz. Madrid), Sanz J (MIM Institut Hospital del Mar, Barcelona ), Salvatierra V (HU Fundación Jiménez Díaz. Madrid), Salido S (HU Fundación Jiménez Díaz. Madrid), Sánchez A (HU Fundación Jiménez Díaz. Madrid), Sánchez JI (HU La Paz. Madrid) Serra JM (C Quirón Barcelona), Serrano C (HU Fundación Jiménez Díaz. Madrid) , Socorro M (HU Fundación Jiménez Díaz. Madrid), Tejerina A (Fundación Tejerina. Madrid), Tejerina Antonio (Fundación Tejerina. Madrid), Treserra F (H Dexeus, Barcelona), Valadas G (H de Portimao), Vernet M (HU del Mar, Barcelona), Vega V (HU Insular de Gran Canaria), Vidal S (H Clinic de Barcelona), Zarain L (HU Rey Juan Carlos de Móstoles)

Congreso  
Español de la

# 4<sup>ma</sup> IMA

