

136

SUPLEMENTO

REVISTA ARGENTINA DE
MASTOLOGÍA

Órgano de la Sociedad
Argentina de Mastología

Reunión Conjunta

- Sociedad Argentina de Mastología (SAM)
- Sociedad Argentina de Cirugía Plástica, Estética y Reparadora (SACPER)

Agosto de 2018

Volumen 37

Número 136

Octubre 2018



SOCIEDAD ARGENTINA DE MASTOLOGÍA

COMISIÓN DIRECTIVA

PRESIDENTE

Dr. Eduardo González

VICEPRESIDENTE

Dr. Juan Luis Uriburu

SECRETARIO

Dr. Jorge Bustos

PROSECRETARIO

Dr. Juan Isetta

TESORERO

Dr. Roberto Billinghamurst

PROTESORERO

Dr. Eduardo Cortese

DIRECTORA DE PUBLICACIONES

Dra. María Eugenia Azar

SUBDIRECTORA DE PUBLICACIONES

Dra. Gabriela Candás

SECRETARIA DE ACTAS

Dra. Sabrina Barchuk

VOCALES

1º Dr. Francisco Terrier

2º Dr. Luciano Cassab

3º Dra. Isabel Frahm

4º Dr. Daniel Lehrer

5º Dr. Carlos Martín Loza

VOCALES SUPLENTE

1º Dra. Carola Allemand

2º Dr. Gastón Berman

3º Dr. Eduardo Beccar Varela

ÓRGANO DE FISCALIZACIÓN

Dr. Federico A. Coló

Dr. Roberto J. Elizalde

Dr. Roberto Castaño

ÓRGANO DE FISCALIZACIÓN SUPLENTE

Dr. Aníbal Núñez De Pierro

Dr. Edgardo T. L. Bernardello

Dr. Héctor D. Vuoto

REVISTA ARGENTINA DE MASTOLOGÍA

DIRECTORA

Dra. María Eugenia Azar

DIRECTORES HONORARIOS

Dr. Leonardo Mc Lean

Dr. Adolfo Mosto

Dr. Antonio Lorusso

Dr. Edgardo T. L. Bernardello

Dr. Juan Margossian

Dr. Jorge Novelli

Dr. Héctor D. Vuoto

Dr. Aníbal Núñez De Pierro

Dr. Jorge R. Gori

Dr. Daniel Allemand

Dr. Roberto Castaño

Dr. Roberto Elizalde

Dr. Federico Coló

DIRECTORA DE PUBLICACIONES

Dra. María Eugenia Azar

SUBDIRECTORA DE PUBLICACIONES

Dra. Gabriela Candás

SECRETARIA DE PUBLICACIONES

Dra. Verónica Sanchotena

COMITÉ ASISTENTE DE PUBLICACIONES

Dra. Carola Allemand

Dr. Eduardo Beccar Varela

Dr. Luciano Cassab

Dra. Victoria Costanzo

Dra. Isabel Frahm

Dra. Dolores Mansilla Figueroa

Dra. Romina Moreau

Dra. Flavia Sarquis

COORDINACIÓN, EDICIÓN Y DISEÑO

ESTUDIO CILLO | BURECOVICS

Producción editorial y diseño
cilloburecovics@gmail.com

SECRETARÍA GENERAL

Marcelo T. de Alvear 1252, 5º piso, Of. 502

C1058AAT | Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel: 4519-8576/77

www.samas.org.ar | info@samas.org.ar

ISSN 0326-2219

REUNIÓN CONJUNTA

Sociedad Argentina de Mastología (SAM)-Sociedad Argentina de Cirugía Plástica, Estética y Reparadora (SACPER)

Agosto de 2018

Linfoma Anaplásico de Células Grandes y su relación con los implantes mamarios (BIA-ALCL). Situación actual

Martín Colombo, Marina Narbaitz,** Marta Zerga****

Mesa Redonda

Coordinador: *Eduardo González (SAM)*****

Hugo Loustau (SACPER), Guillermo Vázquez (SACPER), Alberto Rancati (SACPER), Gastón Berman (SAM), Isabel Frahm (SAM), Martín Colombo (SACPER), Marina Narbaitz (SAP)

*Sociedad Argentina de Cirugía Plástica, Estética y Reparadora (SACPER), Sociedad de Cirugía Plástica de Buenos Aires (SCPBA), Comisión BIA-ALCL SACPER

** Sociedad Argentina de Patología (SAP), Sociedad Argentina de Hemopatología (SAH)

***Servicio de Oncohematología del Instituto Ángel Roffo

****Presidente Sociedad Argentina de Mastología; Jefe Departamento de Mastología Instituto de Oncología Ángel H. Roffo

ESTADO ACTUAL DEL LINFOMA ANAPLÁSICO DE CÉLULAS GRANDES (ALCL). FORMA DE PRESENTACIÓN, CONSIDERACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Martín Colombo

SACPER

Quisiera agradecer la posibilidad de que hayamos organizado esta Reunión Intersocietaria para tratar un tema que, para todos los que hacemos cirugía plástica o estamos relacionados con la mama, es algo que va a estar cada vez más candente, y lograr criterios comunes nos va a permitir dar un mensaje un poco más unificado y un poco más serio desde el punto de vista científico para lo que va a ser la necesidad de informar a la población y a los pacientes que van a consultarnos.

Mi presentación es la situación actual en relación con el Linfoma Anaplásico de Células Grandes (ALCL), y la idea es empezar a poner foco en esto, respecto de lo cual actualmente contamos con mucha información. Hay cosas que sabemos y cosas que estamos por saber.

El primer caso publicado en la Revista de Cirugía Plástica *PRS* en el año 1997 por John Keech sobre el Linfoma Anaplásico relacionado con un implante salino es el que inicia el camino de lo que después va a ser mucha información, mucho relato, mucha descripción de casos. (Keech J and Creech B. Anaplastic T-Cell Lymphoma in proximity to a Saline-Filled Breast Implant. *Plastic and Reconstructive Surgery* 1997; 100 (2): 554-5).

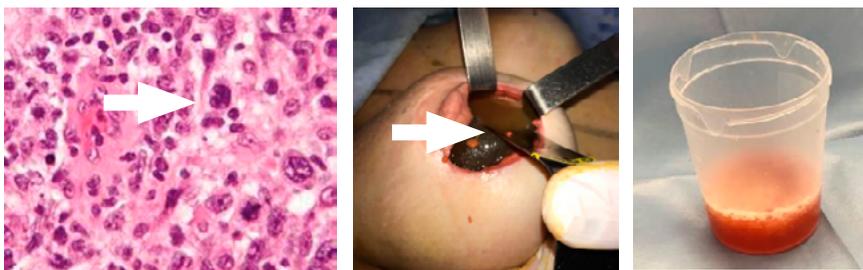
Decía que hay cosas que sabemos que son verdades y cosas respecto de las cuales todavía no sabemos bien que está pasando: sabemos de la relación del implante y el linfoma, sabemos cómo son las células, sabemos los lugares de presentación, sabemos la relación con la cápsula; pero no sabemos muy bien qué está pasando con los implantes, cuál es la responsabilidad de lo que se llama *biofilm*, no sabemos con precisión cuál es la incidencia y cuáles son las estadísticas.

Vamos a ver primero lo que sí sabemos. Nuestros conocimientos actuales sobre el Linfoma Anaplásico se basan principalmente en reportes de casos y estudios con bajo grado de evidencia científica. Tenemos: 44 casos reportados. Y estudios con bajo grado de evidencia científica: 30 artículos

de análisis; 15 artículos de investigación originales; 26 “otros” artículos. Ninguno de todos los trabajos que hay hasta el momento tiene un nivel de evidencia científica 1 o 2. Y es la evidencia científica lo que destaca los conocimientos que tenemos sobre la patología.

Sabemos que es un cáncer de células linfáticas, linfocitos T, que no es un cáncer de mama y que en 2016 la OMS incorpora al Linfoma Anaplásico relacionado con Implantes, el BIA-ALCL, como un subtipo de Linfoma No Hodgkin de células T que siempre es CD30 positivo y ALK negativo. En la clasificación de la OMS se lo incorpora a tres otras entidades ya conocidas de Linfoma Anaplásico: el primario sistémico ALK negativo, el primario sistémico ALK positivo y el primario cutáneo. A esto se le agrega, entonces, lo que es ahora el Linfoma Anaplásico Asociado a Implantes, cuya clasificación aún es provisional. Tenemos, pues, cuatro tipos de linfomas anaplásicos.

Figura 1. Características del Linfoma Anaplásico de Células Grandes



1- Las características células anaplásicas o de Reed Sternberg se encuentran frecuentemente localizadas en el líquido seroso periprotésico.

En algunos casos se observan masas sólidas infiltrativas con curso más agresivo.

2- La presentación líquida o sólida parecen ser diferentes estadios de la misma entidad
MBN 2016 Aesthetic Breast Meeting BIA-ALCL Consensus Conference Report *Plastic and Reconstructive Surgery*; 141 (1): 40-48.

3- El BIA-ALCL tiene un patrón mas característico de los tumores sólidos que del Linfoma no-Hodgkin.

Clasificaciones: **Adaptación MD Anderson de tumores sólidos (TNM) ✓**
Revisión de Lugano de Ann Arbor de Linfoma ✗

En la Figura 1 vemos una descripción de las características del Linfoma Anaplásico (cada una de estas informaciones tiene su base bibliográfica):

a) respecto de las típicas células anaplásicas o de Reed-Stenberg, que tienen esa forma de riñón o de feto, sabemos que se encuentran frecuentemente organizadas en el líquido seroso periprotésico; también sabemos que, en algunos casos, se observan masas sólidas infiltrativas con curso un poco más agresivo;

b) la presentación líquida y la presentación sólida parecen ser diferentes estadios de la misma entidad;

c) el BIA-ALCL tiene un patrón característico más de tumor sólido que de Linfoma No Hodgkin: por eso, actualmente, la clasificación con la que nos manejamos es la adaptación del MD Anderson de tumores sólidos TNM, más que con la revisión Lugano de la clasificación clásica de Ann Arbor.

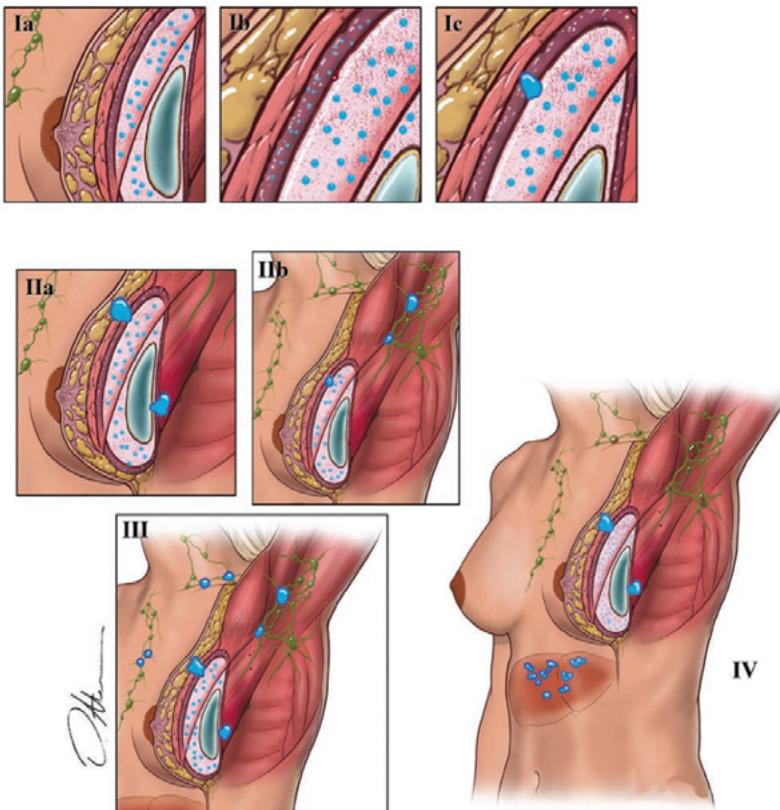
Figura 2. Clasificación TNM de tumores sólidos. Estadificación

NCCN National Comprehensive Cancer Network®
NCCN Guidelines Version 2.018 Breast Implant-Associated ALCL
 NCCN Guidelines Index Table of Contents Discussion

Proposed TNM Staging for Breast Implant-Associated Anaplastic Large-Cell Lymphoma*

TNM	Description
T: tumor extent	
T1	Confined to effusion or a layer on luminal side of capsule
T2	Early capsule infiltration
T3	Cell aggregates or sheets infiltrating the capsule
T4	Lymphoma infiltrates beyond the capsule
N: lymph node	
N0	No lymph node involvement
N1	One regional lymph node (+)
N2	Multiple regional lymph nodes (+)
M: metastasis	
M0	No distant spread
M1	Spread to other organs/distant sites

Stage Designation	Description
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	Tany Nany M1



Con respecto a la estadificación (Figura 2), tenemos 4 tipos de T y cuatro estadios:

- T1: infiltración de células en líquido seroso.
- T2: hay algunas células que infiltran la cápsula.
- T3: esas células se agrupan y forman una masa en la cápsula. Cuando estos tres no tienen metástasis y tienen adenopatías se denominan Estadios IA, IB y IC.
- Hay un Estadio IIA cuando el T es un T4 que sale de la cápsula e invade estructuras adyacentes.
- En el Estadio IIB ya hay adenopatías en una región.
- En el Estadio III hay adenopatías en dos cadenas ganglionares.
- Y en el Estadio IV ya hay metástasis.

Sabemos también que, en los casos descritos, el Linfoma Anaplásico de Células Grandes se encontró, aproximadamente, en un 60% en implantes de aumento mamario con fines estéticos y en un 40% en implantes de reconstrucción mamaria.

El modo de presentación en un 70% a un 90% es en forma de un seroma tardío unilateral. Este margen es

tan amplio porque todavía la estadística y los estudios se han realizado con muy pocos casos. Se llama seroma tardío al seroma o la inflamación espontánea que aparece en una mama después de un año. Como describe Spear en su trabajo, del 0,1% al 0,2% de los pacientes con prótesis texturadas hacen seromas tardíos. Según publica Clemens, se estima que el BIA-ALCL se encuentra en un 10% de estos seromas tardíos. El seroma tardío no es un precursor del BIA-ALCL, sino que es un síntoma de la enfermedad.

Figura 3. BIA-ALCL. Estado Actual. Formas de presentación. Masa tumoral y/o adenopatías



La otra forma de presentación, un 10% a 30%, es una masa tumoral en la mama que está asociada a la cápsula o en forma de adenopatías. En la Figura 3 observamos una paciente con adenopatías supraclaviculares y axilares: es un Estadio III.

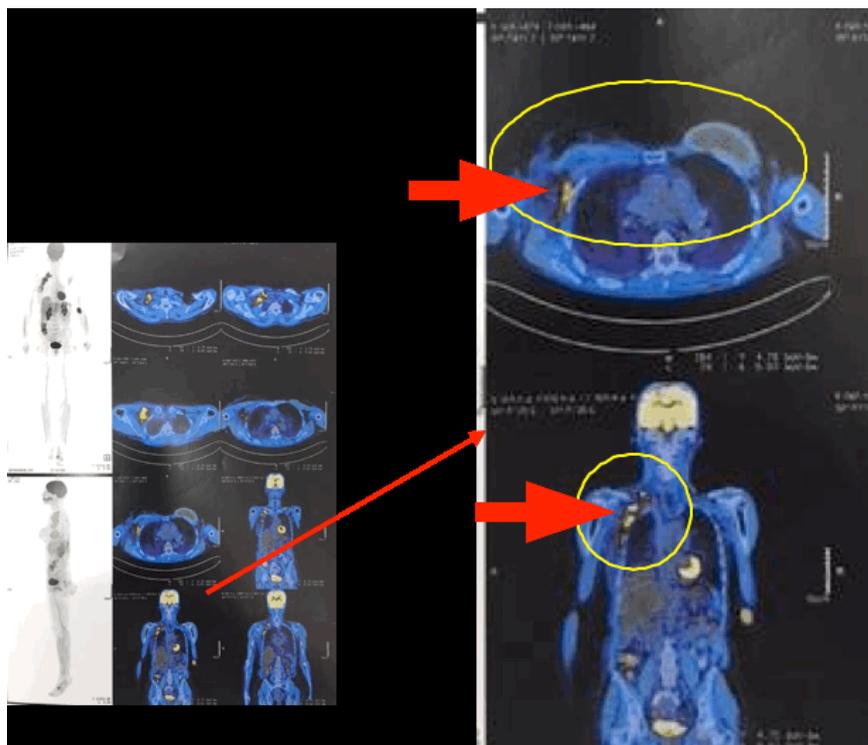
El tiempo medio de aparición es de 8 a 10 años después de colocado el implante. Se han descrito casos tan tempranos como un año y tan tardíos como de hasta 37 años después. Por otro lado, no es exclusivo del género femenino: se han descrito tres casos en transexuales. Y la edad promedio al diagnóstico es de 50 años.

En cuanto al diagnóstico, frente a una paciente con clínica de seroma tardío espontáneo sin signos de infección, lo que habitualmente usábamos para tratar esa inflamación era una betametasona inyectable. Entiendo que, actualmente, ese no es más el procedimiento: lo que hay que hacer primero es diagnosticar el seroma. Se debe realizar una ecografía –que, según una publicación de Adrada BE, es el estudio con más especificidad y más simple para este tipo de caso–; con esa ecografía, habrá de derivarse a la paciente preferentemente a un centro con radiología intervencionista por si hay presencia de líquido y se tenga la posibilidad de hacer una punción. En la orden, se debe solicitar la evaluación de colección de líquido, de masa asociada a la cápsula mamaria y de adenopatías regionales en cualquiera de las áreas. Si la ecografía no es concluyente, el siguiente estudio diagnóstico es la resonancia magnética nuclear. Debemos saber que la mamografía no tiene ni sensibilidad ni especificidad para este diagnóstico. Entonces, hacer ecografía y después resonancia.

Con respecto a la toma de la muestra –que, en la aparición más habitual, es un líquido seroso–, hay que realizar punción con aguja fina guiada por ecografía, idealmente con gente con experiencia –ya que hay un implante–. Esto se llevará a cabo, de preferencia, con radiología intervencionista. Es importantísimo coordinar el envío de la muestra con órdenes de estudios para anatomía patológica y cultivo y antibiograma. La anatomía patológica debe ser enviada a un centro que tenga la posibilidad de realizar citometría de flujo y cuenta con experiencia en ver esta patología –que en general es hematopatología–. Es fundamental la coordinación y las recomendaciones.

En la siguiente exposición la doctora Narbaitz nos hablará con un poco más de precisión sobre el manejo de la muestra, la confección de la orden y la lista de centros de derivación. Si hay una masa o una adenopatía, se debe hacer biopsia con aguja fina y, si no es concluyente, una biopsia incisional o una biopsia excisional.

Figura 4. BIA-ALCL. Estado Actual. Estadificación. PET/TC



Adrada BE. 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.

Confirmado el diagnóstico del linfoma, el manejo debe ser multidisciplinario y analizado en un centro o un servicio de hematología. Una vez diagnosticado el caso, va a ser fundamental el Registro Nacional de Pacientes, que está en proceso. Respecto de este registro, vamos a tratar de hacerlo sencillo como para tener un lugar donde registrar nuestros casos y para poder reportarlos posteriormente a nivel internacional.

Con respecto a la estadificación (Figura 4), el estudio de elección con más especificidad es el PET/TC, que nos permite ver captación de imagen en diversas áreas: en axila, como en esta paciente de la Figura 4, o en área supraclavicular, como en la paciente que mostré antes.

En cuanto al tratamiento, según el NCCN de noviembre de 2017, todos los estadios se tratan con una cap-

sulectomía total y extracción del implante de la mama afectada. Se debe realizar una extracción completa de la cápsula del implante dejando absolutamente libre la zona. Si existiera un implante contralateral, hay que realizar el mismo procedimiento, ya que existe un 4,6% de afectación bilateral. La resección completa con márgenes de cualquier masa es fundamental, y no es necesario hacer una mastectomía, ni ganglio centinela, ni vaciamiento axilar ya que el tratamiento de las adenopatías se hace en forma de quimioterapia.

En la enfermedad avanzada, el linfoma sistémico Estadios IIB a IV, el tratamiento para el sistémico primario ALK negativo, según el protocolo, es en primera línea el CHOP y en segunda línea el brentuximab que está dando muy buen resultado, si bien es muy costoso.

Sobre la reconstrucción, es decir, la colocación de un implante nuevo posterior a la extracción del implante, en todos los casos hasta ahora publicados se utilizaron implantes lisos tanto en la reconstrucción en forma inmediata como en forma diferida. Hay varios trabajos publicados, pero todo esto aún es un tema controversial y no hay nada, absolutamente nada con evidencia científica.

Para completar esta revisión, señalaremos que se han reportado 16 casos de muerte, 9 de los cuales los tienen registrados la FDA. En estos 16 casos la razón del deceso fue: en 13 por una extensión directa de la enfermedad a la pared torácica; en dos por trasplante medular; y en una por desarrollo de un segundo linfoma no relacionado. En ninguno de estas pacientes se había realizado la resección completa de la cápsula, y en la mayoría se había retrasado el diagnóstico del tratamiento más de un año.

Hemos visto hasta aquí lo que sabemos. Ahora pasamos a lo que no sabemos y que son, hasta ahora, creencias. Básicamente, nos referimos a dos grandes temas: a) cuál es la causa, la etiología; y b) cuál es la incidencia actual.

Con respecto a las teorías sobre la etiología, el trabajo de Loch-Wilkinson *et al.* sobre los estudios en Australia y Nueva Zelanda –(*Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma in Australia and New Zealand: High-Surface-Area Textures Implants Are Associated with Increased Risk*)– hace mención de 4 puntos que son la línea de pensamiento que se está investigando en este momento: primero, la presencia de implantes texturados o texturizados; segundo, la inflamación bacteriana crónica por un tipo específico de bacteria; tercero, la predisposición genética de los pacientes; y cuarto, el desarrollo de la inflamación a través del tiempo.

¿Qué es lo que no sabemos hasta ahora sobre este tema de implantes? La relación causal entre la superficie del implante y el Linfoma Anaplásico aún no es clara. No se sabe si tiene relación con el diámetro de los poros, si hay liberación de partículas de silicona, si está relacionado con la técnica del texturizado, con la profundidad de los poros. Probablemente, la profundidad de los poros –en cuanto al tipo de textura del implante– es por donde en este momento se está atacando más el tema, ya que, de los 414 casos reportados actualmente, se sabe que: el 60% ha sido producido por un implante textura-

do; en el 7% hubo implantes lisos, aunque en todos estos casos también hubo implantes texturizados previos; y hay 34% de pacientes en los cuales el tipo de implante no estaba especificado. Por otro lado, hay una misma proporción de implantes salinos y de silicona. Lo que sí se sabe es que, hasta la fecha, no se ha descrito ningún caso –o no hay ningún caso– en el cual únicamente había un implante liso y de ese implante liso surgió un Linfoma Anaplásico. (Figura 5)

Figura 5. BIA-ALCL. Estado Actual. Casos reportados a la FDA a septiembre de 2017

Category	Sub-category	Count	Percentage
Implant Surface ¹	Textured	242	60
	Smooth	30	7
	Not specified	142	34
Implant Fill	Silicone	23	56
	Saline	17	43
	Not specified	1	0.2
Reason for Implant	Reconstruction	58	14
	Augmentation	88	21
	Not specified	268	65

Acerca de la otra teoría, que es la inflamación bacteriana crónica, todos los trabajos de Hu –que publica mucho– en la *Revista de Cirugía Plástica* del año 2010 establecen una relación con la presencia de esta contaminación en la capa del implante que llama *biofilm* con mayor acúmulo de bacterias en implantes que tienen mayor textura, lo cual genera un aumento de linfocitos T: este aumento, con el tiempo, se asocia a una mayor incidencia de la cápsula y así del Linfoma Anaplásico. Pero, este estudio de Hu, que es probablemente la línea más seguida, ¿tiene evidencia científica? No; tiene un nivel de evidencia científica 5, que no es evidencia sólida para que esto quede establecido realmente como la causa del linfoma.

Lo mismo podemos decir en cuanto a lo que se mencionó sobre la aparición de un germen, una bacteria específica, la *Ralstonia pikettii*. La hipótesis de que la contaminación por *Ralstonia* sea la responsable del desarrollo de malignidad, lo cual es similar al modelo del *Helicobacter pylori* en el cáncer de estómago, es aún especulativa. La mayoría de los casos con Linfoma Anaplásico no han mostrado la presencia de *Ralstonia pikettii*.

La propuesta de utilizar, para reducir la posibilidad de contaminación, una técnica quirúrgica que sigue los 14 puntos que propone Adams (Figura 6), es otro estudio con nivel de evidencia científico 4, lo cual muestra que la capacidad de una técnica quirúrgica específica de reducir la posibilidad de linfoma aún no se ha establecido. De Boer, de los Países Bajos, hace una mención en una carta de lectores a la necesidad de que este tema de una técnica específica tenga un mayor rigor científico. Esto es uno de los puntos más mencionados, por lo menos entre los cirujanos plásticos. Es decir, en este momento se hace especial referencia a la necesidad de seguir esos 14 puntos que no tienen nivel de evidencia científica.

Figura 6. Teoría de la inflamación bacteriana crónica. Técnica quirúrgica

Macrot textured Breast Implants with Defined Steps to Minimize Bacterial Contamination around the Device: Experience in 42,000 Implants

Adams P et al. *Plast Reconstr Surg* 2017; 140: 427-431.

El plan de los “14 puntos” de Adams para reducir contaminación del implante no tiene nivel de evidencia científica adecuada para reducir BIA-ALCL



La capacidad de una técnica quirúrgica específica de reducir la posibilidad de BIA-ALCL, aún no se ha establecido

de Boer, Mintsje. *Plastic and Reconstructive Surgery*. Post Acceptance: July 16, 2018

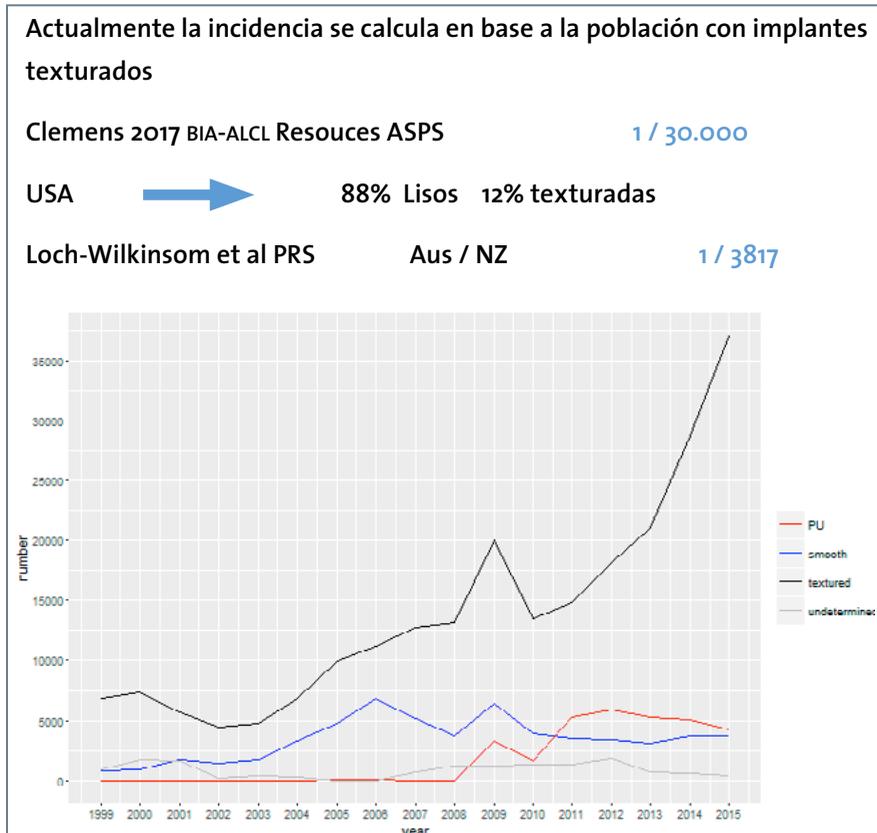
En relación con la predisposición genética, los estudios de Kadin (Kadin M *et al.* A genetic predisposition: JAK-STAT signaling pathway genes have been recurrently found mutated in BIA-ALCL specimens. *Aesthet Surg J* 2016; 36:773), resultan muy interesantes, pero, el propio Kadin, en el final de sus conclusiones, dice que sus trabajos no son concluyentes y que deben repetirse. Entonces, tampoco hay evidencia de predisposición genética. Son todas suposiciones, pero no tenemos evidencia científica.

El otro tema respecto del cual tampoco tenemos certezas certeza es el de la incidencia. El SCHEER, que es el Comité Científico para el Estudio de Enfermedades Emergentes en Riesgo, un comité de la Comunidad Europea, en su informe de 2017 menciona específicamente que el riesgo de una mujer con implante mamario de desarrollar el linfoma sigue siendo difícil de estimar, debido a la falta de uniformidad en estudios y el extremadamente bajo número de casos.

Actualmente esa incidencia se está calculando, más que sobre la población de implantes, sobre la base de la población de implantes texturados. Clemens publica en 2017 la incidencia americana de 1 en 30.000, sabiendo que los americanos usan el 88% de sus implantes lisos y el 12% texturizados.

En la Figura 7, vemos el informe de Loch-Wilkinson, un estudio australiano y neozelandés –una realidad que es un poco más similar a la nuestra ya que ellos tienen todas las marcas de implantes y en Estados Unidos hay solamente tres–: ustedes ven en el gráfico (Australia y Nueva Zelanda a partir de 2010) la línea negra ascendente; eso es el número de implantes texturados que se usan, y ellos tienen un mayor número de casos: 1 en 3.817. En este trabajo –haciendo referencia a las marcas de prótesis relacionadas con esto–, los que tienen más incidencia son los implantes que tienen mayor textura, el implante con una textura realizado con liberación de sal, el Biocell de Allergan, lo mismo que los implantes de poliuretano. El resto se distribuye en una forma bastante proporcional, pero casi todas las marcas están involucradas.

Figura 7. Incidencia. Informes de Clemens y Loch-Wilkinson



Por su parte, De Boer *et al.* (Breast Implants and Risk of Anaplastic Large-Cell Lymphoma in the Breast. *Jama Oncol* 2018; 4 (3): 1-7) señalan que a más tiempo de presencia del implante en el cuerpo va a haber mayor posibilidad de aumento de incidencia y señalan 1 en 30.000. –que es la misma incidencia que muestra Clemens en 50 años–, la cual va aumentando a 1 en 12.000 a los 70 años y 1 en 7.000 a los 75 años.

En Argentina, donde es difícil obtener registros, lo que hasta ahora pudimos determinar, pidiendo información a todas las empresas, es que se colocan aproximadamente 100 pares de prótesis por día o sea 36.500 pares por año. De 2008 a 2018 fueron 365.000 pares. Y hasta ahora se han descrito 6 casos, lo que da una incidencia de 1 en 60.000 de implantes en general. Si calculamos que aproximadamente el 70% de los implantes que se usan en Argentina son texturados, la incidencia, siendo muy inespecífica y sin rigor científico, sería de 1 en 42.000. Como se ve, es un poco menor que la que publica Clemens –de 1 en 30.000.

En junio de 2018, el Memorial Sloan-Kettering envía a los pacientes una carta que dice lo siguiente: “Le informo que Usted figura en nuestros registros con implantes texturizados. La FDA aún no recomienda cambiarlos, pero sepa que, si nota una inflamación espontánea, dolor o algún bulto en su mama, se debe contactar para una consulta”.

Muchas gracias.

LINFOMA DE CÉLULAS GRANDES ANAPLÁSICAS CD30+ ASOCIADO A IMPLANTE MAMARIO

Manejo de la muestra a analizar, qué estudios solicitar, requisitos técnicos para asegurar el diagnóstico

Marina Narbaitz

*Sociedad Argentina de Patología (SAP)
Sociedad Argentina de Hemopatología (SAH)*

Muchas gracias por la invitación. Como saben, los patólogos tratamos de relajarnos, sobre todo los que estamos en situaciones tan difíciles como el diagnóstico de los linfomas. Esta es una enfermedad que tiene muchos años, y quiero que les quede claro de entrada –porque ahora estamos todos muy enloquecidos con esto–: es encontrar la aguja en el pajar.

Yo hace más de 35 o 36 años que estoy haciendo hematopatología. El primer caso lo vimos con la doctora Isabel Frahm, con quien nos une una antigua amistad y también una paciente, ya que ella fue la primera que descubrió algo y me dijo: “No sé lo que es, pero mío no es, me parece que es tuyo”. Eso fue hace 11 años. Desde entonces para acá, he visto 4 casos; o sea que es una cosa sumamente rara. Creo que tenemos que pensar no en preocuparnos, pero sí en ocuparnos; y, para poder ocuparnos, lo que tenemos que hacer es saber qué es esta entidad y cómo vamos a tratar de pesquisarla.

Es importante insistir –sobre todo para los mastólogos que están acá presentes, que escuchan todo el tiempo hablar a los patólogos del grupo– en que tenemos que estudiar muy bien el material, procesarlo y conservarlo correctamente. Saber que ese material bien procesado puede quedar por muchísimos años y ser objeto de segundas opiniones, como también de estudios moleculares en el futuro. Porque, si bien es una entidad que no se conoce mucho y de la cual todo el mundo va opinando un poquito y es una casuística caso por caso, les digo que ya se están empezando a meter tíbiamente los estudios moleculares de este tipo de patología. Por eso es muy importante que nosotros pensemos lo que vamos a tener adelante y que trabajemos el material en una forma muy consciente, muy seria. En una forma muy práctica, quiero ir contándoles qué es lo que puede llegar a suceder.

La preanalítica es sumamente importante, nada tiene que estar librado al azar. Vamos a estudiar lo que pensamos que puede ser un seroma tardío.

- *¿Cuándo lo vamos a hacer?* Es una pregunta que, aunque a ustedes les parezca gracioso lo que yo responda, es muy importante: es fundamental que sea de lunes a viernes. Porque, si ustedes tienen un seroma a estudiar y lo mandan o lo punzan un viernes a las 5 de la tarde, es muy probable que ese seroma no pueda ser estudiado y que el lunes el material ya no sirva ni para el patólogo ni para el citometrista de flujo. Por eso, es esencial saber que estos estudios tienen que hacerse de preferencia de lunes a viernes, porque todos los servicios de citometría los viernes los tienen dedicados a las situaciones agudas, como son las leucemias agudas, en su gran mayoría.

- ● *¿Dónde lo vamos a hacer?* Lo tenemos que hacer de preferencia en servicios integrados. Esto, ¿qué significa? La posibilidad de que el patólogo o el citopatólogo mire la citología y tenga, como decimos, “a tiro de vecino” un citometrista, que tiene que ser entrenado, porque esto, tanto ustedes como nosotros, si no lo pensamos no lo vamos a descubrir. Es la aguja en el pajar que hay que ir a buscar. Si no podemos –porque esto de tener todo en un solo lugar no siempre se puede–, entonces, hay que ser muy explícito, ir a buscar cada uno de los operadores. Si tengo que hacer el estudio de un seroma, voy a hablar con el citometrista y con el patólogo. Tenemos que saber, tanto uno como el otro, quién recibe el estudio.

- ● ● *¿Cómo lo vamos a hacer?* Va a ser muy diferente según el escenario que nosotros tengamos. Los dos más habituales y los que casi siempre se hacen son:

- a) escenario 1: el seroma tardío;
- b) escenario 2: el estudio de la cápsula.

ESCENARIO 1. ESTUDIO DEL SEROMA TARDÍO

Si nosotros vamos a estudiar el seroma, ustedes van a hacer una punción, que se hace con aguja fina, y vamos a hacer un estudio de citología. La muestra ideal es de 100 cm³. Eso no sé si es posible, lo dirán ustedes; pero no tiene que ser de menos de 30 o entre 30 y 50 cm³. Para estudiar la citología tenemos dos posibilidades y las

Esquema 1. Escenario 1. Seroma tardío

ESCENARIO 1

SEROMA TARDÍO

Estudio de material líquido

OBJETIVOS:

- 1- Búsqueda de células neoplásicas en CITOLOGÍA
- 2- Búsqueda de microorganismos

CITOPATOLOGÍA: líquido en fresco sin conservantes, refrigerado. **ENVÍO URGENTE**

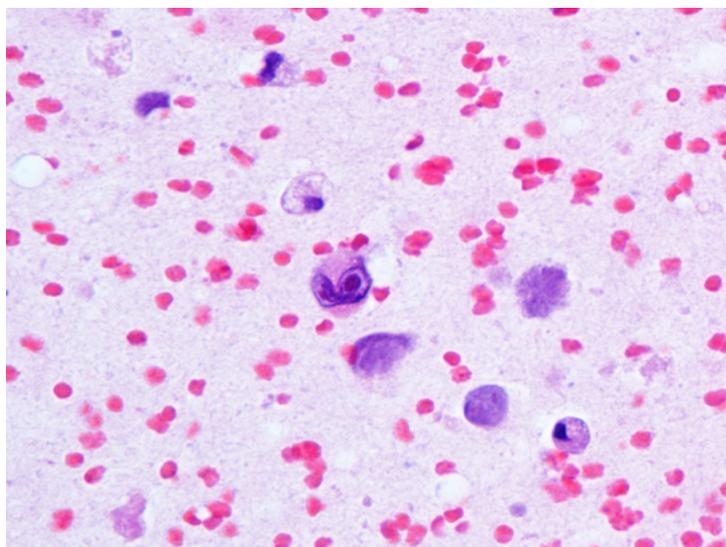
CITOMETRÍA DE FLUJO: heparinizar el trayecto desde la puntura a la jeringa. **ENVÍO URGENTE**

dos son muy importantes: la primera es *centrifugar* y la segunda *incluir el coágulo* que nos queda. ¿Por qué es importante esto? Porque en la citología es muy difícil hacer la inmunomarcación necesaria para realizar este diagnóstico. En cambio, si nosotros hacemos una inclusión del coágulo, vamos a tener la posibilidad de procesarlo como si fuera una biopsia y sobre ese tejido hacer todas las inmunomarcaciones necesarias.

¿Cómo vamos a centrifugar? Si hay una ultracentrífuga está muy bien: se concentra una gran cantidad de células y son mejores para estudiar; pero, si no tenemos eso y tenemos una centrífuga tradicional, también vamos a agrupar un gran número de células.

En la Figura 1 tenemos un ejemplo de uno de nuestros casos donde se

Figura 1. Escenario 1. Seroma tardío. Célula T “Stembergoide”



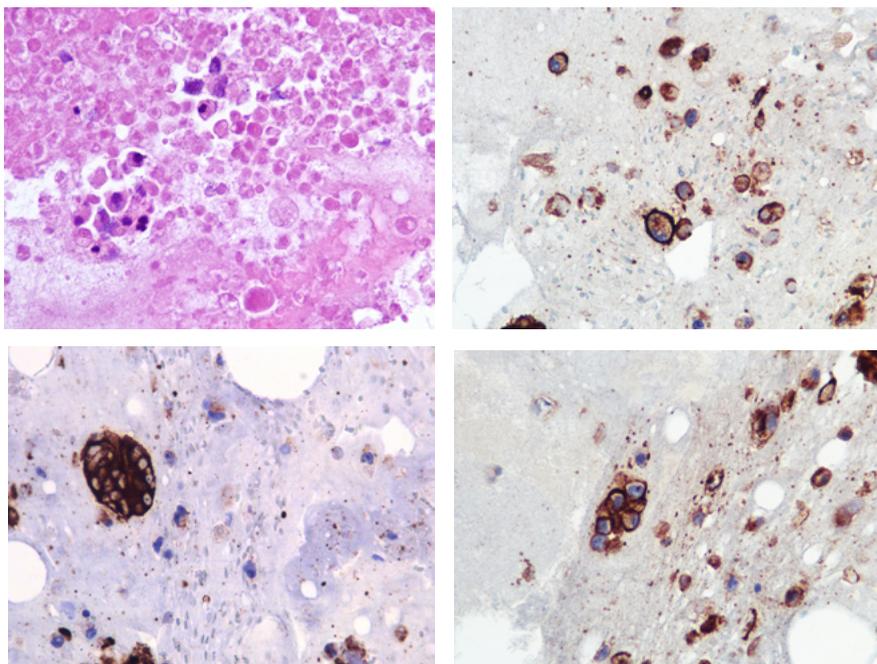
ve esta célula que recién mencionaba el doctor Colombo, la célula de Reed-Stenberg, la que tiene dos ojitos como si fuera una lechuga. Pues bien, esta no es una célula de Reed-Stenberg, pero sí es una célula T y se llama Stembergoide. Entonces, vemos eso; pero no tenemos que contentarnos con una sola; una golondrina no hace verano; tenemos que buscar más de una.

También observamos un montón de participantes, entre ellos un histiocito y material hemático. Como primera premisa, les voy diciendo que esto es un líquido que está muy sucio, para lo que nosotros vamos a mirar, a buscar; es un líquido inflamatorio que va a tener leucocitos, hematíes, histiocitos y todo lo que va a drenar la prótesis, que en definitiva es lo que ocasiona probablemente este tipo de

linfoma. Debemos saber que la limitación de esto es que es un líquido que va a tener múltiples componentes a la hora de observarlo. Vamos a tener tejido necrótico, partículas de necrosis, células inflamatorias, histiocitos y macrófagos. Si esto no está bien mirado y pensado previamente, es muy probable que esas células –si no son tan importantes como las que les mostré, sino que son células mononucleadas que también pueden formar parte de este linfoma– se nos pierdan como alguna célula de tipo inflamatoria. Es muy importante saber esto.

Esta otra imagen (Figura 2) es un caso que tuvimos la semana pasada

Figura 2. Escenario 1. Seroma tardío. Citología

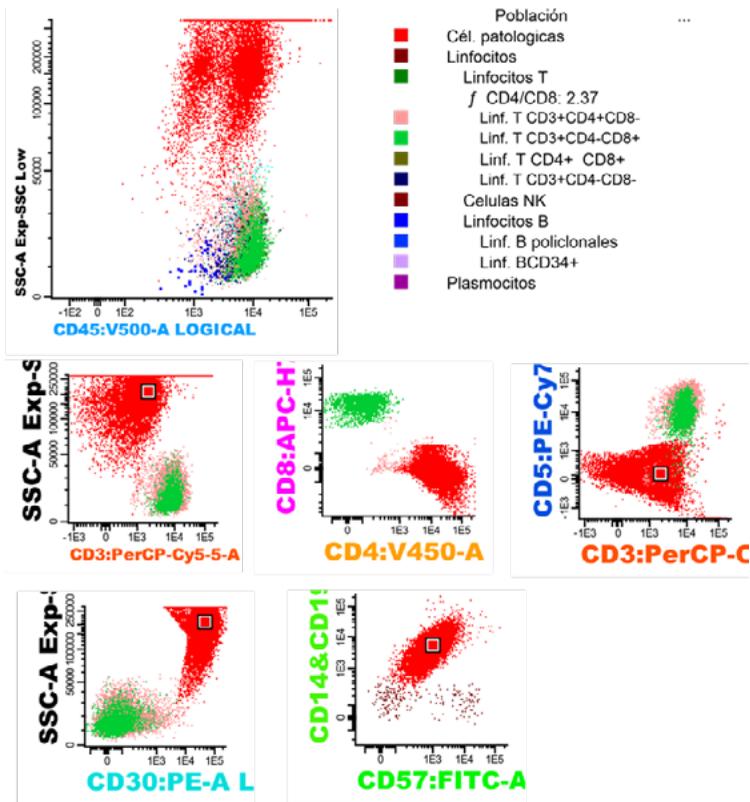


con el doctor Colombo. Podemos ver el coágulo de inclusión y tenemos una gran necrosis; esto parece casi un tejido y, sin embargo, es un coágulo incluido, que como coagula rápidamente, es como si hiciera un bloque para poder procesarlo. Vemos este tejido necrótico y no sospechamos mucho; se ve alguna que otra célula muy apoptótica, que está muerta; y, cuando nosotros hacemos la inmunomarcación, tenemos un CD30: claramente la célula neoplásica. Vemos un grupito sobre el que podemos llegar a discutir un rato si no sabemos qué se marcó –por ejemplo, si es un histiocito o no–. Sin embargo, es un CD30. Hay una diferencia entre la que es Stembergoides y las que son mononucleadas; y tenemos tam-

bién un histiocito; vemos un CD68 que es un marcador para detectar los histiocitos. Y observamos que hay un macrófago y un histiocito que está comiendo todo lo que puede, bien grandote y bien gordito. Fíjense que les estoy mostrando, en dos o tres imágenes, que se trata de un líquido donde nosotros tenemos que pensar lo que vamos a ir a buscar.

Algo muy importante y que debiera ir de la mano: yo voy a tener el líquido para analizar citológicamente, pero también tengo que hacer citometría de flujo. ¿Qué es lo que puede llegar a suceder cuando hago citometría de flujo? El citometrista tiene que ser un profesional avezado, saber que la presencia del CD30 –que es lo que nosotros vamos a ir a buscar– no implica que tengamos un linfoma delante nuestro. El CD30 es un marcador de activación que se puede ver en diferentes tipos de linfomas, tanto Linfomas B como T, y que se puede ver, por ejemplo, en un paciente HIV, porque tiene blastos activados que circulan por todo el ganglio linfático y tiene CD30; y evidentemente, eso no es un linfoma. Entonces el citometrista lo que va a hacer es buscar la célula neoplásica, fenotipificarla y decir: “Yo tengo una célula T que es neoplásica y que además expresa CD30”.

Figura 3. Escenario 1. Seroma tardío. Citometría de flujo



En la Figura 3 vemos un gran número de células que son positivas para CD45 y de gran tamaño. Entonces, el citometrista lo que va haciendo es dibujar estas células: lo que se ve en rojo son las células patológicas; son CD3 y por lo tanto son T. Después se busca la relación 4:8 para ver si está presente y si hay algún marcador T relacionado, como pueden ser el CD2, el CD5 y el CD7 que estén perdidos. Estoy viendo que esta célula es clonal, le falta alguno de esos marcadores y además expresa CD30. Con esa particularidad y, además, con la citología, estoy diciendo que tengo enfrente una situación vinculable a un Linfoma Anaplásico.

ESCENARIO 2. CAPSULECTOMÍA

Ahora, la segunda situación sería la capsulectomía. Cuando se saca la cápsula, vamos a mandarla a anatomía patológica. Acá tenemos dos posibilidades: que el cirujano sepa que tiene que mandar a citometría de flujo o que no lo sepa, y entonces lo mande todo a patología.

Si lo manda todo a patología, no hay tanto problema, porque nosotros vamos a taquear, vamos a seriar toda la mama, y en esa mama, seguramente, vamos a tener que hacer una gran cantidad de tacos para encontrar este linfoma, que además tiene la característica de ir colonizando no como lo hace el ganglio que toma todo sino de modo que salpica. Veremos varios tacos que no tienen nada y otros que sí lo tienen; y esto es un riesgo. Así que nosotros debemos también entrenar a los patólogos, que es lo que estamos haciendo. Si estamos en el hospital, no hay ningún problema, porque el patólogo está en el quirófano y sabe que tiene que mandar a citometría y cuándo y cómo tiene que hacer los cortes.

Esquema 2. Escenario 2. Capsulectomía

ESCENARIO 2

CAPSULECTOMÍA

• ANATOMÍA PATOLÓGICA

• CITOMETRÍA DE FLUJO

PIEZA QUIRÚRGICA

a) Hospital: Patólogo es el que separa el material

b) Práctica externa

1. Citometría : Tomar cortes al azar transversales y colocarlos en solución fisiológica heparinizada (entrega inmediata)

2. PATOLOGÍA : FORMOL AL 10%

3. El formol en el envase debe ser el 50% de la pieza.

Si vamos a mandar a citometría y estamos en una práctica externa en la que no está el patólogo que sabe que tiene que tomar cortes al azar, estos cortes tienen que ser transversales porque la característica de este linfoma es que no va a estar sobre la superficie sino que va a estar entre tejido y tejido. Esos pedacitos que vamos a tomar, que no tienen que ser muy groseros sino cortes bien fileteados, transversales, los vamos a poner en solución fisiológica heparinizada con entrega inmediata. Todo lo que va a ir a citometría de flujo tiene que estar en una solución heparinizada; y si vamos a hacer la PAF, hay que heparinizar toda la vía, la jeringa; y lo que va a patología se pone en formol al 10%. Lo que debemos saber acá es que no se pone un poquito de formol: por lo menos la mitad es la pieza, la otra mitad –el doble de la pieza– tiene que ser formol, porque si no, no se fija. Igualmente, tenemos 24 horas de fijación; pero tampoco la pieza tiene que quedar a dormir en el quirófano. Hacemos la macroscopía y seríamos la muestra. Son cortes totalmente transversales; y la característica de esto es, justamente, que el linfoma no hace masa; nosotros empezamos a cortar y decimos “acá está”, le ponemos un número, una letra, lo vamos a buscar y no lo encontramos. No tiene la característica de otros tipos de tumores. Entonces se seleccionan 8 muestras, se ingresan, se miran y, si no tienen la patología, se vuelven a estudiar. Así, hasta que lo encontramos; y, si además tiene un líquido positivo, tanto más buscamos. (Figura 4)

Figura 4. Escenario 2. Capsulectomía. Patología. Macroscopía



Con respecto a la microscopía, hacemos seguramente hematoxilina-eosina, y vamos a hacer una inmunomarcación que va a ser limitada y también dirigida a linfoma T. Vamos a hacer, por supuesto, CD30; acá, esto no se discute. Vemos sectores (Figura 5) donde es una cápsula fibrosa y no está pasando nada; además, vemos una línea muy finita: esto es el linfoma. Hacemos todos estos marcadores: CD30, Fenotipo DE asociado, CD45, CD3, CD5, CD7, CD2 que incluyen moléculas citotóxicas; y de esa manera decimos: “acá tenemos un linfoma T, CD30 positivo, anaplásico” –con esto asociado, por supuesto, al seroma.

Figura 5. Escenario 2. Capsulectomía. Patología. Microscopía

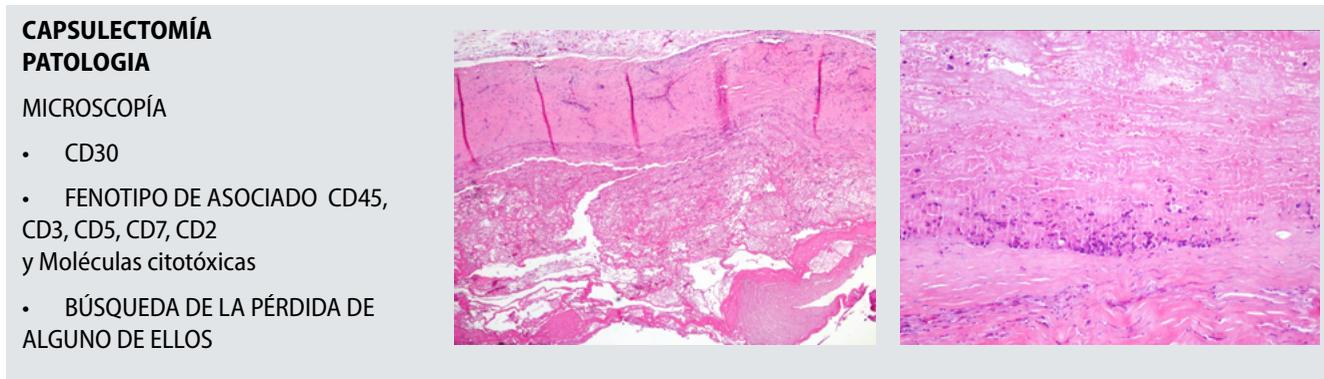
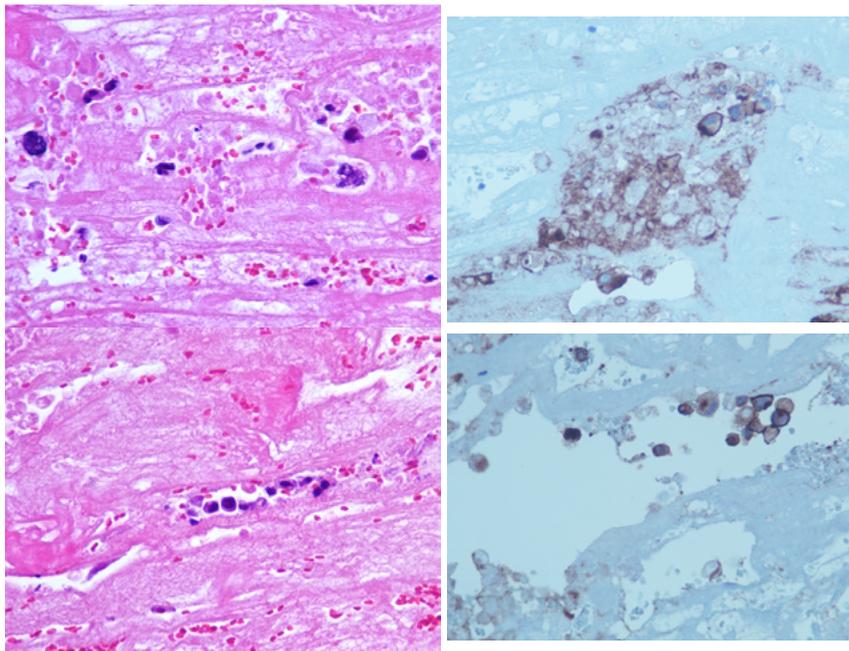
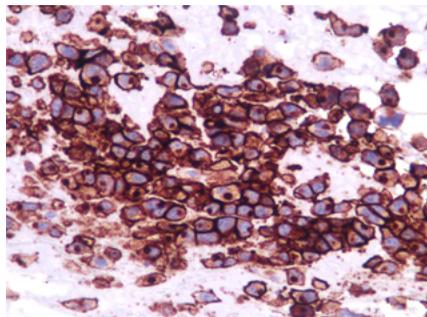


Figura 6. Escenario 2. Capsulectomía. Patología. Microscopía



Vemos otros ejemplos (Figura 6) donde hay ciertos lugares de la misma mama en los que hay apenas unas células sueltas. Y vemos que en la unión de una reacción capsular y la otra, en un sector donde prácticamente no se veía porque aparecía todo un tejido lleno de histiocitos y cada tanto una celulita, tenemos el CD30. Con esto ya les estoy demostrando que no es sencillo encontrarlo, que hay que ir a buscarlo.

Figura 7. Escenario 2. Capsulectomía. Patología. Microscopía



La Figura 7, que es del mismo paciente en otro sector, vendría a ser el “regalito” que todos queremos tener. Por lo general, lo que hace el linfoma anaplásico es ocupar desfiladeros. Y debemos observar algo que es muy importante sobre los ganglios: en el primer caso, por ejemplo, la primera paciente no hizo nunca adenopatías y uno no esperaba que esto sucediera; pero, en los últimos casos que vimos, los pacientes o debutaron ya con la adenopatía o la presentaron en el curso rápido de menos de dos meses.

Para resumir, tenemos que recordar:

- que no toda célula que expresa CD30 es una célula neoplásica: lo que tenemos que pensar y determinar es que esa célula que expresa CD30 sea un fenotipo T, sea atípica y con alteraciones clonales; si no, no es un linfoma;
- que el linfoma se mimetiza entre las necrosis;
- que el componente celular no siempre es rico –tenemos que esperarlo como escaso– y se distribuye donde él quiere, anacrónicamente;
- que la casuística es muy baja y se requieren ojos experimentados a la hora de verlo.

Insistimos en que la preanalítica es algo sumamente importante a la hora del diagnóstico; les diría que se lleva un 90% del cuidado y que después viene el ojo avezado porque, si no lo tenemos al lado, lo podemos buscar en cualquier lugar del mundo, pero solo sirve si está bien hecho el material y bien conservado.

Otra cosa importante –que es un punto en común entre todas las subespecialidades de la anatomía patológica– es la comunicación de un reporte clínico minucioso.

Para terminar, podríamos contar el último caso, en el cual, Mauro García Montenegro, aquí presente, me dijo: “A mí me parece que acá hay como una silicona. La señora tenía un cáncer de mama, ¿no tendrá prótesis?” Desandamos el camino en forma inversa; y la mujer tenía este seroma y linfoma que estamos observando. Esto es muy pero muy importante.

Recordemos que, como es una patología de tan baja frecuencia, tenemos que informarnos cada uno y entre nosotros, trabajar siempre en grupo, en equipo, comunicándonos. Ahora tenemos formas más fáciles de comunicación a través de las redes, a través de los mensajitos.

Finalmente, quiero expresar un agradecimiento muy grande a Isabel Frahm, con quien vimos el primer caso, y a la doctora de Dios Soler, a Fernanda Metrebian y a Mauro García Montenegro, que son hematopatólogos dentro de un gran grupo entre quienes nos comunicamos siempre y compartimos los casos. Muchas gracias.

EL LINFOMA ANAPLÁSICO A GRANDES CÉLULAS ASOCIADO A PRÓTESIS MAMARIA (BIA- ALCL) DESDE EL PUNTO DE VISTA DEL ONCOHEMATÓLOGO

Claves para el diagnóstico, estadificación y tratamiento

Marta Zerga

Servicio de Oncohematología del Instituto Ángel Roffo

Ante todo, agradezco al doctor González por la invitación. Yo soy como una infiltrada en esta reunión, e inevitablemente voy a superponerme con algunos de los conceptos que ya se mencionaron.

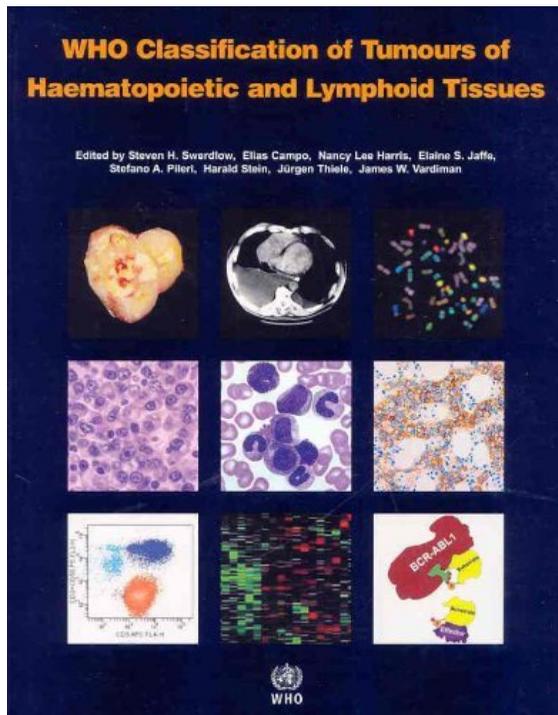
Tuve la oportunidad de ver solamente dos pacientes en consulta con esta patología, de manera tal que mucho de lo que habré de exponer es un poco producto de la revisión bibliográfica que todos más o menos hemos consultado.

INTRODUCCIÓN

¿Qué podemos decir a modo de introducción? El ALCL es una variedad muy infrecuente dentro de los Linfomas No Hodgkin y dentro de los Linfomas T periféricos. Es, por definición, un Linfoma Anaplásico siempre ALK negativo.

La primera publicación data del año 1997 (Keech JA *et al.*, *Plast Reconstr Surg* 1997), y desde el año 2016 la clasificación de la Organización Mundial de la Salud lo reconoce como una entidad. En forma clínica se presenta y se reconoce como una colección líquida alrededor de un implante mamario o de su cápsula.

Figura 1. Clasificación de los Linfomas No Hodgkin T periféricos

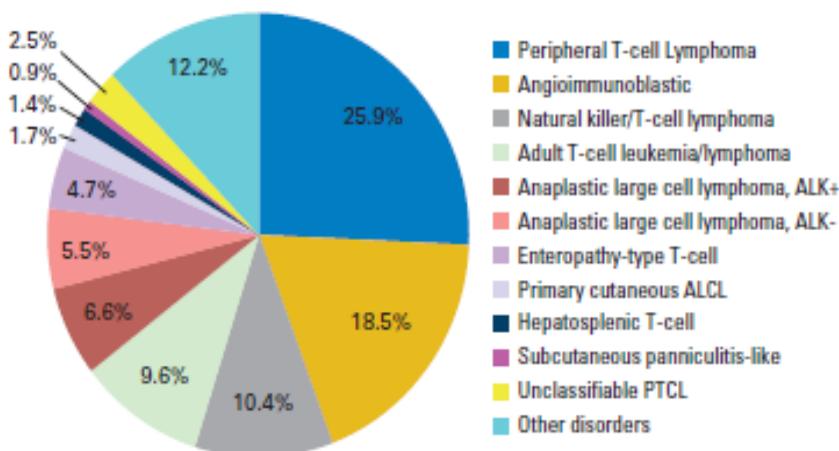


- T cell large granular lymphocytic leukemia
- Aggressive NK cell leukemia
- Indolent large granular NK cell lymphoproliferative disorder (provisional)
- ALT/adult T cell leukemia
- Extranodal NK/T cell lymphoma nasal type
- Enteropathy type T cell lymphoma (EATL)
- Hepatosplenic T cell lymphoma
- Subcutaneous panniculitis like T cell lymphoma (alfa beta only)
- Primary cutaneous gamma-delta T cell lymphoma
- Mycosis fungoides/Sezary syndrome
- Anaplastic large cell lymphoma (systemic ALCL ALK +
- ALCL ALK neg and cutaneous)
- PTCL, NOS
- AITL
- Primary cutaneous CD 30 T cell
- Primary cutaneous CD 4 + small/medium T cell lymphoma
- Primary cutaneous CD 8 + aggressive epidermotropic cytotoxic T cell lymphoma
- Systemic EBV + T cell LPD of childhood
- Hydroa vacciniforme-like lymphoma

En la Figura 1 vemos la clasificación de los Linfomas no Hodgkin T periféricos. Hay un hematólogo muy famoso que dice que tiene tres certezas en la vida: una es que todos en algún momento nos vamos a morir; otra es que siempre vamos a pagar impuestos; y la tercera es que siempre va a haber una nueva clasificación de linfomas. Los que tenemos varios años ya hemos visto pasar varias clasificaciones.

Figura 2. Distribución de las frecuencias relativas de los Linfomas T periféricos

International T-cell Lymphoma Study. Frecuencia de subtipos (sólo adultos)



En la Figura 2 vemos una distribución de las frecuencias relativas de los Linfomas T periféricos y observamos que el Linfoma Anaplásico representa un subgrupo con baja frecuencia. Sin querer agobiarlos con estos datos, fijense que el total de los linfomas anaplásicos –de los

cuales el Anaplásico asociado a prótesis mamarias (BIA-ALCL) es una ínfima minoría— representa solamente el 2% al 8% del total de los Linfomas no Hodgkin y el 10% al 12% de los Linfomas T, que son menos frecuentes.

En estos linfomas a grandes células anaplásicos, tenemos las formas que son ALK positivas, porque expresan la proteína ALK, y las formas que son negativas. Dentro de las negativas hay una forma sistémica, una forma cutánea y el asociado a implantes mamarios. Este último subgrupo es muy infrecuente.

EPIDEMIOLOGÍA

¿Qué dice la bibliografía de la epidemiología? Los datos son bastante contradictorios. Es cierto que hay más de 359 casos reportados por la FDA en la década pasada y que hay 9 muertes reportadas. Pero podemos decir

que la incidencia en general es desconocida. Hay una enorme variabilidad en las distintas series. Hay series que hablan de 1 caso cada 30.000 mujeres con implantes mamarios por año; hay otras que hablan de 1 cada 4.000 mujeres con implantes de una marca particular. Los australianos mencionan una incidencia llamativamente muy alta, que habrá que analizar de qué depende, si del tipo de prótesis que usan, de alguna diferencia étnica o de predisposición o si tal vez tengan estándares de diagnóstico un poco diferentes. (Figura 3)

Lo que sí es bastante frecuente o constante en las distintas series es que la mediana de aparición desde el momento del implante es de 10,7 años. Esto es algo importante a tener en cuenta, porque puede implicar una aparición muchos años después de un implante y, por ende, muchos años en los cuales esa paciente no consulta o no tiene la alarma de consultar.

Asimismo, hay mucho escrito acerca de la relación con los distintos tipos de implantes, tanto en implantes salinos como en implantes de siliconas (Figura 4), y, si bien es cierto que la mayoría están relacionados con implantes texturados, también hay casos reportados con implantes lisos; por otro lado, están vinculados con implantes tanto con fines es-

Figura 3. BIA-ALCL. Epidemiología. Incidencia

- Más de 359 casos reportados a la FDA en la década pasada (9 muertes).
- Incidencia desconocida. Datos controversiales:
 - Riesgo 18.2 veces > que mujeres sin implantes.
 - Riesgo 1 a 3/millón mujeres con implantes/año.
 - 1/30.000 mujeres con implantes mamarios/año.
 - 1/4.000 mujeres con implantes marca "Natrell".
 - 1/1.000 mujeres con implantes/año en Australia (?).
- Mediana de tiempo desde el implante: 10.7 años.

Clemens M et al. *Aesthetic Surg Journal* 2017.

Nava MB et al. *Plast Reconst Surg* 2018.

Figura 4. BIA-ALCL. Epidemiología. Relación con distintos tipos de implantes

- Implantes salinos (39 %) y de gel de siliconas (61 %).
- Mayoría relacionados con implantes texturados.
 - Habría casos en implantes lisos.
 - Pero no hay BIA-ALCL antes de aparición de texturados.
- Implantes con fines estéticos y reconstructivos (mayoría de expansores son texturados).
- No clara correlación con algún subtipo particular de implante o de técnica quirúrgica.

Clemens M et al. *Aesthetic Surg Journal* 2017.

Nava MB et al. *Plast Reconst Surg* 2018.

Figura 5. BIA-ALCL. Fisiopatogenia

- Varias teorías sobre causas potenciales de BIA-ALCL
- Factores involucrados:
 - Crecimiento bacteriano
 - Superficie texturada del implante
 - Respuesta inmune
 - Predisposición genética

téticos como con fines reconstructivos. No habría una clara correlación con algún tipo particular de implante o con alguna técnica quirúrgica particular. Es muy difícil establecer una correlación en esto.

FISIOPATOLOGÍA

De la fisiopatología poco se sabe, mucho se presume. Hay muchas teorías; se habla de distintos factores que pudieran estar involucrados y que, probablemente, sean concomitantes. Ya se mencionó el tema de la etiopatogenia vinculada con el crecimiento bacteriano, con la superficie texturada del implante, con algún grado de respuesta inmune del huésped y algún grado de predisposición genética. (Figura 5)

Figura 6. BIA-ALCL. Fisiopatogenia. Hu *et al*

- Proceso inflamatorio reactivo crónico en el tejido que crece dentro de los poros del implante texturado con predominio de linfocitos. T CD 4.
- Mutaciones en la vía de señalización de JAK/STAT con SOCS1 y mutaciones somáticas que incluyen TP 53 y DNMT3A.
- Microbioma particular con alto contenido de *Ralstonia picketti* (gram negativo no fermentativo contaminante del agua potable).
- **Hipótesis: infección bacteriana crónica con estimulación antigénica prolongada de los LT que rodean el implante en mujeres genéticamente predisuestas**

En la Figura 6 vemos las conclusiones de este trabajo de Hu de 2016. Él investigó mucho respecto del aspecto etiopatogénico y lo vincula con la posibilidad de que exista un proceso inflamatorio crónico en el tejido que crecería dentro de los poros de ese implante y que predominantemente está formado por linfocitos T CD4 y con que, entonces, podría haber algún grado de mutación en esa proliferación de linfocitos T, probablemente en al-

Hu H *et al. Plast Reconstr Surg* 2016.

gún paciente también con predisposición hereditaria.

Existe toda una teoría vinculada con la posibilidad del crecimiento bacteriano de esta bacteria, la *Ralstonia picketti*, un gram negativo que podría actuar como contaminante y favorecer ese proceso inflamatorio. Todo esto es, por el momento, más elucubrativo que certero.

DIAGNÓSTICO INICIAL E HISTOPATOLOGÍA

La doctora Narbaitz les habló mucho acerca de cuál sería la metodología diagnóstica y la importancia del manejo correcto de la muestra, que va a ser crucial con respecto a esto.

En la Figura 7 observamos la imagen típica que ustedes seguramente han visto en gran parte de la bibliografía, en donde se advierte fundamentalmente el líquido de este seroma o también la masa a nivel de la cápsula. Esta es la forma clínica de presentación. En más de la mitad de los casos se presenta como un seroma; en un porcentaje de los pacientes se presenta como una masa o también como una masa y un seroma; pero también hay otras formas de presentación clínica que incluyen: agrandamiento

Figura 7. BIA-ALCL. Cuadro Clínico. Forma de presentación

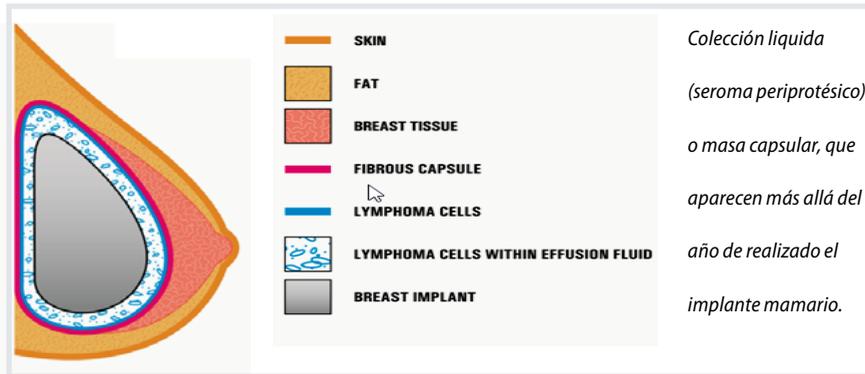


Figura 8. BIA-ALCL. Cuadro Clínico. Presentación y frecuencia

	Frecuencia
Seroma	66 %
Masa	8 %
Masa y seroma	7 %
Otras (agrandamiento mamario, retracción de la cápsula, ulceración, rash en piel, adenopatías axilares, sudoración, fatiga)	18 %
Mama derecha o izquierda	Igual incidencia Puede ser bilateral
Mediana para aparición del linfoma	10 años (1 a 32 años)
Implantes texturados	Mayoría
Mediana de edad	51 años 57 años en reconstructivos 46 años en estéticos

Chihara D et al. *Hematol Oncol Clin* 2017.
Miranda RM et al. *JCO* 2014.

TABLA I. Ecografía mamaria. Sensibilidad y especificidad

	Sensibilidad	Especificidad
Seroma	84 %	75 %
Masa	46 %	100 %
ADP	Axilares, SC, mamas internas	

mamario, retracción de la cápsula, ulceración, manifestaciones en piel y adenopatías axilares.

Se registra la misma incidencia en cuanto al compromiso de mama derecha o mama izquierda. Y, como ya se dijo, la mediana de aparición es alrededor de los 10 años. Hay casos descritos a partir del año y hasta a los 32 años posteriores a la colocación de una prótesis.

La mayoría se relaciona con los implantes texturados, pero no todos. En cuanto a la mediana de edad, es de alrededor de los 50 años, aunque un poco diferente si es una prótesis colocada con fines reconstructivos versus la que se ha colocado con fines estéticos. (Figura 8)

¿Cuál sería, entonces, la metodología diagnóstica? Ya lo mencionamos: el *gold estándar* es, en principio, la ecografía mamaria, que podrá mostrarnos la existencia de un seroma o la existencia de una masa tumoral mamaria o adenopatías. Con respecto a esto, en la Tabla I se describe cuál sería la sensibilidad y la especificidad de la ecografía: una sensibilidad muy alta para el seroma y con especificidad también importante; en cuanto a la masa tumoral, la sensibilidad es del 46% pero con una especificidad muy alta.

Si la ecografía mamaria es inespecífica, entonces el estudio diagnóstico que le sigue sería la resonancia magnética o también podría ayudar el PET/TC.

Una vez que se punza el seroma

–es una punción con aguja fina guiada ecográficamente–, destacamos la importancia del estudio anatomopatológico, el estudio de la citometría de flujo y la citología. Si lo que se detecta es la existencia de una masa tumoral o de adenopatías, obviamente el diagnóstico o la metodología diagnóstica será la biopsia con el estudio anatomopatológico e inmunohistoquímico.

Es de suma importancia el perfil de inmunofenotipo en el estudio de la citometría de flujo o el inmunofenotipo del taco de la biopsia: siempre son tumores CD30 positivos con negatividad para la proteína ALK, o sea que, por definición, son ALK negativos. Si la anatomía patológica es negativa, será necesario igualmente referir la paciente al cirujano para el manejo de lo que sería un seroma benigno.

ESTADIFICACIÓN

Cuando se hace el diagnóstico de un linfoma de estas características y el hematólogo lo recibe, la estadificación es la habitual para cualquier proceso linfoproliferativo, en el cual hacemos una concienzuda historia clínica y un examen físico. Es muy importante el examen de la piel, ya que todas las patologías linfoproliferativas T tienen una predilección por presentar manifestaciones a ese nivel.

Nosotros le hacemos un laboratorio completo. Hay algunos parámetros de laboratorio que tienen que ver con carga tumoral, como la lacticodehidrogenasa, que es de mucho valor, y, por supuesto, las serologías virales. El test de embarazo es rutinario en estas pacientes.

Estadificamos también con una biopsia de médula ósea que, generalmente, no sería necesaria, porque, por lo común, es una lesión que está circunscrita a la mama; pero, si alguna manifestación nos hace pensar que pueda tener compromiso sistémico, también la incluimos.

Hoy por hoy, el método *gold estándar* para la estadificación de un linfoproliferativo es el PET/TC. Si proyectamos una quimioterapia sistémica,

hacemos una fracción de eyección por la posibilidad de que tenga que recibir quimioterapia con antraciclina. (Figura 9)

En la Figura 10 presentamos los estadios según la clasificación de Ann Arbor, que es el método de estadificación habitualmente utilizado para los linfomas. Allí uno

Figura 9. BIA- ALCL. Estadificación

- Estadificación habitual de los LNH.
- HC y examen físico completo con examen de piel.
- Laboratorio completo (hemograma, LDH, panel metabólico completo, serologías hepatitis virales y HIV).
- Test de embarazo.
- Bx MO (generalmente no es necesaria excepto sospecha de diseminación sistémica).
- PET/Tc (útil para demostrar masas capsulares y/o compromiso de la pared torácica).
- Ecocardiograma (FEVI) si se proyecta QT con antraciclina.

Figura 10. BIA-ALCL. Estadios según Ann Arbor-Lugano

Estadio	Descripción	Frecuencia
IE	Enf. limitada a sitio extranodal (mama) o compromiso sólo de la cápsula	83-84 %
IIE	Sitio extranodal + ADP regionales	10-16 %
IV	Enf. extendida	0-7 %

Clement M *et al.* JCO 2018.

Figura 11. BIA-ALCL. Estadios TNM (MD Anderson) (1)

TNM	Descripción
T: extensión del tumor	
T1	Limitado a efusión pericapsular
T2	Infiltración precoz de la cápsula
T3	Masa tumoral confinada a la cápsula
T4	Tumor localmente invasivo fuera de la cápsula
N: adenopatías	
N0	No compromiso ganglionar
N1	Una adenopatía regional positiva
N2	Múltiples adenopatías regionales
M: metástasis	
M0	Sin diseminación a distancia
M1	Con diseminación a otros órganos y sitios distantes

Clement M *et al.* JCO 2018.

Figura 12. BIA-ALCL. Estadios TNM (MD Anderson) (2)

Estadio	Descripción	Frecuencia
I A	T1, N0, M0	35,6 %
I B	T2, N0, M0	11,5 %
I C	T3, N0, M0	13,8 %
II A	T4, N0, M0	25,3 %
II B	T1-3, N1, M0	4,6 %
III	T4, N1-2, M0	9,2 %
IV	Cualquier estadio con M1	0 %

Clement M *et al.* JCO 2018.

ve que la mayoría de las pacientes estaría ubicada dentro de los estadios iniciales, estadio IE –"E" viene por extra nodal–, y habría una minoría de pacientes en estadios más avanzados. Pero, como bien se mencionó, se prefiere utilizar, a diferencia de lo que ocurre con los linfomas –y a pesar de que esto es un linfoma–, la estadificación TNM del MD Anderson (Figura 11) porque permite una mejor discriminación en estadios.

En función de eso, distinguimos mejor los estadios de la patología, y lo que observamos en la Figura 12 sería la frecuencia de los distintos estadios que está reportada en la bibliografía utilizando justamente la clasificación TNM del MD Anderson.

TRATAMIENTO

¿Qué podemos decir del tratamiento? En general, la recomendación de la bibliografía es que, en pacientes

con estadios iniciales, el tratamiento sería exclusivamente quirúrgico: capsulectomía y remoción del implante y de toda la masa que estuviera asociada a la cápsula. Hay que hacer la biopsia de todos los ganglios sospechosos.

La mayor parte de la bibliografía indica que los márgenes de tejido que utiliza habitualmente el mastólogo en la cirugía del cáncer de mama no serían necesarios en esta patología, o sea que no estaría indicada la mastectomía radical con la biopsia del ganglio centinela o el vaciamiento axilar. Y también hay muchas recomendaciones sobre la necesidad de remover el implante contralateral porque, como ya se mencionó, hay un 4,6% de casos en los cuales hay linfoma también en la mama contralateral. Por otra parte, hay algunas recomendaciones acerca de quién debiera hacer la remoción del implante. (Figura 13)

El tratamiento no quirúrgico (Figura 14) solamente quedaría reserva-

Figura 13. BIA-ALCL. Tratamiento quirúrgico

Recomendaciones

IA-IIA: capsulectomía, remoción del implante y de toda la masa asociada a la cápsula.

Biopsia excisional de ganglios sospechosos.

Márgenes de tejido usados tradicionalmente en la cirugía de cáncer de mama no serían necesarios.

No papel claro para la mastectomía radical + bx GC o vaciamiento axilar completo.

Evaluar remoción del implante contralateral (4.6 % de los casos tienen linfoma en mama contralateral).

Cirujano oncológico.

Clement M *et al.* JCO 2018.

do para aquellas pacientes que no pueden ser sometidas a una resección completa o en las cuales existen manifestaciones de que la enfermedad está diseminada; entonces, en esos casos, si lo que existe es una enfermedad local residual con márgenes positivos o si se trata de una enfermedad irreseccable con invasión de la pared torácica, la recomendación puede ser la radioterapia local, mientras que si se trata de una enfermedad extendida porque hay compromiso ganglionar o compromiso a distancia o se dan estadios más avanzados en la estadificación, el tratamiento es el de un Linfoma No Hodgkin T.

Habitualmente es un tratamiento de quimioterapia, que utiliza el CHOP o el CHOP con etopósido o algunos esquemas infusionales; y también se menciona la utilidad del brentuximab, que es un anticuerpo monoclonal, un conjugado que está dirigido contra la célula CD30 positiva y que tiene conjugado un compuesto que ingresa dentro de la

Figura 14. BIA-ALCL. Tratamiento no quirúrgico

Pacientes que no pueden ser sometidas a resección completa o con enfermedad diseminada

Enf. local residual (márgenes +).	
Enf irreseccable con invasión de pared torácica	RT local (24-36 Gy).
Enf. extendida (ganglionar o a distancia) (Ann Arbor II-IV o MDA IIB-IV)	QT de LNH-T (CHOP, CHOEP, EPOCH) y/o BV. Trial clínico.

Clement M *et al.* JCO 2018.

célula CD30 positiva y termina afectando el huso mitótico y llevando a la célula a la apoptosis.

Por último, generalmente se lee también la recomendación –y esto tiene que ver con la mala evolución que tienen habitualmente los Linfomas T sistémicos–, de que los pacientes sean incorporados a *trials* clínicos.

EVOLUCIÓN Y SEGUIMIENTO

Por último, en lo que respecta a la evolución, en la Figura 15 vemos los resultados, que son bastante alentadores, muy diferentes a los resultados que uno tiene en un Linfoma Anaplásico ALK negativo sistémico, que es una enfermedad muy grave: hay una sobrevida global a 3 años y a 5 años del 94% y el 91% respectivamente y una sobrevida libre enfermedad a 5 años del 49%.

A diferencia de lo que ocurre con otros procesos linfoproliferativos, donde el tratamiento claramente siempre es sistémico con quimioterapia, este sería un subtipo muy particular en el cual el tratamiento se basa fundamentalmente en la resección quirúrgica.

Como ya se mencionó, la forma de estadificación con el TNM sería mejor predictor de sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global que el mé-

todo de Ann Arbor.

En lo que se refiere al seguimiento, lo que se recomienda es la evaluación clínica de la paciente cada 3 a 6 meses por 2 años y luego de acuerdo con la sospecha clínica. Con respecto al uso de TAC o del PET/TC en el seguimiento de los pacientes, se recomienda hacerlo cada 6 meses en los primeros dos años y luego de acuerdo con indicación clínica.

Como ya se dijo en la primera disertación, es muy controversial el tema acerca de cuál sería el mejor momento para proceder a la reconstrucción mamaria.

Figura 15. BIA-ALCL. Evolución y seguimiento

Parámetro	Resultado
SG a 3 años	94 %
SG a 5 años	91 %
SLE a 5 años	49 %
Resección quirúrgica	Mayor SLE y SG que otros tratamientos
Estadio I	Mayor SLE que estadios más avanzados
TNM es mejor predictor de SLE y SG que Ann Arbor	
Seguimiento	Recomendación
Evaluación clínica	Cada 3 a 6 meses por 2 años. Luego, de acuerdo a sospecha clínica
TAC Ó PET	Cada 6 meses por 2 años. Luego, según indicación clínica
Mejor momento para reconstrucción mamaria	?

Clement M *et al.* JCO 2018.

RECOMENDACIONES FINALES

Por último, cuando uno lee la bibliografía, ve algunos comentarios acerca de cuáles podrían ser las recomendaciones finales.

Recordemos, entonces, que se trata de una entidad muy infrecuente, que su incidencia real es todavía desconocida y que tampoco existen conclusiones acerca de cuál es el tipo de implante o el tipo de cirugía que podría predisponer a la afección.

Se recalca, en la mayor parte de los foros, la importancia del conoci-

miento de la entidad entre los patólogos mamarios y entre los cirujanos plásticos porque hay que tener en cuenta que el período de latencia es muy prolongado: hay casos reportados hasta más de 30 años después de la colocación del implante. En este aspecto, es pertinente el comentario que se hace respecto de que, muchas veces, las mujeres que reciben un implante mamario con fines reconstructivos por un cáncer de mama son más proclives a tener una mayor adherencia al segui-

miento que una mujer que lo recibe con fines exclusivamente estéticos.

Debe recordarse también que es una patología absolutamente curable cuando se la diagnostica en un estadio inicial.

Además, hay mucha información acerca de la necesidad de incluir todo esto en los consentimientos informados antes de una cirugía, tanto sea con fines estéticos como con fines reconstructivos.

Para finalizar, creo que es muy importante, como ya se mencionó previamente, generar un registro donde se puedan reportar los casos, para tener una idea más clara y concreta acerca de la verdadera incidencia de esta patología.

Figura 16. BIA- ALCL. Recomendaciones finales

- Incidencia real desconocida.
- No existen conclusiones sobre tipo de implantes y/o tipo de cirugía predisponentes.
- Difundir el conocimiento de la entidad entre patólogos mamarios y cirujanos plásticos (latencia muy prolongada desde la cirugía).
- Curable cuando se diagnostica en estadio inicial.
- Incluir esta información en el consentimiento informado antes de cirugía estética o reconstructiva.
- Reportar los casos y elaborar un registro nacional

MESA REDONDA

Coordinador: *Eduardo González (SAM)*

*Hugo Loustau (SACPER), Guillermo Vázquez (SACPER),
Alberto Rancati (SACPER), Gastón Berman (SAM),
Isabel Frahm (SAM), Martín Colombo (SACPER),
Marina Narbaitz (SAP)*

Dr. González: Vamos a hacer una mesa redonda para tratar de discutir todos estos puntos planteados por estas tres conferencias que fueron muy interesantes. Invito a pasar al escenario a los doctores Hugo Loustau de la Sociedad Argentina de Cirugía Plástica, Guillermo Vázquez, Alberto Rancati, Gastón Berman y a la doctora Isabel Frahm, que es patóloga, así como a los oradores de hoy, el doctor Colombo y la doctora Narbaitz. El tema es muy vasto, tenemos aproximadamente 50 minutos para discutirlo. La idea es debatir algunos puntos de todas las presentaciones que son controversiales, conversarlos, tratar de ahondar y después sacar algún tipo de conclusiones.

Como primera medida, se ha hablado de la relación directa de los implantes y el Linfoma Anaplásico. Entonces, la primera pregunta es para la doctora Zerga: ¿ha visto o leído sobre este tipo de patología en la mama pero no asociada implantes, es decir, hay publicaciones sobre Linfoma Anaplásico no asociado a implantes de mama?

Dra. Zerga: Hemos leído, a raíz de esta revisión, acerca de los Linfomas Anaplásicos asociados a implantes mamarios. La pregunta que uno

se plantea es frente a una paciente a la cual se le diagnostica un Linfoma Anaplásico que no está asociado a un implante. Convergamos que el Linfoma Anaplásico ALK negativo existe como entidad y puede ser diagnosticado en estadios precoces en la mama o en cualquier localización. Los linfomas T en general tienen una cierta predilección por debutar en tejidos extra ganglionares, que pueden ser la piel u otras localizaciones, de manera tal que uno perfectamente puede encontrar algún reporte de Linfoma Anaplásico en mama que no esté vinculado a una prótesis mamaria, que puede iniciarse tanto en la mama como en otro tejido extra ganglionar.

Dr. González: Hay dos publicaciones con reportes de linfomas sin implantes. Esto es un poco anecdótico, porque son reportes de casos, pero el tema es tratar de ver dónde estamos parados con respecto a la patología; por eso quería preguntarles a los hematólogos si lo han visto en alguna oportunidad, porque, como digo, hay reportes de casos donde no hay relación con implantes.

Dra. Narbaitz: No es un reporte, pero, en el momento en que nosotros mandamos el primer caso a

Barcelona, había un caso –que no sé si se reportó o no– relacionado con un implante dental.

Dr. González: Esa es la segunda pregunta que quería hacerle a todo el panel: si tienen conocimiento de linfomas relacionados con otro tipo de implantes, ya sean dentales, prótesis óseas de cadera y rodilla o algún otro como marcapasos. Continuando con las preguntas viene el gran tema conflictivo: la relación con las prótesis. Esto es polémico porque la información es controversial. Cuando ustedes leen las diferentes publicaciones de la FDA –y en todos lados– ven, por ejemplo, que señalan que en 2017 había 28 prótesis lisas dentro de la posibilidad del Linfoma Anaplásico; y, por otro lado, se ven publicaciones aisladas como esa en la que se habla de un implante liso y no está registrada la marca del implante original; o sea que, en realidad, esta paciente podía haber tenido un texturizado antes. Entonces, ¿cómo puede ser que se diga directamente que no hay ningún reporte de implantes lisos cuando, en verdad, hay publicaciones de implantes lisos dadas por las agencias oficiales de la salud? Como dije, la FDA en 2017 informa 28 y después, en la última publicación, aparentemente todo está relacionado con implantes texturizados. Por lo tanto, la pregunta a la mesa es: ¿por qué esta dicotomía, esta divergencia? Porque, insisto, se dice que todas las pacientes que han tenido linfoma tienen en algún momento de su vida implantes texturados y, cuando uno va a leer las publicaciones, no constan o hay un porcentaje de implantes que son desconocidos.

Dr. Rancati: Creo fundamentalmente que, como bien dijo el doctor Colombo, nada está probado. Nadie puede afirmar hoy que la textura puede producir un linfoma; y también hay otra cosa, en cuanto a los casos reportados: puede haber muchos casos que no lo están y casos que están reportados pero que no son casos vírgenes, quiero decir que han sufrido dos o tres cirugías y han cambiado de textura; o sea, muchos de los

implantes texturizados reportados han tenido implantes lisos antes; y ¿cuál es el causante? ¿El liso, el poliuretano, el texturado, el macro texturado, el micro texturado? Hoy es muy incierto afirmar que el implante macro texturado puede producir un Linfoma Anaplásico. Si fuese así, la incidencia sería altísima, porque no se olviden de que todas las empresas empezaron con un macro texturado; y, como bien decís vos, está el tema de los famosos “*unknown*”, que no se sabe qué marca son, es decir, respecto de los cuales no podemos determinar qué son. Actualmente, nadie puede afirmar que la textura sea causante de un desarrollo de un linfoma; y, de hecho, hay linfomas desarrollados sin implantes.

Dr. Loustau: En la literatura médica también hay comunicados casos de Linfoma Anaplásico en oportunidad de colocación de Port-a-Cath en pacientes usuarios, muy a lo largo del tiempo; y hasta donde yo sé –ignoro si ustedes saben algo diferente a mi información–, todos los Port-a-Cath son lisos. Respecto de los implantes lisos, parte de esa información que se cuestiona si el paciente usuario de un implante liso antes no lo había sido de un implante rugoso viene de una base de datos, la MAUDE de la FDA, una base de manufactureras y usuarios donde pueden reportar el médico, el paciente, el proveedor de implantes, cualquiera. Hay doble registros, triples, etc. Pero cuando se bucea en esos casos y se ve bien la historia clínica, siempre salta el implante rugoso. Entonces, así como digo lo de los Port-a-Cath, que son lisos, creo que cada vez tengo menos duda de que la rugosidad tiene un rol importantísimo y las rugosidades agresivas más todavía.

Dr. Rancati: No solamente no hay nada que demuestre que la textura es el denominador, sino que también hay lo que llaman *clusters* o nichos. Los dos investigadores más grandes que hay son Mark Clemens del Anderson y Anand Deba de Australia. Esta última doctora presentó ahora, dentro de Nueva Zelanda, un solo ciru-

jano que tiene 8 casos, en que el común denominador, que todavía no está dicho, no es tanto la textura sino la infección y la inflamación. La infección sí justificaría, posiblemente con una base genética, la aparición en cualquier dispositivo, tanto liso como rugoso, de la inflamación crónica, linfocitos T y el Linfoma Anaplásico. A pesar de que todos los registros están hablando sobre la textura en los implantes, lo que tiene más peso hoy es la teoría del *biofilm* en la infección, independientemente de la textura y de la base genética, aspectos cuyo peso todavía no está demostrado.

Dr. González: La pregunta venía porque todo esto puede tener una connotación legal; entonces, aseverar algo sin pruebas crea una disputa que tarde o temprano puede generar un conflicto más severo. Insisto en lo que dijo el doctor Loustau –algo que todos leímos– de buscar y ver si alguna paciente alguna vez estuvo en contacto con esto o lo otro; porque aseverar que la textura es la única responsable –y no el implante liso– me parece una imprudencia desde el punto de vista médico y desde el punto de vista académico, sobre todo porque no tenemos un nivel de evidencia que lo justifique.

Dr. Colombo: En relación con lo que recién decía el doctor Rancati respecto de un cirujano australiano que tuvo 8 casos, quería comentar que yo estuve con ese doctor, cuyo apellido es Fleming. Se trata de una de las personas científicamente más preparadas que vi; él sigue los 14 puntos como arranque. Todos sus casos fueron con implantes texturados y de poliuretano. Y, cuando se le preguntó “¿Por qué pensás que tuviste 8 casos?”, responde: “Después que tuve los primeros dos casos, cada vez que veía un poco de líquido en una mama, aunque fueran los 20 ml que vemos cuando hacemos un recambio, yo lo mandaba a analizar y a estudiar. En 20 ml, en 30 ml, en 40 ml de pronto aparecían linfomas anaplásicos”. Después de eso, publica su trabajo sobre que hay regresión y remisión de casos. Pero creo que no podemos decir que la textura tiene una relación directa hasta que esté probado. No hay nada que lo pruebe o,

como recién se dijo, es imprudente afirmar que es la textura, aunque ahora la evidencia de a poquito va mostrando que la mayor parte de los casos está relacionada con un implante texturado. Yo no digo que es la textura. Porque no se sabe y no hay pruebas; digo que eso es lo que se ve en la mayoría de los casos; pero no hay una evidencia científica importante.

Dr. González: Entonces, sabemos que es multifactorial: ya se habló hoy de predisposición individual, textura, inflamación crónica, susceptibilidad genética, problema autoinmunitario, mutaciones genéticas inducidas en pacientes especiales con el *biofilm* y eventualmente los secundarios al *biofilm*. Cuando vemos el mapa más o menos actualizado de la incidencia de la enfermedad en el mundo, nos preguntamos: ¿cómo puede ser que haya países como Dinamarca y Holanda, con buenas estadísticas y estudios muy complejos y estadísticamente serios, en que se dé que uno tiene o casos y otro tiene 33? Son dos países que están al lado. Y ¿cómo puede ser que en Australia, con la población que tiene, haya 72 casos contra 256 de Estados Unidos, cuya población es 11 o 12 veces la población de Australia? Entonces, podría haber otros factores, como por ejemplo ambientales, o la forma de estudio de las pacientes, etcétera.

Dra. Narbaitz: Yo quisiera decir que dos de nuestros casos están en Estados Unidos, así que yo no sé si entre esos de los Estados Unidos no hay casos nuestros.

Dr. González: No sé si se lo ha llevado Clemens a su casuística, probablemente.

Dra. Narbaitz: Hace años que también conozco al doctor Miranda; compartí con él el primer caso y nos seguimos escribiendo mucho, y cada vez que aparece uno... Bueno, Clemens será el jefe, lo que sea... él es el jefe del Área de Patología. Por eso la importancia de ponernos todos de acuerdo y empezar a decir. “Esto es lo que nosotros tenemos”. Yo los mando porque ellos están estudiando el microambiente, y creo que, si nosotros nos quedamos

con tres o cuatro casos y no sirven para el resto del mundo, tampoco sirven. Y esta es una idea un poco personal: que cuando las enfermedades son tan limitadas uno tiene que compartirlas.

Dr. Berman: En relación con esto último, resulta claro que no hay forma de que esta entidad tenga impacto en la política de ningún país, porque hay 541 casos demostrados hasta el día de hoy, y esto seguramente es irrelevante. Me parece que lo primero que tenemos que hacer es un análisis de situación y tener un criterio de realidad para que este tipo de situaciones sobre las que estamos charlando no nos lleven a una psicosis, tanto médica como del paciente y, además, mediática. Probablemente los países que mejor trabajen o que empiecen a ver que esto puede a futuro generar un inconveniente son los que estén trabajando de antemano. El PROFILE –que, después vamos a ver, es el registro para todo este tipo de casos en los Estados Unidos– hoy por hoy es un registro cerrado. Si uno tiene un caso en el extranjero no lo puede incluir; le piden básicamente, nombre, apellido, cuándo fue operado ese paciente, si tiene diagnóstico histológico y si tiene posibilidad de enviar tejido. Pero actualmente no podemos ingresar. Sería interesante que podamos hacerlo nosotros, como dijo el doctor Colombo. Solamente quiero señalar algo referente a lo que se dijo de la textura. Es cierto que hay más dudas que certezas; puede ser que haya una tendencia no estadísticamente significativa en cuanto a que la textura constituya una causal importante. No me parece que en un ámbito científico se pueda mencionar a una empresa respecto de ese tipo de situación. Vimos en una diapositiva que la Asociación Americana de Cirugía Plástica y Cirugía Estética hablaba de la tendencia a lo texturizado; pero, si uno lee el reporte de la FDA, dice bien claro: “Todas las superficies de las prótesis son razonablemente seguras y no hay que dejar de utilizar la texturizada bajo ningún concepto”.

Dr. Loustau: Tomando el tema de los registros, de acá y de los Estados Unidos, en el Hospital Italiano

tratamos dos grandes tumores sólidos y tuvimos el apoyo de la gente del Anderson; y creo que nuestra paciente está ahí y seguramente estará en PROFILE también, porque mandamos tacos y demás. El hecho es que yo no lo denuncié acá en ANMAT por la sencilla razón de que intuí que iba a tener un doble registro, No sé si hice bien; pienso que esto tendría que ser un motivo de la charla de hoy también.

Dr. González: Eso vamos a verlo al final de la charla de hoy porque creo que es un tema que tenemos que consensuar de alguna manera.

Dr. Rancati: Respecto de la pregunta específica sobre la distribución y la incidencia geográfica: primero, nadie diagnostica una enfermedad que no conoce o que no investiga, y en muchos de los países esto no se investiga –inclusive acá recién ahora se empieza, y por eso estas reuniones son importantes–; segundo, otro de los temas que se sabe sobre la distribución, es que no todas las profilaxis antibióticas son iguales en las distintas regiones del mundo. Así como uno cuando administra un antibiótico hace una profilaxis sobre una determinada cepa bacteriana, también permite que otras se desarrollen. Vemos que, de los 14 puntos de Adams en donde se hace la profilaxis antibiótica, en algunas regiones del mundo se aplica el triple esquema antibiótico, en otras se utiliza iodopovidona. Y esto también podría tener incidencia en el desarrollo, siguiendo con la teoría inflamatoria y bacteriana.

Dr. González: A propósito de eso que estás diciendo, una cosa muy interesante: hace unos 2 o 3 años, Dennis Hammond publicó en una editorial –no era un trabajo– una propuesta de cambio de denominación: poner a la enfermedad como asociada a inflamación crónica y no al implante, porque el origen de la inflamación es todo teoría y todavía no tenemos un nivel de evidencia suficiente. Este tema hoy está denominado en la FDA como linfoma relacionado a implante, pero probablemente en el futuro, sabiendo mejor la etiopatogenia, tengamos que cambiar un poquito la denominación.

Dra. Zerga: Cuando miramos la bibliografía y vemos incidencias tan variables dependiendo de la localización, uno se pregunta: ¿por qué los australianos reportan una incidencia muchísimo más alta que otros grupos? En realidad, ¿no habrá simplemente una presencia de una población de linfocitos T en un seroma, con lo difícil que es demostrar la clonalidad T? A diferencia de lo que pasa con los linfomas B, donde es mucho más fácil demostrar clonalidad, en los linfomas T es mucho más difícil. Entonces, la pregunta que yo le quería hacer a la Dra. Narbaitz es si no cree que quizás haya como una “bolsa de gatos” en toda esa serie y no sabemos hasta qué punto todos esos son linfomas anaplásicos.

Dra. Narbaitz: Es justamente lo que pienso –generalmente pienso lo mismo y a veces acierto–: si todos estos linfomas son lo mismo. Primero, en las últimas publicaciones, hay una asociación con la posibilidad de que ocurra lo que pasa en la piel con un linfoma específico, que son justamente los linfomas CD30 de la piel, que van y vienen, van y vienen, van y vienen, van y vienen. Se los están empezando a relacionar con esto porque, por alguna razón, algunos están 30 años; muchas mujeres tuvieron el seroma y pasó, se trató y nunca más. Segundo, lo que decís vos de la clonalidad T –que se hace a través de un método molecular– no es sinónimo de neoplasia. Podemos tener clonalidades T transitorias, que se relacionan con la inflamación: baja el estímulo y la célula neoplásica –momentáneamente neoplásica– cede; y es por eso que hay muchos que tienen años y que se trataron supuestamente con corticoides y después no aparece más el seroma. ¿Qué fue lo que pasó?

Dr. González: ¿Eso es un poco la explicación a la involución espontánea?

Dra. Narbaitz: Yo creo que sí.

Dr. González: Quería señalar algo respecto de lo que estaban diciendo recién el doctor Rancati y el doctor Colombo sobre Australia. Allí más del 70% de los linfomas son diagnosticados nada más que por

punción y como una única localización en el líquido; o sea que, en realidad, tiene que ser muy sofisticado el método de diagnóstico, tienen que estar muy entrenados los inmunopatólogos, tienen que tener una homogeneidad de las técnicas, porque, si no, ese tipo de diagnóstico tan temprano no sería posible.

Dr. Colombo: Con respecto a lo que decía el doctor Rancati sobre la distribución geográfica, creo que nosotros empezamos ahora a pensar en eso. De pronto, lo que nos pasó con la doctora, en dos semanas, fue que, por pensar en la patología, apareció un caso. Es lo que pasa con el tema de la incidencia en Australia: está mucho más relacionado con que ellos empezaron a pensar en eso, empezaron a pensar que el líquido había que analizarlo. Nosotros no venimos pensando que el líquido hay que analizarlo, y a todos los líquidos le venimos dando corticoides. Entonces, ¿cuántos de nuestros pacientes con corticoides pueden haber sido linfomas anaplásicos? ¿Cuántos de esos se comportan como un linfoma cutáneo primario que tiene esa evolución y que puede continuar o involucionar? Creo que hay un abanico enorme en esto. Y la otra cosa es que los casos que hemos tenido no casualmente no fueron con seroma puro, excepto el del doctor Bistoletti, que es el único; todos los demás tuvieron adenopatías asociadas, o sea, los encontramos tarde. ¿Por qué? Porque no pensamos.

Dr. Bistoletti: Soy el doctor Bistoletti, de la Sociedad de Cirugía Plástica de Buenos Aires. Con respecto a lo que vos decís, todos hemos tenido seromas crónicos tratados con corticoides o tratados de otra forma. Ninguno se murió. Hasta ahora que empezaron a conocerse estos casos, ¿qué pasó con esos seromas: revirtieron, se fueron?

Dr. González: Eso que está diciendo tiene que ver con una publicación del año 2017, del *Aesthetic Surgery Journal*, donde se ve el riesgo de diferentes situaciones, tanto sean médicas o no médicas, en relación con la mortalidad; y, por ejemplo, en cirugía cosmética o plástica hay 1 en 50.000 pacientes que

pueden tener una muerte por un accidente por algún tipo de cirugía; y cuando vamos a Linfoma Anaplásico el riesgo es de 1 en 30.000; o sea que estamos en un riesgo que es muy parecido. Cuando vamos a ver otro tipo de clasificaciones como la de MICROMORT, una especie de riesgo de muerte relacionado con un montón de cosas, vemos que es menor el riesgo de Linfoma Anaplásico que, por ejemplo, manejar 8 horas en una gran ciudad. Esta es la realidad de lo que estamos debatiendo. Obviamente que es una cosa muy importante, la tenemos que seguir discutiendo; pero no podemos de ninguna manera perder de vista el objetivo de toda esta historia.

También debemos analizar esto de los niveles de evidencia. Hay una publicación de Mauricio Nava (*Plast Reconstr Surg* 2018; 141; 40) que mencionó hoy el doctor Colombo. Es un Consenso en Milán de 2016 en el que participó el doctor Rancati. Allí, cuando se fueron a investigar todos los casos –son generalmente reportes de casos–, no se encontraron nivel de evidencia 1 o 2 y hay muy pocos 3, grupos cohorte que, en realidad, son bastante difíciles de analizar. No sé qué opinión tienen de esto, pero nosotros en oncología estamos obligados a basarnos en niveles de evidencia.

Dr. Vázquez: Creo que, como bien dijo la doctora, no hay que preocuparse, pero sí ocuparse. Esto es una realidad y no la podemos negar. Yo publiqué un trabajo, hará 10 años atrás, en la *Revista de la Federación Ibero-latinoamericana*, que había puesto los microtraumatismos como causa de seroma tardío. Había visto 8 seromas tardíos, a ninguno lo estudié, porque esto que vemos ahora no estaba en ese momento. Traigo el trabajo a colación por eso; y aclaro que nosotros vimos 8 seromas tardíos con prótesis lisas y texturizadas también. Lo que quiero decir fundamentalmente es: ¿puede ser que ahora todo seroma tardío es un linfoma? No. Pero todo seroma tardío hay que estudiarlo.

Dr. Colombo: Con respecto a que si hay que estudiar todo seroma tardío, también creo que sí, que va a haber que estudiarlo y que en una de esas vamos a encontrar que empezamos a diagnosticar más. Pero también creo que puede ocurrir algo similar a lo que pasó en Japón cuando empezaron a estudiar la tiroides. De pronto empezamos a ver que, aunque haya más patología, igual no se mueren más cantidad de pacientes. Tal vez, si no las hubiéramos diagnosticado con una punción, hubiesen pasado libres y espontáneamente, como antes. Hay que estudiarlos sin ninguna duda. A lo que me refiero es a que vamos a empezar a encontrarlos, vamos a empezar a ver que hay más casos. Pero no sé si esto significa que va a haber más casos de pacientes que se mueran de esta enfermedad; probablemente no, no porque los tratemos antes. A lo que voy es a lo siguiente: no sabemos si la presencia del linfoma en alguno de estos pacientes podría haber revertido espontáneamente si nosotros no lo tratábamos, ni lo veíamos, ni nada, no lo sé.

Dr. González: No sabemos muchas cosas, por eso es que estamos acá.

Un poco lo que está pasando en el mundo es lo siguiente (Figuras 1 y 2): Canadá 5 casos; Dinamarca 0 casos y un estudio de más de 190.000 pacientes; Reino Unido no hablan de cantidad, pero sí de una incidencia en 1 en 30.000, 1 en 29.000; Australia 62 casos para un país que tiene otro tipo de demografía; Holanda –al lado de Dinamarca– 43 casos; Italia 30 casos; Francia 43. En todos los casos, todo esto también estuvo muy discutido. En este momento, ¿qué es lo que tenemos que hacer? Yo creo que hay que estudiarlo. Lo que usted está señalando sobre la tiroides ahora ya se sabe. Recordemos que hace muchos años, cuando hacían autopsias de soldados en Vietnam, tenían una tasa de tumores de próstata en pacientes más grandes que no coincidía con la cantidad de tumores subclínicos en jóvenes. Esto forma parte de la historia de la humanidad desde el punto de vista médico, que es lo que nos interesa a nosotros.

Figura 1. Linfoma Anaplásico de Células Grandes. Situación en el mundo

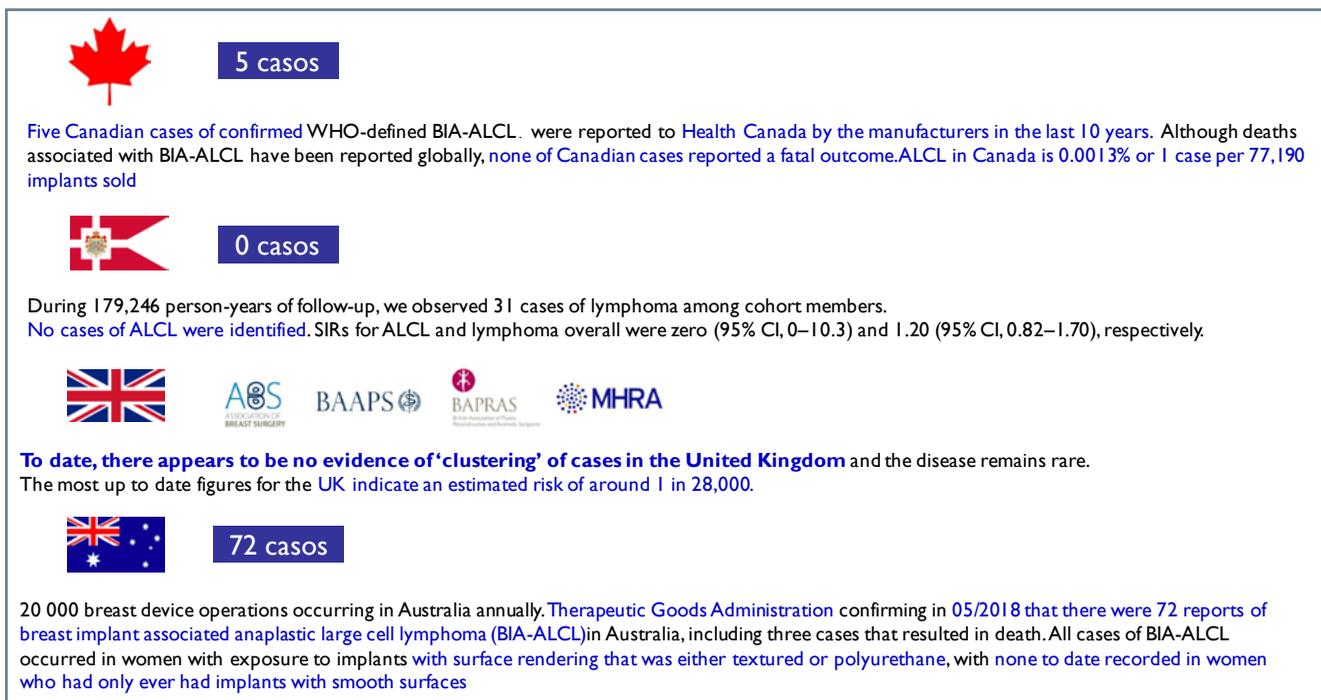
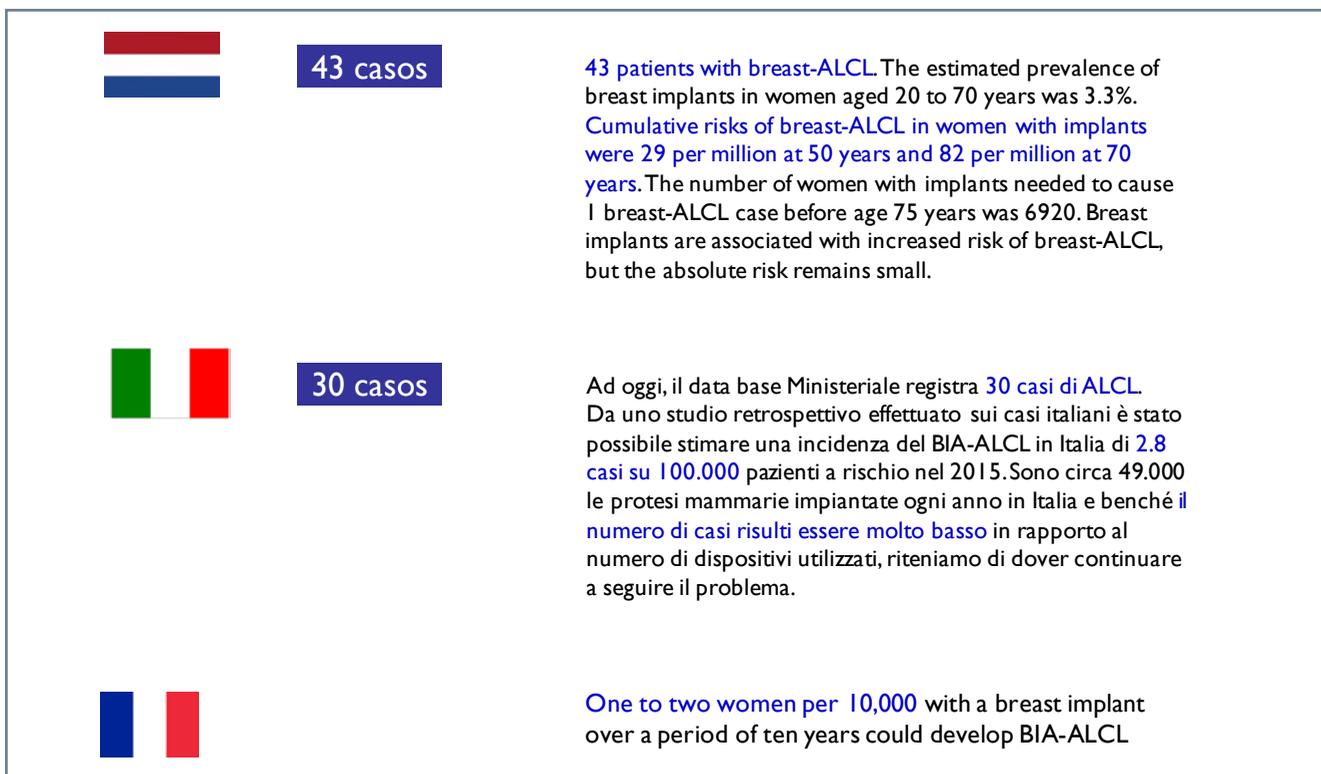


Figura 2. Linfoma Anaplásico de Células Grandes. Situación en el mundo

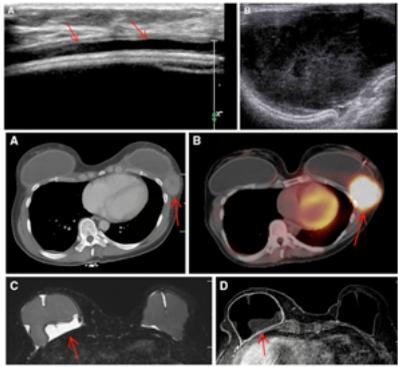


Ahora bien, cómo diagnosticarlo, qué hacer y cómo hacerlo es un poco también el motivo de esta reunión. Lo que vemos en la Figuras 3, 4, 5 y 6 es lo que hoy se habló, lo dijo Martín con respecto al seroma tardío, que es el signo o el síntoma más importante, y la masa, las adenopatías; es decir cómo sospechar. Y hablamos de los porcentajes de los seromas. Cuando hablamos de imágenes también se aclaró el tema. Por ejemplo, hoy día,

cuando vemos un seroma tardío –ya con estos conocimientos que tenemos, desde el punto de vista del cirujano y desde el punto de vista del patólogo–: ¿cómo se estudia?; ¿cómo se hace la punción o cómo se hace la evaluación del líquido?; ¿cómo hay que procesar el líquido y qué requisitos de laboratorio tiene que tener el patólogo para poder hacer un buen estudio?

Figura 3. BIA-ALCL. Síntomas y signos. Diagnóstico

- Seroma Tardío (1 año después de la cirugía)
- Masa (Tumor palpable mamario o diagnosticado en imágenes)
- Adenopatías axilares
- Excepcionalmente lesiones cutaneas (Rush, pápulas, máculas)
- Aumento de volumen brusco con o sin dolor

Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma: sensitivity, specificity, and findings of imaging studies in 44 patients

Current imaging with US, CT, MR, and PET appears suboptimal in the detection of an imaging abnormality associated with BIA ALCL.

Breast Cancer Res Treat 2014; 147:1–14

- **Delayed seromas** occur in approximately **0.1 to 0.2 %** of patients following implantation of implants.
- **BIA-ALCL has been estimated to occur in 9 to 13 %** of delayed seroma. Patients most commonly present - **8 to 10 years after implantation** spontaneous fluid collection (60-90 percent) capsular mass (10 to 40 percent)

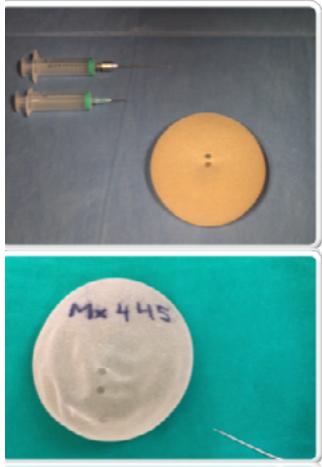
Figura 4. Estudio del seroma tardío

(defined as >20 cc occurring 6 months/1 year- after implant placement - DH)



CHECKLIST

Patient consent included	
Data form included	
Seroma sample	
Blood sample	
Phone notification Dr Kadin	
Permission for paraffin block release obtained	



Kouri Lipofilling Cannula

Figura 5. Instrucciones para la recolección de la muestra



LATE SEROMA STUDY – SUPPORTED BY ASERF

INSTRUCTIONS FOR SAMPLE COLLECTION

1. Obtain patient **informed consent**.
2. Fill out Data form
3. Do not include patient identifiable information- use your name, institution and date of collection for identification.
4. **Collect seroma fluid** not required for patient care - **no limit on amount of fluid**.
5. **Collect by sterile technique- add 0.5ml of heparin anti-coagulant.**
6. **Maintain in refrigerator NOT FREEZER until ready to mail.**
7. **If possible send 1 tube of clotted blood (red top tube).**
8. Please call Dr.
9. **Paraffin block submission :** In cases with available paraffin embedded cell block cytology, ALCL tumor and/or involved capsule, please request pathologist to loan blocks to Dr..... Please fill out histopathology contact details on data form and provide pathologist with signed patient consent form.

An expanded population of CD30+ activated T lymphocytes was detected in seroma fluid surrounding a textured breast implant **as well as in peripheral blood consistent with a local and systemic immune response**

CHECKLIST

Patient consent included	
Data form included	
Seroma sample	
Blood sample	
Phone notification Dr Kadin	
Permission for paraffin block release obtained	

Special Topic
CD30 + T Cells in Late Seroma May Not Be Diagnostic of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma

Marshall E. Kadin, MD; John Morgan, PhD; Haiying Xu, BS; and

Aesthetic Surgery Journal
2017, 17(4)
© 2017 The American Society for Aesthetic Plastic Surgery, Inc.
Reprints and permission:
journals.permissions@sagepub.com
DOI: 10.1055/s40194-016-0000-0
www.aesj.com/journal

OXFORD
UNIVERSITY PRESS

Figura 6. Estudio del seroma tardío. Marcadores

(defined as >20 cc occurring 12 months after implant placement)



The standard

Epithelial markers associated with ductal cancer, such as

- Pancytokeratin

Lymphoid markers including

- **CD20 (B-cell marker)**
- **CD3 (T-cell marker)**
- **CD45 (lymphoid marker)**
- **CD30 (surface antigen marker highly associated with ALCL)**
- **Anaplastic lymphoma kinase (also highly associated with some cases of ALCL).**
- **Flow cytometric evaluation of the fluid is also recommended.**



Todas las pacientes con implantes mamarios pueden tener una cantidad mínima de líquido peri protésico que es normal. Pequeñas colecciones de líquido encontradas en imágenes o en un cambio de implantes en un paciente asintomático no requiere detección con inmunohistoquímica CD30

Dra. Frahm: Sobre el manejo del material que va a ser enviado a patología, tienen que estar todos enterados. El líquido de obtención por vía ecográfica está perfecto, como dijo la doctora Narbaitz: alrededor de 100 ml es lo ideal. En tanto y en cuanto se pueda y se avise, la mitad de

ese material, del líquido, se estudia por citología y la otra mitad se guarda heparinizada para un eventual estudio de citometría.

Dr. González: ¿Cómo tiene que ser enviado ese líquido? ¿En solución salina, solo, con heparina, líquido? ¿Cómo es el manejo?

Dra. Frahm: Lo ideal es conectarse con el laboratorio de patología que lo va a manejar. Si no tienen la conexión con el laboratorio de patología, la mitad del líquido se remite para citología, como lo hacen habitualmente. Hay algunos centros que hacen el estudio de citología y prefieren que se les ponga alcohol, otros prefieren que se les ponga formol y otros prefieren que se mande refrigerado. Ese material no va a poder ser estudiado para citometría; entonces, lo ideal es que se fraccione: la mitad a la que le coloquen el medio de conservante que le pide el citólogo, y la otra mitad que se guarda heparinizado para mandar a citometría.

Dra. Narbaitz: Quería decirle a Isabel que, cuando se le pone alcohol, se retrae un poquito la célula; entonces, la posibilidad de error es alta.

Dra. Frahm: No se pueden hacer todos los estudios que se necesitan.

Dra. Narbaitz: Lo ideal es ponerlo y mandarlo rápido al laboratorio de citología.

Dr. Vázquez: La pregunta que les haría a las doctoras sería: ¿cuál es la vida media para poder enviar la muestra? La doctora dijo de lunes a jueves porque el viernes, sábado y domingo sería complicado. Tomamos una muestra, ¿cuánto tiempo tiene de fidelidad esa muestra, cuántas horas?

Dra. Frahm: No más de 24 horas.

Dra. Narbaitz: Yo les voy a dar un consejo práctico: cuando uno dice “no más de 24 horas”, el paciente termina llegando a las 48 horas: que va al prepago, que autoriza, que hace esto, que hace lo otro... Yo voy a cuidar mi trabajo y es así; entonces, al paciente no asustarlo, pero sí prevenirlo: “esto tiene que ir urgente, ya mismo”.

Dr. Rancati: Yo trabajo en el laboratorio del doctor Elsner, y lo que nosotros tenemos arreglado es que mandamos una nota que dice “Protocolo Linfoma Anaplásico”, y él ya sabe qué es lo que tiene que hacer. Y, en cualquier sanatorio, nosotros mandamos la muestra o mandamos al familiar, de modo

que en esa misma mañana que se hace le llega la jeringa con el material, ni refrigerado, ni nada. Mandamos 100 cm³ y él lo procesa, lo pone en alcohol. Creo que si todos tenemos la posibilidad de mandar una nota diciendo “Protocolo de Linfoma Anaplásico” a cualquier laboratorio y todos entienden cómo es el procesamiento, es mucho más sencillo sabiendo que tiene que ir dentro de la mañana de extraído.

Dra. Zerga: Un consejo absolutamente práctico: la mayor parte de los financiadores requieren autorización para la citometría de flujo; entonces, la recomendación práctica es que, si ustedes van a punzar un seroma, ya previamente le hacen el pedido de la autorización de la citometría de flujo.

Dr. González: A eso iba porque estamos dando 18 recetas y acá se necesita una. Entonces vamos a empezar por partes. Este tema quizás es el más clave de todos, es lo práctico para todo el mundo. La sugerencia de la Sociedad Americana de Cirugía Plástica es mandar la muestra heparinizada y, si se puede, un frasco de sangre coagulada. Porque se está hablando de publicaciones en las que hay situaciones donde el líquido del seroma puede no tener representación de CD30 y haber CD30 en sangre. Esto por un lado; y por el otro: ¿es imprescindible la citometría de flujo? ¿Sí o no? ¿Están todos de acuerdo?

Dra. Frahm: En el seroma sí.

Dr. González: La segunda pregunta: ¿cuántos lugares en Buenos Aires o eventualmente en Argentina están en condiciones de dar la garantía de un estudio de calidad en este tipo de investigación?

Dra. Narbaitz: No voy a dar nombres; lo que sí les puedo decir es que los lugares no son muchos y que cada citometrista con el cual nosotros entramos en contacto lo que dice es: “Yo lo estudio, pero estoy aprendiendo”. Porque hemos encontrado seromas que fueron benignos con una celulita..., encuentro esto que puede ser sospechoso, que genera mucha duda. Entonces, no son muchos lugares,

y tienen que tener en cuenta que están aprendiendo. Por eso tiene que estar el patólogo que hace la citología con ustedes y con la persona que hace la citometría de flujo.

Dr. González: La primera propuesta de esta reunión –de varias que tenemos que hacer después– es, sobre la base de todo lo que he visto, lo que he leído y lo que he escuchado de ustedes, que habría que hacer una planilla para que los patólogos y los especialistas leamos y hablemos el mismo idioma; y en esa planilla debe decir cómo se envía el material, adónde enviarlo, y ponernos de acuerdo en los lugares, porque en realidad esto es muy operador-dependiente. Entonces, si nosotros vemos que en un país como Australia están diagnosticando más del 70% por citología o por inmuno y nosotros acá no disponemos de la infraestructura necesaria o la tenemos desordenada, ya tenemos de entrada una posibilidad de error importante. Creo que primero nos tenemos que poner de acuerdo en eso, que es lo básico.

Dra. Frahm: Una de las cosas es que no todos los laboratorios de patología y citología tienen citometría, ni todos los lugares en donde se hace citometría saben del manejo de esta situación. Porque hay lugares que manejan solo patología infecciosa y no tienen lo que es hematopatología. Todos debemos estar enterados y entrenados en cómo se va a manejar este tipo de muestras.

Dr. Colombo: Nosotros estamos hablando de Buenos Aires, pero, si esto le pasa a una paciente en Posadas, creo que tenemos que plasmar, de alguna manera, este orden que vos estás tratando de dar en indicaciones muy precisas y, si es posible, disponer de lugares de referencia a nivel nacional, porque esto lo está viendo gente del interior, y es fundamental que esa paciente que se punza en Posadas tenga la posibilidad de llegar a citometría de flujo en el día.

Quiero hacer un breve comentario. La semana pasada, en el lugar donde trabajo, un centro de diagnóstico por imágenes, llega a las 5 o 6 de la tarde

un pedido de un colega: una paciente para hacer una punción de un líquido seroso. La llamo a la doctora Narbaitz y le digo que le voy a mandar ya un líquido, y me dice: “No la punces ahora porque no te la va a recibir nadie”. Seis de la tarde de un martes. Entonces, a la paciente le dijimos que esto tenía que ser referido inmediatamente, que volviera al día siguiente –a la mañana siguiente–, que se punzara y fuera con el frasco directo, en este caso a Fundaleu. En este caso, fue directo, de la avenida Santa Fe a Uriburu en un minuto. Ahora, ¿qué pasa de Posadas a cualquier centro de diagnóstico? Tenemos que poder empezar a darle la posibilidad de que el país federal pueda solucionarlo.

Dr. González: La última propuesta va a ser esa.

Dra. Marcia Oliva: Me dedico a diagnóstico por imágenes; y, justamente, somos los que nos enfrentamos a la paciente con el tema de hacer la aspiración. Una paciente viene por un seroma y a nosotros nos dicen: “Descarten el linfoma”. Así me enteré yo la primera vez, hace 3 años; hablé con el cirujano plástico, y no sabía si estaba delirando o qué; hasta que empezamos a enterarnos de esto. Por eso, esta reunión me parece fantástica porque vemos muchísimos seromas, una amplia experiencia en pacientes con implantes, hallazgos de ganglios reactivos, capsulitis, etc. ¿Cómo nos manejamos? Es muy importante ¿Qué límite ponemos? Frente a un seroma leve, moderado o severo, ¿qué le decimos al paciente? “Señora, de acá se va a Fundaleu”. Esa señora viene con una prótesis para que le hagamos un estudio. Entonces, es muy importante la información que recibe el paciente. Pasamos de tener un seroma que hasta hace poco era la patología más simple que teníamos en complicaciones con implantes, una cosa sencilla, a tener todo un protocolo; y el paciente es el que tiene que estar informado. Nosotros, cuando nos enfrentamos con esa muestra, generalmente tenemos que decirnos: “¿Qué hacemos con esto?”

- Dr. González:** Es lo que estábamos hablando recién: hacer una planilla. Lo vamos a resolver de esa manera y con la comunicación. Mi consejo es que no hagas ninguna punción que te pidan de esa manera sin tener una historia clínica clara, porque, si no, habitualmente termina mal. Entonces: no hacer una punción sin saber qué tipo paciente es y lo que están realmente buscando. El problema de esto es muy similar a cuando se pide un estudio genético sin hacer un asesoramiento previo. Se pide un análisis cuando, en realidad, hay que contemplar un montón de otras cosas para llegar al diagnóstico definitivo.
- Dra. Oliva:** Claro, pero, ¿qué hago? Me viene el paciente con un seroma importante y yo le digo: “Consulte con el médico”. Y me dicen: “Aspirá el seroma, descartá...”
- Dr. González:** Tenés que llamar por teléfono al médico y hablar con él antes de punzar a la paciente, antes de citarla. Porque hay que saber adónde mandar el líquido, de qué manera, con qué patólogo. Ese es el tema.
- Dr. Uriburu:** Voy a tratar de ser conciso. Simplemente para subrayar lo que acaba de decir la doctora Oliva. Con respecto a estos casos –lo que están publicados, sin hablar de asociación comprobada o no–, nosotros tenemos uno que vimos. Por la literatura que estudiamos y que se presentó hoy, se trata de seromas clínicos, estamos hablando de un seroma evidente y clínico. Todos los implantes tienen un seroma laminar, todos los que vimos con ecografía van a tener un seroma laminar. De modo que no hay que saltar la alarma en este caso, es decir, cuando se halle un seroma laminar; simplemente hay que hacerlo cuando sea un seroma clínico, o sea cuando esa mama aumente su volumen.
- Dr. Vázquez:** Que el ecografista o que con el diagnóstico por imagen se punce a la paciente sin informarle al cirujano no me parece nada ético. Entonces, el cirujano tendría que hacer la punción correcta.
- Dr. González:** Una pregunta: hoy en día, ¿quién debería hacer la punción, directamente el imagenólogo o tiene que intervenir el cirujano?
- Dr. Rancati:** La tiene que hacer el cirujano –solo o con el imagenólogo–; pero siempre debe estar presente el cirujano. El riesgo de la punción del implante no es tal si uno tiene el instrumental correcto. Hoy, con una aguja de punta roma como la de *lipofilling*, si uno hace una pequeña incisión con una buena anestesia en piel y después clava una aguja roma, no tiene riesgo de punzar el implante. Puede obtener el material a la mañana, hablar con el patólogo y mandar la muestra sin perderla. En la Figura 4 se observa cómo una aguja 50,8 atraviesa el implante y una roma lo empuja.
- Dr. González:** No nos olvidemos de que la mayoría de estos pacientes no van a tener nada. Nos estamos arriesgando a dañar prótesis.
- Dr. Colombo:** La punción la tiene que hacer alguien que está viendo con guía por ecografía y que tenga experiencia. Así es como se hace todo el tiempo. Nosotros no lo hacemos todo el tiempo. Lo tiene que hacer alguien que lo ve, lo mide con la ecografía, lo punza, ve dónde está, drena hasta 10 ml porque lo está viendo y tiene la experiencia. Creo que esto es muy específico, y lo tiene hacer quien está acostumbrado a hacerlo.
- Dr. Berman:** La tiene que hacer el que la sabe hacer y el que tiene asistencia por imágenes. Si uno trabaja en un instituto como en el que nosotros trabajamos –el Instituto Roffo–, donde tenemos la opción como cirujanos de ir hasta el departamento de imágenes, punzar en conjunto y que inmediatamente ingrese, no hay ningún inconveniente. Si uno trabaja a puertas abiertas y tiene que mandar un paciente a punzar, la previa es el análisis de en qué momento se va a punzar y adónde lo vamos a mandar en forma inmediata. No debe hacerse con el caso ahí ya para punzar, sino con un análisis previo de la situación.

Dr. González: Volviendo a lo que la doctora estaba diciendo recién sobre el problema de la punción o no: la interacción de dos profesionales hace que no se cometan errores, que se sepa adónde mandar el material. Esos profesionales van a interactuar y a hacer lo que hoy se llama el tratamiento multidisciplinario, que es un poco lo que promociona inclusive la Sociedad de Mastología con las Unidades de Mastología. Creo que el tema es multidisciplinario; lo aislado a la larga termina mal y más en estas cosas que son muy poco frecuentes. Tenemos que tener más cuidado porque no todo

el mundo está bien formado o informado. Bien. Entonces, con respecto al estudio ya quedó claro sobre todo lo que hay que pedir, ustedes lo han explicado tan bien que no vale la pena seguir adelante. En cuanto a la estadificación (Figura 7), ya fue muy bien explicada por Martín.

¿Cómo tenemos que manejar estos pacientes? En la Figura 8 se resume, un poco, todo lo que se habló hoy: la evaluación, la planificación, el diagnóstico, confirmación del diagnóstico, evaluación oncológica y toda la historia.

Figura 7. Estadificación

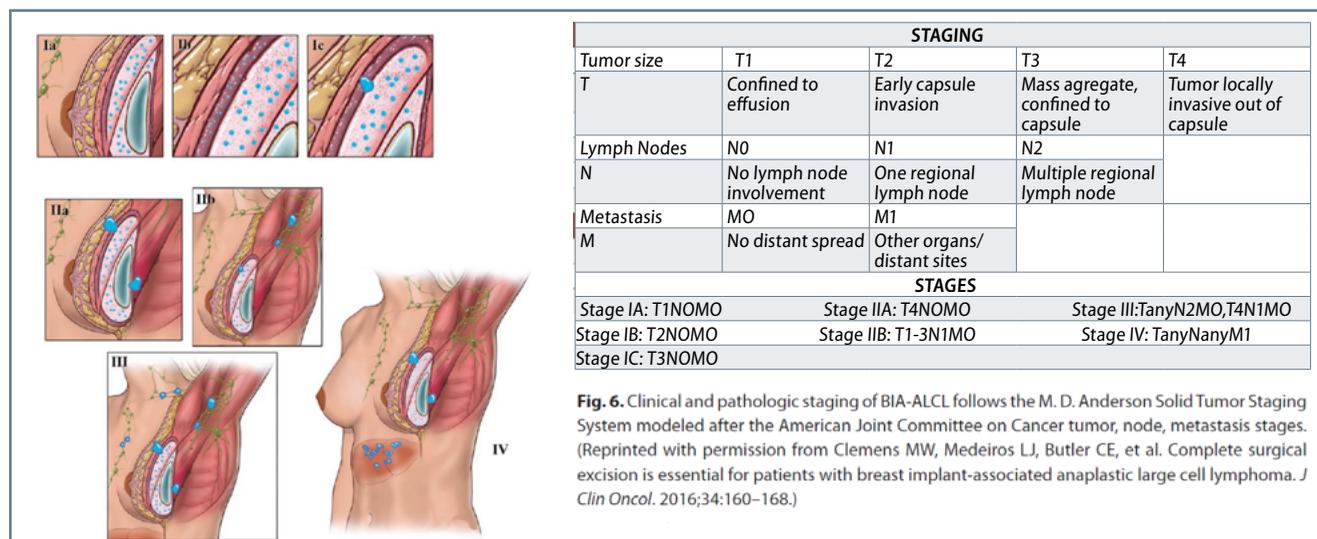
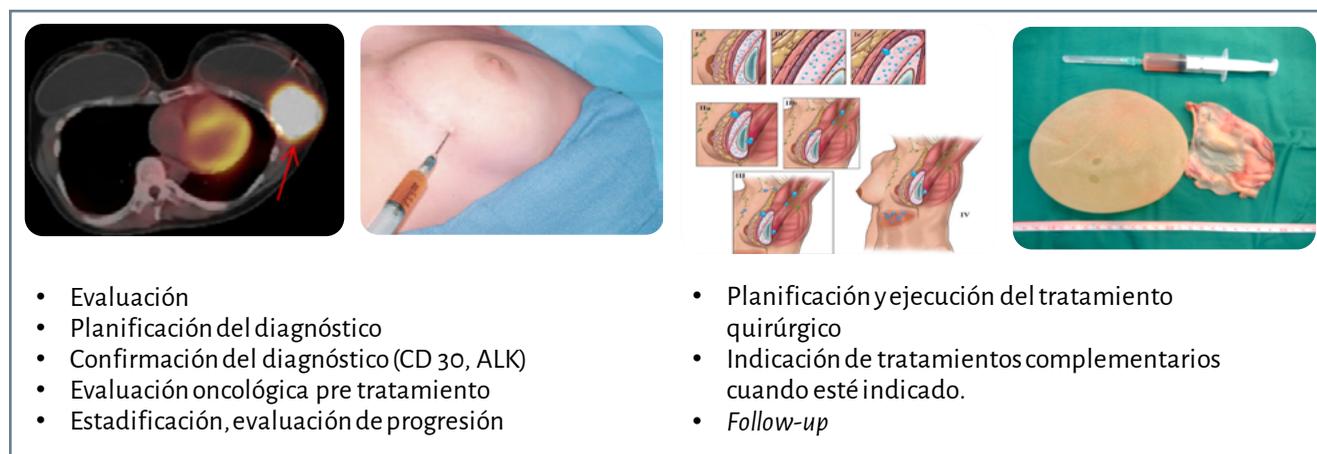


Figura 8. Planificación y manejo del paciente con sospechas de BIA-ALCL



En cuanto al tratamiento, cuando vamos a la parte de cirugía, es una recomendación ya definitiva para todos ustedes sacar las dos prótesis en el caso de que sea una cirugía estética bilateral o

una reconstrucción bilateral. ¿Hay algún otro tipo de técnica, qué impacto le dan a la cirugía incompleta de entrada en el pronóstico de las pacientes? (Figura 10)

Figura 9. Tratamiento. Sobre la remisión espontánea

2018

Auth: Plast Surg
https://doi.org/10.1007/s00266-017-1064-z

ISAPS CrossMark

ORIGINAL ARTICLE BREAST SURGERY

Spontaneous Regression and Resolution of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma: Implications for Research, Diagnosis and Clinical Management

Daniel Fleming¹ · Jason Stow² · Patrick Tansley³

- At least two types of BIA-ALCL appear to exist—non-invasive seroma-only disease that typically spontaneously resolves or remains indolent and a much rarer invasive malignant disease, usually with a mass present at diagnosis, which does not [7, 14].
- In Australia, the proportion of patients who have seroma-only disease with no evidence of capsular involvement is now 70% and rising as more cases are diagnosed [21].
- Seroma-only BIA-ALCL should be more accurately described as a lympho-proliferative disorder rather than a malignant lymphoma. Our findings add supportive clinical evidence to the calls others have made, on a mortality basis, for an immediate revision of the WHO classification [30].
- Do any seroma-only cases become invasive and can we develop a method to identify truly seroma-only disease without surgery?
- Although falling, currently 30% of cases have some disease in the capsule. In the absence of a mass, is progression inevitable without treatment? These data and the epidemiological evidence suggest otherwise.

Figura 10. Tratamiento quirúrgico

- La recomendación actual de tratamiento es la **capsulectomía bilateral completa y la extirpación de los implantes**, ya que un pequeño número de mujeres ha tenido una enfermedad contralateral encontrada de manera incidental.
- La **mayoría de los pacientes pueden curarse** de su enfermedad mediante la capsulectomía total bilateral y la extirpación del implante. En los pacientes que presentan una **masa tumoral**, esta debe ser reseccionada con la cápsula y eventualmente los ganglios que estén comprometidos. Este último grupo tiene un **mayor riesgo de requerir radioterapia y quimioterapia**.
- La **resección capsular incompleta** se ha asociado con **recidiva** y una **supervivencia significativamente menor**.
- El enfoque de tratamiento debe seguir las pautas internacionales establecidas por la **NCCN** para BIA-ALCL, disponible en nccn.org.

Dr. Berman: Está demostrado que el tratamiento ideal es aquel en el que se hace una capsulotomía total, una biopsia excisional si eventualmente hay ganglios linfáticos –no un vaciamiento axilar– y la remoción del implante del lado enfermo. En cuanto al lado sano, creo que hay que abrir la discusión con la paciente. Como dijeron en las presentaciones, hay un 4,6% de bilateralidad y en el caso de una paciente que la presente –lo que sería de mucha mala suerte encontrar porque es muy baja la estadística–, creo que hay que evaluar la posibilidad de hacer una extracción bilateral de ambos implantes y de la cápsula también.

Dr. Vázquez: Lo que dice de que esto se conversa con la paciente es correcto. Pero si yo no le quito el otro implante... Estoy pensando qué implantar. Esta es una opinión netamente personal: yo a una paciente que tuvo un Linfoma Anaplásico así sea en el líquido, a la que le hice la capsulectomía total y teóricamente está curada, no la vuelvo a reimplantar. Le quito los dos implantes.

Dr. González: ¿Todos opinan lo mismo? Me refiero estas dos cuestiones: la resección bilateral y la reconstrucción o no inmediata.

Dr. Loustau: En una paciente de estética, creo que hasta quitaría el otro implante por razones estéticas. Después tendría un resquemor muy importante, como decía Guillermo, en cuanto a volver a implantar a una paciente que ya pasó por eso, pensando aún en la colocación de implante liso.

Dr. Rancati: Personalmente pienso lo mismo que Guillermo. Ahora bien, Mark Clemens en el Anderson hace la explantación e inmediatamente recoloca un implante liso.

Dr. Colombo: Creo que debemos conversarlo mucho con la paciente. La paciente que operamos la semana pasada nos decía: “Sacame las dos prótesis ya, porque no las quiero ni ver”. Ahora, en el caso de Fleming...

Dr. González: Perdoname, esa paciente a la que le sacaron las dos prótesis es a la que le diagnosticaron por el ganglio axilar positivo. No es lo mismo que una de linfoma; estamos hablando de diferentes estadios.

Dr. Colombo: Por eso iba a Fleming, en sus casos de remisión. En lo que él pudo hablar sobre este tema, está basado en lo que él llama remisión. Fueron dos pacientes a las cuales les propuso explantarlas directamente y no quisieron. 8 o 10 meses después decidieron explantarse y encontraron que en el líquido analizado no había nada. Él refiere que a todas sus pacientes, luego de la explantación, las reimplantó y que a todas, en el caso de poner prótesis texturadas o de poliuretano, les puso prótesis lisas.

Dr. González: Si, pero estas dos pacientes tienen otra historia. Fueron revisadas en el Anderson y después...

Dr. Rancati: Hace 20 días, Mark Clemens comentó sobre lo de Fleming. Fleming publicó un artículo sobre la remisión espontánea de la patología (Figura 9) y agradece en el pie del artículo al MD Anderson por la revisión de las muestras, con lo cual uno interpreta que el MD Anderson está aseverando lo mismo que dice él. Cuando le preguntamos directamente a Clemens qué pensaba sobre la remisión espontánea, dijo que era un “tricky paper”, porque ellos revisaron las muestras y dijeron que estaban en total desacuerdo, que para ellos no existía la remisión espontánea y que las muestras no eran tal como él decía, –es decir, que no había–, sino que habían encontrado CD30 y ALK negativo, y él había agradecido al Anderson, con lo cual lo de la remisión y lo que publica Fleming no es algo que esté convalidado.

Dr. González: Seguimos con el doble mensaje. Ese es el problema: en todo hay doble mensaje, hay siempre algo que se guarda y aparece después.

Dr. Loustau: Hay estudios bastante serios que dicen y afirman que hay seroma positivo y cápsula

negativa. La verdad es que no creo eso y este es mi razonamiento: no creyendo en el falso negativo de la cápsula, no voy a reimplantar a una paciente porque, por ahí, eventualmente todavía tiene algún resabio de patología.

Dr. González: Pero, con ese razonamiento, tengo que pensar que, por la buena evolución de todas estas pacientes –que la mayoría son subclínicas–, a muchas de ellas tendría que ofrecerles una reconstrucción si le saco toda la cápsula y son todos Estadios IA, IB. La misma creencia tuya yo la puedo usar para todo lo contrario.

Dr. Loustau: No estoy yo solo no creyendo en el falso negativo de la cápsula. Tengamos en cuenta los cortes –como los mostró la doctora con los filetitos– y todo lo demás. No creo que todas... De hecho, hemos tenido acá en la Argentina cápsulas negativas que, después, hoy por hoy, son un Estadio III de linfoma, una etapa premetastásica.

Dr. González: Pero, ¿cuántos casos? Uno. En Australia tienen 70 casos y tienen el 70% de esos con células y nada más, y no hay compromiso de la cápsula.

Dr. Vázquez: Hay una cosa de la que nos estamos olvidando: ojo con la parte médico legal. No sé si un juez puede interpretar que se pueda reimplantar a una paciente y después haga otra recidiva de la situación. Como es tan nuevo, si no lo sabemos nosotros, menos lo van a saber los jueces.

Dr. González: Creo que vamos a tener muchos más juicios por todos los comentarios que se están haciendo abiertamente de las marcas de las prótesis que por esto. Falta hablar todavía de otras cosas. Nosotros vimos una paciente típica: no tuvo un linfoma, pero si una reconstrucción que hizo un seroma tardío. Se investigó todo el material por inmuno en el hospital, fue negativo. Se hizo la capsulectomía, se la trató como si fuera un seroma tardío negativo y se terminó de reconstruir. El tema es

interesante, pero hay que saberlo manejar. Otro punto, del que también hablamos, es el de la evolución. Se preguntó lo que pasaba según el tipo de resección. Lo que pasa cuando hay una resección incompleta es que la sobrevida libre enfermedad es bajísima en relación con la resección completa que prácticamente dio una respuesta excelente. Obviamente la sobrevida va variando de acuerdo con los estadios. La mayoría de los estadios por suerte son estadios favorables y andan bien.

Dos cosas más para terminar. Primero: el Registro. Hay un Registro Americano que es cerrado y necesitamos un Registro Nacional. Si hacemos un Registro Nacional, ¿deberíamos publicar acá y en Estados Unidos o tener nuestros propios registros? ¿Qué opinan ustedes?

Dr. Vázquez: La Argentina no tiene estadísticas de nada, así que sería bueno hacer un Registro. Pero también es cierto que este Registro tiene que estar normatizado para poder hacerlo, porque vemos que hoy no lo está. Entonces, si hay un caso que es positivo, podemos registrarlo. Muchas veces también pasa lo que nosotros vemos en toda Latinoamérica –y lo digo con conocimiento de causa–: la Federación Iberolatinoamericana creó un registro de los 23 países y solo se registraron 3 casos, aunque sabemos que Argentina tiene 5 o 6, Venezuela tiene 7 en estos momentos, en Brasil murió una paciente, Perú también tiene, Colombia, México. Me parece que el Registro es necesario y es una obligación nuestra crearlo.

Dr. González: Por ejemplo, en Brasil la Sociedad Brasileira de Mastología está haciendo un registro dirigido por el Dr. Cicero Urban. La gente se está moviendo; el tema es que trabajemos en conjunto. Si tenemos 6 casos, aunque no nos gusten las estadísticas, los podemos aprovechar. Acá hay 4 sociedades involucradas en este momento. Insisto, me parece que tenemos que trabajar en conjunto.

Dra. Narbaitz: Quiero decirle que desde la Sociedad Argentina de Patología nosotros estamos interesados en que eso se haga. De hecho, tuvimos una reunión que coordinó Isabel Frahm de Patología Mamaria. Se habló del tema y se levantaron 8 manos. Yo pregunté: “A ver, ¿quién tiene?” Se levantaron ocho manos. Entonces no sabíamos si las 8 manos eran de los mismos 6 o habían pasado. La realidad es que, cuando se habló, no se habló del seroma, se habló del linfoma con nombre y apellido. Desde la Sociedad de Patología nos comprometemos a mandar mails a todos los asociados para pedir que se denuncie en una forma y, si alguien dice “Yo tengo uno”, ir a ver. Después buscar desde ahí quién

es el mastólogo, el cirujano plástico, para tratar de atraerlos, que es un poco lo que se hace en la Sociedad Argentina de Hematología también, que tiene avanzados varios registros.

Dr. González: Yo creo que tenemos que ponernos de acuerdo las 4 sociedades, hacer un registro conjunto, cada uno de nosotros captar de diferentes especialidades a los pacientes y que periódicamente una comisión se reúna y controle que esa base de datos se llene bien y se controle especialmente la calidad y la validez de la información. El último tema y a mi entender fundamental es la confección del consentimiento informado. (Figura 11)

Figura 11. El consentimiento informado

FORMATION FOR WOMEN DIAGNOSED WITH BREAST IMPLANT ASSOCIATED ANAPLASTIC LARGE CELL LYMPHOMA (BIA-ALCL)

Peter Todd, a product liability specialist and partner in Hodge Jones & Allen LLP solicitors commented :

“El diagnóstico de cáncer es un evento terrible y cambiante para cualquier persona. Aunque el pronóstico general de BIA-ALCL es favorable, inevitablemente habrá algunos casos que recibirán un diagnóstico tardío en los casos en que la enfermedad se ha diseminado, y donde el pronóstico será más severo. Sería un error de la industria ignorar estos incidentes como accidentes meramente desafortunados, especialmente cuando no se advirtió a los consumidores de tales riesgos. Nuestro sistema de compensación para productos defectuosos debería garantizar que los consumidores reciban una compensación justa y total por tales eventos”

Texto Sugerido a analizar en el Panel

Se ha encontrado que las mujeres con implantes mamarios tienen un riesgo muy bajo de desarrollar ALCL, una forma rara de linfoma, una enfermedad del sistema inmune. Los principales síntomas de ALCL en mujeres con implantes mamarios es una acumulación de líquido alrededor de la prótesis a menudo años después de su colocación. Consulte a su médico si presenta cualquier signo (aumento del volumen, tensión o nódulo palpable) o síntoma (dolor asociado a un aumento brusco de sus mamas) con implantes mamarios

Dr. Pedro: Justamente, en esto nos está faltando el factor humano. La mayoría de los seromas van a dar negativos y la relación médico-paciente es importante. El caso al que se refirió Marcia Oliva creo que es mío; hace 3 años que la llamé. En la semana que pasó desde la que la punzó –porque creo que la tiene que punzar el que sabe y hablé por teléfono con ella–, esa paciente se fue muy ofendida, casi me denuncia porque mencioné que teníamos que estudiar la posibi-

lidad de un linfoma. El consentimiento lo pongo en todas las pacientes.

Dr. González: Otra cosa muy interesante –y agradezco a Martín que me dio la información– es un informe de un bufete de abogados de Londres que se dedica a trabajar sobre casos de linfomas anaplásicos. El abogado, que es especialista en litigar contra los médicos, recalca especialmente que el problema se presenta

cuando no se advirtió a los consumidores de los riesgos que tenían. Evidentemente acá esconder no sirve; sobre todo recalcar que es una enfermedad que tiene una incidencia muy baja y, además, una agresividad muy baja también. Yo creo que hay que mencionar lo que es, pero de una manera muy prudente para que la gente no entre en pánico por algo que realmente no lo justifica. Pero, evidentemente, es un tema que también nos tenemos que sentar las sociedades a analizar y hacer un consentimiento conjunto.

Dr. Vázquez: La Sociedad Argentina de Cirugía Plástica ya ha dado instrucciones para incluirlo, pero no de ahora, creo que hace ya 2 años.

Dr. González: Yo no me refiero a incluirlo; creo que de alguna forma eso lo hacemos todos. Me refiero a poner un texto que sea único para que todos tengamos las mismas reglas de juego, porque, si no, cada cual pone una palabra diferente y se genera confusión.

Para terminar –porque ya estamos en hora–, la propuesta de toda esta reunión– y, obviamente, podemos hacer más reuniones de este tipo porque creo que son productivas– es tratar de elaborar, no un consenso –porque consensuar algo que no tiene estadísticas es muy difícil–, sino una guía de recomendaciones, desde cómo diagnosticarlo, cómo manejar el paciente. Y otra cosa importante –que queda más para ustedes, los anatomopatólogos–: elaborar un consenso sobre informe de inmunohistoquímica para diagnóstico. Esto pasó en genética en el Instituto del Cáncer hace unos años y hoy –cosa

que parecía imposible tiempo atrás– hay una metodología de estudios validados para hacer estudios genéticos para decidir si esas pacientes tienen o no que hacer cirugía de reducción de riesgo. Esto no es imposible, es difícil pero no imposible. Estas son las propuestas, y quedamos a su disposición para lo que ustedes quieran. No sé si desean decir algo más, algún comentario.

Dr. Vázquez: Lo interesante de esto es que las directivas de las diferentes sociedades se pongan de acuerdo, hagan una “*task force*” y saquen un texto único para que todo el mundo sepa y para que no haya confusiones, con toda la información de todo; y, entonces, adherirse a eso.

Dr. Colombo: Iba a decir lo mismo: creo que de esto tiene que surgir una guía donde todos podamos ir a controlar cómo proceder. El consentimiento tiene que ser un poco más profundo que lo que estamos poniendo. Pienso que, como dice el abogado, sin información somos más vulnerables; y lo que yo les digo a las pacientes ahora es que la posibilidad de que tengan un linfoma, que es de 1 en 30.000 comparada con la posibilidad de que tengan un cáncer de mama que es de 1 en 12, habla de la baja incidencia que tenemos.

Dr. González: El problema es que la real incidencia no la conocemos. Sobre el cáncer de mama sabemos mucho: frecuencia, incidencia, pronóstico y tratamiento; acá todavía no podemos asegurar si es 1 en 30.000 o 1 en 100.000. Insisto: el problema es la falta de evidencia. Entonces, tenemos que obviar emitir información cuando no la tenemos. Creo que el dilema pasa por ahí. Muchas gracias a todos y muy buenas noches.