

Linfoma de células grandes anaplásicas asociado a prótesis mamarias, a propósito del primer caso diagnosticado en Venezuela. Propuesta para la evaluación de las muestras

Anaplastic large cell lymphoma associated with mammary prostheses, relating to the first case diagnosed in Venezuela. Proposal for the evaluation of the samples

Enrique Santiago López-Loyo

RESUMEN

El linfoma de células grandes anaplásicas asociado a prótesis mamarias (LCGA-APM) es un tipo de linfoma no Hodgkin, considerado una rara entidad descrita inicialmente en 1977, que se caracteriza por expresar siempre el anticuerpo CD30 con negatividad para el anticuerpo ALK. Presentamos el primer caso de LCGA-APM diagnosticado en Venezuela, a partir del estudio de muestras de una paciente de 38 años, portadora de implantes mamarios texturizados de 320 mL, sometida a capsulectomía bilateral, mostrando las

evidencias morfológicas con evaluación citológica, del bloque celular, de la biopsia y con la determinación de su patrón de inmunofenotipo, con hallazgos de la neoplasia en la muestra de cápsula periprotésica izquierda. Este trabajo evalúa la evolución de los procedimientos de diagnóstico y tratamiento de esta entidad relacionada con procesos irritativos locales y el uso de prótesis texturizadas, y se presenta una propuesta para el manejo histocitológico de los especímenes de líquido y cápsulas periprotésicas adaptada a nuestro medio con muchas limitaciones de recursos. Dado el aumento de la colocación de prótesis mamarias, esta neoplasia ha adquirido una importancia significativa en la valoración del seguimiento de las pacientes que han sido sometidas a estos procedimientos. La metaplasia sinovial es el hallazgo histopatológico clave en esta entidad, ya que genera la secreción líquida responsable del seroma, previa colonización bacteriana. El caso que presentamos tiene el valor de ser el primero que se tiene registro de que fue diagnosticado en el país, sabiendo que Venezuela tiene alta incidencia de procedimientos protésicos, con predominio de la utilización de implantes mamarios, en medio de un culto a la belleza que ha caracterizado a nuestra sociedad, sobre todo en las últimas cuatro décadas. Por lo tanto, la identificación de este tipo de patologías tiene importancia en el seguimiento de los problemas de salud pública, aun con su baja morbimortalidad, porque además es una alerta a los equipos médicos en las especialidades de patología, oncología y cirugía plástica, estética y reconstructiva.

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2025.133.3.2>

ORCID: 0000-0002-345-5894

Profesor agregado de la Cátedra de Anatomía Patológica de la Escuela de Medicina “José María Vargas” de la Universidad Central de Venezuela.

Médico Especialista en Anatomía Patológica. Doctor en Ciencias Médicas. Individuo de Número de la Academia Nacional de Medicina.

Jefe del Servicio de Patología del Urológico San Román, Caracas, Venezuela.

Recibido: 19 de agosto 2025

Aceptado: 28 de agosto 2025

Palabras clave: *Linfoma de células grandes anaplásicas, cápsula periprotésica, mama, metaplasia sinovial.*

SUMMARY

Anaplastic large cell lymphoma associated with breast prostheses (ALCL-APM) is a type of non-Hodgkin lymphoma, considered a rare entity initially described in 1977, which is characterized by always expressing the CD30 antibody with negativity for the ALK antibody. We present the first case of LCGA-APM diagnosed in Venezuela, based on the study of samples from a 38-year-old patient, carrier of 320 mL textured breast implants, who underwent bilateral capsulectomy, showing morphological evidence with cytological evaluation of the cell block, from the biopsy and with the determination of its immunophenotype pattern, with findings of the neoplasia in the left periprosthetic capsule sample. This work evaluates the evolution of diagnostic and treatment procedures for this entity, focusing on local irritative processes and the use of textured prostheses. It presents a proposal for adapting histocytological management of fluid specimens and periprosthetic capsules to our environment, which faces numerous resource limitations. Given the increase in the placement of breast prostheses, this neoplasia has acquired significant importance in the follow-up assessment of patients who have undergone these procedures. Synovial metaplasia is the key histopathological finding in this entity, since it generates the liquid secretion responsible for the seroma, after bacterial colonization. The case we present has the value of being the first on record that was diagnosed in the country, knowing that Venezuela has a high incidence of prosthetic procedures, with a predominance of the use of breast implants, in the midst of a cult of beauty that has characterized our society, especially in the last four decades. Therefore, identifying this type of pathology is crucial for monitoring public health problems, even with its relatively low morbidity and mortality, as it also alerts medical equipment specialists in pathology, oncology, and plastic, aesthetic, and reconstructive surgery.

Keywords: *Anaplastic large cell lymphoma, periprosthetic capsule, breast, sinovial metaplasia.*

INTRODUCCIÓN

La relación entre linfomas e implantes mamarios se describió en 1995 por Duvic y col. (1). Se publicaron tres casos de linfomas

cutáneos de células T que se originaron coincidentemente en mujeres portadoras de implantes protésicos mamarios. En uno de estos casos el linfoma hizo remisión una vez fue retirado el implante, con curación de la infección cutánea estafilocócica crónica en la piel de la mama intervenida, también se utilizó la terapia con interferón alfa y el procedimiento de fotoforesis extracorpórea, el cual es un protocolo terapéutico fundamentado en el efecto biológico del psoraleno y la luz ultravioleta A, sobre las células mononucleares recogidas mediante aféresis y reinfundidas posteriormente al paciente. Otra de las pacientes tenía enfermedad progresiva de linfoma. Esta publicación estableció que los linfomas de células T podrían ocurrir asociados con implantes mamarios en mujeres jóvenes; sin embargo, no estaba clara la etiopatogenia que pudiese explicar este fenómeno (1).

El linfoma de células grandes anaplásicas asociado a prótesis mamarias (LCGA-APM) es un tipo de linfoma no Hodgkin considerado como una rara entidad clínico-patológica que fue descrita inicialmente en 1977, sin identificar una asociación con procedimientos de cirugía estética. Se caracteriza por expresar siempre el anticuerpo CD30 con negatividad para el anticuerpo ALK, el cual es la denominación para designar el gen del receptor de la tirosina quinasa del linfoma anaplásico, que al estar activo actúa generando un mecanismo de bloqueo. El primer caso se describió en una paciente de 41 años con una masa incluida en la cápsula de una prótesis colocada con propósitos estéticos.

Un informe inicial daba cuenta de la comunicación de más de 500 casos en 23 países, siendo la mayor serie una publicación de 173 casos recogidos de la literatura mundial en la que todas las pacientes presentaron implantes mamarios texturizados. Más recientemente, la Sociedad Estadounidense de Cirujanos Plásticos (ASPS) ha establecido una red global para compartir casos de linfomas asociados a implantes mamarios y, para el primero de abril de 2024, reconoció aproximadamente 1 358 casos de esta patología en todo el mundo (2-4).

Este linfoma es también considerado una entidad provisional reconocida en la revisión de 2017 de la Clasificación de tumores de tejidos hematopoyéticos y linfoides de la Organización

Mundial de la Salud, con un característico crecimiento y con morfología e inmunofenotipo similar al linfoma anaplásico llamado cinasa negativa, también de células grandes; pero con una presentación y significación pronóstica única. Aunque generalmente sigue un curso clínico indolente, este linfoma anaplásico de células grandes asociado con implantes mamarios tiene el potencial de formar una masa e invadir localmente a través de la cápsula hacia el parénquima mamario o el tejido blando y/o diseminarse a los ganglios linfáticos regionales. En la mayoría de los casos, una resección quirúrgica con una capsulectomía completa donde se extraiga toda la lesión morfológicamente detectada como expresión de la enfermedad, sin aplicación de quimioterapia, se considera curativa y confiere una excelente supervivencia libre de recidivas o recurrencias locales (5).

Dentro de sus antecedentes se consideró el punto de partida en la infección crónica de la biopelícula o *biofilm* de los implantes mamarios como un detonante que potencia significativamente la contractura capsular y que fisiopatológicamente promueve la proliferación hiperplásica de las células T. Las biopelículas son colonias microbianas localizadas en la superficie, adheridas a la matriz extracelular autosecretada. Una propiedad importante del *biofilm* es el aumento de la resistencia a la fagocitosis y a los antisépticos, lo que, en un contexto clínico, conduce a la resistencia a los mecanismos de defensa del huésped y a los antimicrobianos. En consecuencia, la biopelícula bacteriana puede estimular crónicamente el sistema inmunológico del huésped y su proceso inflamatorio secundario (6).

La observación de metaplasia sinovial en la zona de contacto de las prótesis con el tejido circundante sugiere que la funcionalidad que provee una “corredora de deslizamiento” también produce una secreción de líquido “tipo sinovial” que sirve de base para la generación de los seromas al producirse la colonización de agentes microbianos. Esto se comprobó en un estudio publicado por Hu y col. (7) en cerdos y humanos. En los cerdos se insertaron 12 implantes texturizados y 12 lisos en tres cerdos adultos. Este material implantado se mantuvo *in situ* durante un período medio de 8,75 meses. Para un ensayo prospectivo en humanos, se evaluaron 57 cápsulas

de pacientes con contractura de grado IV de Baker durante un período de 4 años. En ambos casos, tanto la biopelícula capsular como los linfocitos circundantes se analizaron mediante técnicas de cultivo, determinación de ácidos nucleicos y por visualización directa.

Al analizar el ensayo con los cerdos se comprobó que todas las muestras mostraron infección bacteriana de la biopelícula de la cubierta, con una correlación significativa entre el número de bacterias y el grado de contractura de la cápsula. La reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa en tiempo real (PCR-RT) mostró que las células T eran las predominantes y que ese infiltrado linfocitario se mostró en mayor número en aquellos implantes texturizados, en comparación con los lisos. Esto determinó que la infección crónica genera una respuesta de las células T en la biopelícula alrededor de las prótesis mamarias tanto en cerdos como en humanos, siendo el elemento fisiopatológico clave en la aparición del linfoma de células grandes anaplásicas asociado con implantes mamarios. Adicionalmente encuentran, en el ensayo referido, una bacteria, la *Ralstonia sp.*, con mayor frecuencia en las cápsulas de las pacientes diagnosticadas con LCGA (7).

Se ha determinado la mayor tendencia del *biofilm* bacteriano a colonizar la superficie de los implantes texturizados en comparación con los implantes lisos y la consiguiente inflamación crónica que, en pacientes predispuestos, es un disparador de tumorigénesis. Las biopelículas son colonias microbianas asociadas a la superficie, incrustadas en una matriz extracelular autosecretada, a partir del líquido del sinoviocito en la metaplasia sinovial como fenómeno adaptativo de la prótesis encapsulada (8).

James y col. confirmaron que los implantes mamarios rugosos, que les generan más superficie, pueden albergar una mayor cantidad de biopelícula bacteriana, que incluye agentes como *Staphylococcus epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Ralstonia pickettii*, en comparación con los implantes más lisos (9).

Para abril de 2022, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) anunció el registro de 1 130 informes médicos diagnósticos tanto de Estados Unidos, como de todo el mundo sobre linfoma de células grandes anaplásico

asociado a implantes mamarios (LCGA-APM). Este total incluye todos los procedimientos relacionados con implantes mamarios que recibió la FDA con alguna mención de “LCGA” u otras variaciones de la descripción de la patología, tales como “linfoma anaplásico”, dentro de los informes recibidos. Sin embargo, solo fueron aceptados aquellos informes clínicos o patológicos con un diagnóstico o tratamiento instaurado por LCGA-APM, o con pruebas de citologías o biopsias confirmadas, o con biomarcadores de quinasa de linfoma anaplásico negativo (ALK-) y CD30 positivo, en lugar de solo mencionar LCGA (10).

En un grupo de estudio multicéntrico en Estados Unidos fueron evaluadas 87 pacientes femeninas que correspondieron a 50 pacientes ya publicados y a 37 pacientes con datos no publicados seleccionados de muchas instituciones participantes. El promedio de edad fue de 54 años, con un rango entre los 28 y los 87 años. El intervalo medio desde la implantación hasta el diagnóstico de LCGA-APM fue de 8 años, con un rango entre los 2 y los 25 años. Cincuenta y dos pacientes (59,8 %) presentaron un derrame alrededor del implante, que se identificó como seroma, 17 pacientes (19,5 %) mostraron una masa mamaria y derrame, 15 pacientes (17,2 %) presentaron una masa mamaria y tres pacientes (3,5 %) no tenían ningún hallazgo morfológico. Cincuenta y siete pacientes (65,5 %) tenían linfoma confinado por la cápsula fibrosa y 30 pacientes (34,5 %) tenían infiltración de linfoma más allá de la cápsula. Considerando los ganglios linfáticos axilares, 13 (14,9 %) de los 87 pacientes resultaron positivos para linfoma, ya sea para el momento del diagnóstico o posteriormente. El tiempo promedio de seguimiento fue de 30 meses. Los hallazgos patológicos de las 87 pacientes se revisaron centralmente. El tiempo de supervivencia general (SG) media después del diagnóstico de LCGA-APM fue de 13 años, con el hallazgo de una tasa de SG del 93 % y del 89 % a los 3 y 5 años, respectivamente. Las pacientes con linfoma que se mantuvieron confinadas en la cápsula fibrosa que rodea el implante mostraron una mejor supervivencia sin complicaciones (SSC) y SG que los pacientes con linfoma que se había propagado más allá de la cápsula. Las pacientes sometidas a cirugía consistente en una capsulectomía total con extracción de implantes mamarios presentaron una mejor SG y una SSC,

en comparación con las pacientes a las cuales se practicó procedimiento de capsulectomía parcial, quimioterapia sistémica o radioterapia. Esta revisión permitió establecer que la terapia fundamental para asegurar una supervivencia sin complicaciones y óptimas, la constituye el procedimiento quirúrgico con escisión completa de la cápsula periprotésica en las pacientes con LCGA-APM (11).

Se presenta el primer caso de LCGA-APM diagnosticado en Venezuela, el cual fue realizado en 2017, mostrando las evidencias de todos los pasos del procedimiento diagnóstico morfológico que incluyó evaluación citológica, del bloque celular y de la biopsia de capsulectomía bilateral, con hallazgos de la neoplasia en la muestra de cápsula periprotésica izquierda.

Las estrategias diagnósticas

De acuerdo con las directrices del Consenso español, en presencia de cualquier derrame periprotésico subagudo o tardío, excluyendo las rupturas de prótesis, traumatismos recientes e infecciones, se debe investigar la posibilidad de LCGA-APM. Puede encontrarse incidentalmente el hallazgo de mínima cantidad de líquido periprotésico, entre 5-10 mL, en implantes en pacientes asintomáticos y que no requiere más investigación. Aquellos cuyas cantidades oscilan entre 200 y 1 000 mL deben ser investigados para descartar linfoma.

Ante la sospecha clínica, el estudio fundamental lo constituye la ecografía para evaluar la presencia de derrame periprotésico, o hallazgo de nódulos, masas mamarias o adenopatías, siendo las axilares las más frecuentes hasta en 93 %. El estudio ecográfico presenta una sensibilidad del 84 % y una especificidad del 75 % para la detección de derrame y una sensibilidad del 46 % y una especificidad del 100 % para la detección de masas. Presenta también utilidad para guiar la toma de muestras para citología o biopsia ante la sospecha de LCGA-APM. Se indica Resonancia Magnética (RM) en caso de no ser concluyente la ecografía. La RM con o sin contraste intravenoso, tiene una sensibilidad del 82 % y una especificidad del 33 % para la detección de derrame, y una sensibilidad del 50 % y una especificidad del 93 % para la detección de masas.

La punción con aguja fina (PAAF) complementa la evaluación como el próximo paso, también guiada por ecografía, lo cual permitirá valorar en todo momento la posición del implante, así como su integridad. Idealmente se deben extraer un mínimo de 10 mL, siendo la cantidad ideal desde 50 mL, sin embargo, la mayor cantidad posible de líquido extraído facilita disponer de muestra suficiente para el estudio de Anatomía Patológica, que incluirá citología, posible bloque celular y una citometría de flujo para la determinación de CD30. Ante la detección de masa tumoral es necesario realizar una biopsia con aguja gruesa (BAG), preferentemente con calibre 14G, también guiada por ecografía. Es importante tomar en cuenta que, en presencia de adenopatías, hay que programar una biopsia inicialmente mediante BAG guiada por ecosonograma, o si es posible realizar biopsia escisional. Los estudios de extensión pueden incluir PET-CT, cuya aplicación es útil para valorar otras localizaciones y secundariamente hacer seguimiento de la terapia (12).

Han sido evaluados los hallazgos clínicos y las características histopatológicas de los ganglios linfáticos en 70 pacientes con LACG-APM, definiendo aquellos ganglios infiltrados por este tumor. El 20 % de los pacientes (14) mostraron invasión linfática regional, con incidencia mayor en ganglios axilares (93 %) y presencia

predominante en la sinusoide ganglionar (92,9 %). Dos casos tenían patrones similares a los Linfomas de Hodgkin. Esta investigación estableció que el LCGA-APM más allá de la cápsula se relaciona con un mayor riesgo de afectación de ganglios linfáticos regionales, lo cual se asocia directamente con una disminución de la supervivencia global y se describe también que tal infiltración a ganglios linfático puede confundir con Linfoma No Hodgkin, más aún con la positividad al CD30 que comparten (13).

La estadiación del LACG-APM ha evolucionado de un modelo de “tumor líquido” a una clasificación de “tumor sólido” (14).

La Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN) que establece el consenso de atención para el diagnóstico y el tratamiento de la mayoría de las neoplasias malignas conocidas, dio a conocer sus pautas sobre el linfoma anaplásico de células grandes asociado con prótesis mamarias, que han sido reconocidas por la Administración de Drogas y Alimentos de EE.UU y aceptadas por las sociedades especializadas nacionales. Las recomendaciones centran sus puntos clave en parámetros para lograr un diagnóstico y manejo de la enfermedad confiables y enfatizan el papel fundamental de la ablación quirúrgica completa. Se incluye la Clasificación TNM (Cuadro 1) y sugerencias para tratamientos complementarios y regímenes de quimioterapia para LACG-

Cuadro 1. Clasificación TNM del Linfoma de Células Grandes Anaplásicas Asociado a Prótesis Mamarias (LCGA-APM)*

PARAMETRO	HALLAZGO MORFOLÓGICO	ESTADIO TNM	
TUMOR EXTENSIÓN (T)		IA	T1 N0 M0
T1	Tumor confinado al seroma		
T2	Infiltración capsular temprana	IB	T2 N0 M0
T3	Agregados celulares infiltran la cápsula	IC	T3 N0 M0
T4	Linfoma infiltra más allá de la cápsula	IIA	T4 N0 M0
NODULO LINFÁTICO (N)			
N0		IIB	T1-3 N1
N1		M0	
N2	Sin evidencias de ganglios linfáticos		
METASTASIS (M)		III	T4 N1-2
M0	Solo 1 ganglio linfático regional	M0	
M1	Más de 1 ganglio linfático regional		
	Sin evidencias de metástasis	IV	ALGÚN T ó N y M1
	Metástasis distal o a otros órganos		

*Modificado de (11)

*Fuente: Clemens y col. (1)

APM avanzado con afectación de los ganglios linfáticos. Se abordan tanto la recurrencia de esta neoplasia, como el manejo de la enfermedad irrecusable, así como las metástasis a órganos. Estas pautas garantizan que los pacientes reciban el tratamiento eficaz y más actualizado de los que se dispone.

Se puede requerir de otros biomarcadores adicionales para establecer el diagnóstico y excluir otras neoplasias malignas, que incluyen el CD45 como marcador genérico de linfocitos T, así como a las subpoblaciones de linfocitos T que representan el CD2, CD3, CD4, CD5, CD7 y el llamado “natural killer o T-helper”, CD8, el cual se asocia a etiologías infecciosas de base. Por supuesto, es fundamental determinar si hay expresión de quinasa de linfoma anaplásico (ALK). Los LACG-APM siempre son ALK negativos; sin embargo, debido a que otras formas sistémicas y cutáneas de LACG son con frecuencia ALK negativas, este hallazgo por sí solo no establece un diagnóstico de certeza. Deben ser integrados los hallazgos tanto clínicos como histopatológicos, proteómicos de inmunohistoquímica y genómicos. La expresión del marcador CD30 completa los requerimientos diagnósticos de esta entidad (15).

PACIENTE Y MÉTODOS

Presentación del caso

Paciente femenina de 38 años, portadora de implantes mamarios texturizados con un volumen de 320 mL desde el año 2013. Presentó un cuadro clínico con tres meses de evolución, caracterizado por aumento de volumen de la mama izquierda, dolor y rubor de la superficie de la piel. Se inicia la evaluación especializada por cirugía plástica, practicando estudio de resonancia magnética de ambas glándulas mamarias, tórax, axilas, con contraste, sin hallazgos de evidencia de patología específica. Por persistir el signo-sintomatología se programa para intervención quirúrgica para retiro de implantes y cápsulas bilaterales, en julio de 2017.

Procesamiento histo-citológico de las muestras

Las muestras fueron recibidas en el Servicio de Patología del Urológico San Román de Caracas

desde un centro privado de Cirugía Plástica y Reconstructiva. Consistieron en los especímenes de capsulectomía derecha e izquierda, además de los líquidos obtenidos por Punción Aspiración con Aguja Fina (PAAF) de los seromas pericapsulares de ambos lados.

Las cápsulas fueron debidamente fijadas con formalina buffer al 10 %, con un tiempo máximo de fijación no mayor de 24 horas. Paralelamente se realizó la evaluación macroscópica, identificando las características de tamaño, superficie externa e interna, color, variaciones de espesor parietal y consistencia. Posteriormente se realizaron los cortes de las muestras con prioridad en zonas de mayor espesor, con poca hemorragia y sin calcificaciones. Las muestras fueron colocadas en casetes para completar la fijación y realizar el procesamiento del tejido, inclusión en bloques de parafina, cortes sobre láminas portaobjetos, coloración con hematoxilina-eosina y evaluación con microscopía de luz.

El líquido fue sometido a caracterización morfológica con medición de cantidad, color, aspecto y contenido de sedimento y sobrenadante. Luego se colocó en centrifugación prolongada para obtener material de bloque celular y extendidos citológicos para evaluación.

Procesamiento inmunohistoquímico

Se siguió el procedimiento convencional para el estudio inmunohistoquímico. Se escogieron los bloques y se procedió a realizar cortes de dos micras de espesor, sobre láminas previamente tratadas con poli-L-lisina (Sigma®), se secaron en estufa con temperatura de 56°C por un lapso de 30 minutos. Fueron desparafinados en tres baños de xileno por un tiempo de 5 minutos cada uno y luego por tres baños de alcoholes de concentración decrecientes (90 %, 80 %, 70 %) hasta hidratar en agua. Finalmente se cumplió la recuperación antigénica con *Dako Target Retrieval Solution Low*, pH 6,0 (Dakocytomation cat K8005®) en una *Decloaking Chamber TX Nx Gen* (Biocare cat. DC2012®) con un protocolo de 110°C por treinta minutos. Una vez finalizada la recuperación, se procedió a la inhibición de la peroxidasa endógena por diez minutos con peróxido de hidrógeno al 2 %. Se escogieron casos controles adecuados.

Los anticuerpos seleccionados para detectar los antígenos fueron CD30 (Biocare cat. CM346C®) dilución 1:150, ALK (Biocare cat. ACI3041B®) dilución 1:150, Mo a Hu CD3 (DAKO M7254®) dilución 1:100, CD4 (Biocare cat. RMAB083-05®) dilución 1:100, CD20 (L26) (Biocare cat. CM004C®) dilución 1:150, CD15 (Concentrate-Dako - CiteAb M3631®) dilución 1:150, CD45ro (UCHL-1) (Biocare cat. CM006C®) dilución 1:150, CD68 Antibody (Dako Omnis®) dilución 1:150, CD8 (Concentrate Dako - CiteAb M7103®) dilución 1:100. Fueron incubados por 1 hora a temperatura ambiente. El sistema de detección usado fue de streptavidina -HRP, Starr Trekk Universal HRP system (Biocare cat. STUHRP700®) se hizo el revelado con DAB y contrastado con Hematoxilina de Meyer.

Estudio de Anatomía Patológica

Evaluación macroscópica de las muestras

Cápsula periprotésica derecha. Se recibe un espécimen que consiste en una estructura membranosa plegada sobre su propio eje, que mide 12x10 cm, con un espesor que oscila entre 0,3 y 0,8 cm. Color pardo claro y oscuro, con adherencias fibrosas periféricas, al corte homogéneo, con hemorragia reciente y placas de calcificación. Consistencia firme y pétreo en zonas calcificadas. Se incluyen muestras representativas para evaluación histopatológica (Figura 1).



Figura 1. Cápsula periprotésica derecha.

Referido como líquido de colección por seroma periprotésico derecho. 50 mL de líquido de color pardo claro, con aspecto turbio y viscoso. Se procede a la realización de extendidos citológicos y bloque celular previa centrifugación extendida de 2 horas.

Cápsula periprotésica izquierda. El espécimen es un fragmento de tejido plegado y de forma sacular, más irregular que el derecho, que midió 9x19 cm, cuya pared muestra un espesor entre 0,5 y 1,5 cm. Superficie con fibrosis, pardo claro con áreas de hemorragia reciente, con adherencias fibrosas periféricas, placas de calcificación, al corte es homogéneo y de consistencia firme y pétreo en zonas calcificadas. Se incluyen muestras representativas para evaluación histopatológica (Figura 2).



Figura 2. Cápsula periprotésica izquierda.

Referido como líquido de colección por seroma periprotésico izquierdo. 200 mL de líquido de color pardo claro, con aspecto turbio viscoso. Se procede a la realización de extendidos citológicos y bloque celular previa centrifugación extendida de 2 horas.

RESULTADOS

1. Cápsula periprotésica derecha. Fragmentos de tejido fibroconectivo con inflamación crónica y con presencia de células linfocitarias en

LINFOMA DE CÉLULAS GRANDES ANAPLÁSICAS ASOCIADO A PRÓTESIS MAMARIAS

cúmulos, sin atipias. Se identifican células de metaplasia sinovial. Cambios de fibrosis

laminar, edema y neovascularización (Figura 3).

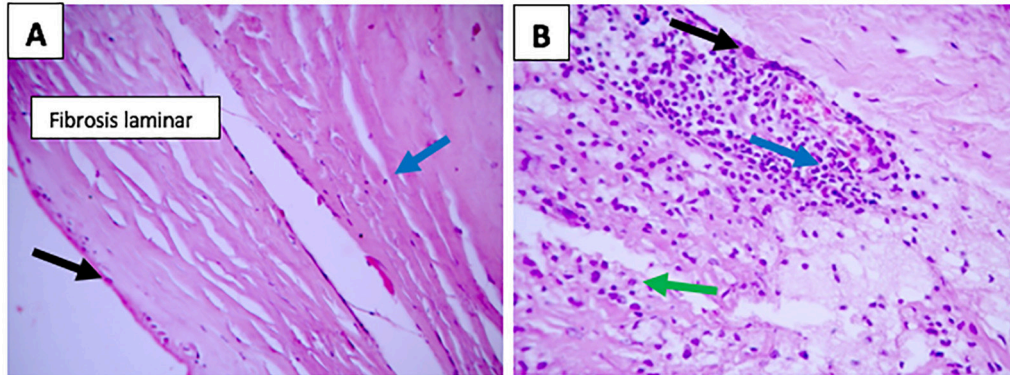


Figura 3. (A) Corte longitudinal de cápsula periprotésica. Se observa fibrosis laminar, zonas periféricas de metaplasia sinovial (flecha negra) y presencia de grupos aislados de linfocitos sin atipias (flecha azul). HE. 40X. (B) Se identifican varios estadios de inflamación activa. Infiltrado linfoplasmocitario (flecha negra), histiocitos/macrófagos (flecha verde) y leucocitos polimorfonucleares neutrófilos focales (flecha azul). HE. 20X.

2. Referido como líquido de colección por seroma periprotésico derecho. Restos de estroma y fibrina con infiltrado linfocitario con cambios reactivos. Hematíes. Histiocitos. Compatible con citología inflamatoria.

3. Cápsula periprotésica izquierda. Tejido fibroconectivo con cúmulos de inflamación

crónica granulomatosa, focos de reagudización y presencia de linfocitos de aspecto neoplásico, con predominio de células grandes. Se identifican folículos linfoides. Cambios de metaplasia sinovial en la periferia. Se solicita estudio de inmunohistoquímica para descartar neoproliferación tumoral (Figura 4).

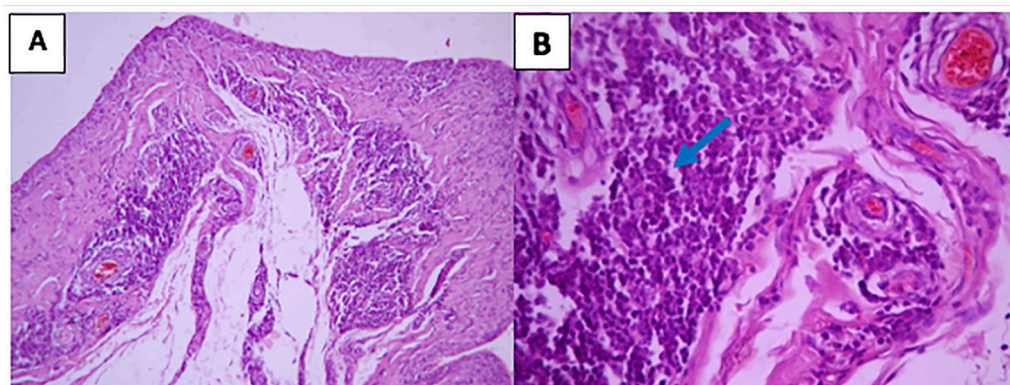


Figura 4. Estructura histológica de la cápsula protésica con cambios de inflamación crónica y aguda con presencia de infiltración por células de aspecto linfoide tumorales (A, HE. 20X). Las células tumorales se corresponden con linfocitos grandes de aspecto pleomórfico sugestivos de linfoma de células grandes anaplásicas. (B, HE. 40X).

4. Referido como líquido de colección por seroma periprotésico izquierdo. Frotis y bloque celular con linfocitos que muestran alteración de su forma y tamaño o pleomórficos. Restos de estroma y fibrina. Hematíes. Histiocitos.

Se concluye: Positivo para malignidad y se solicita estudio de inmunohistoquímica del bloque celular para descartar neoproliferación tumoral (Figura 5).

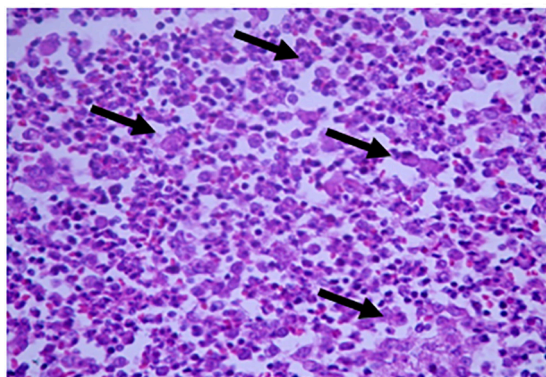


Figura 5. Bloque celular donde se identifican linfocitos grandes de aspecto pleomórfico, hematíes y grupos de histiocitos. HE. 20X.

Resultados de evaluación Inmunohistoquímica

Se procedió a practicar el perfil inmunohistoquímico a la muestra de la cápsula periprotésica izquierda, por presentar los hallazgos sugestivos de neoplasia. La sospecha de que se tratase de un LCGA-APM, como una entidad nueva, la presencia de linfocitos grandes con marcado polimorfismo justificó la extensión de los estudios diagnósticos con la realización del marcaje de anticuerpos específicos, que

descartasen linfocitos B, histiocitos y sobre todo variantes de linfocitos T, para la identificación del inmunofenotipo.

Los marcadores investigados incluyeron los anticuerpos CD30, ALK, CD20 para la identificación de linfocitos B, CD68 para los histiocitos de la inflamación crónica y los anticuerpos para caracterizar a los linfocitos T, a saber, CD45ro, CD3, CD5 y CD8 (Cuadro 2).

Cuadro 2. Resultados del estudio inmunohistoquímico de la cápsula periprotésica izquierda.

ANTICUERPO	RESULTADOS
ALK	Inmunoreacción negativa en las células tumorales
CD30	Inmunoreacción positiva en las células tumorales
CD45ro	Inmunoreacción positiva en las células tumorales
CD3	Inmunoreacción positiva en las células tumorales
CD5	Inmunoreacción positiva en las células tumorales
CD8	Inmunoreacción positiva en las células tumorales
CD68	Inmunoreacción positiva en grupos de histiocitos
CD20	Inmunoreacción positiva en aislados y escasos linfocitos B.

LINFOMA DE CÉLULAS GRANDES ANAPLÁSICAS ASOCIADO A PRÓTESIS MAMARIAS

La inmunorreacción para el anticuerpo CD30 resultó positiva con el marcaje de membrana, limitado a las células linfoides grandes tumorales,

en contraste, el marcaje para la quinasa de linfoma anaplásico (ALK) resultó negativo en las células neoplásicas (Cuadro 2, Figura 6).

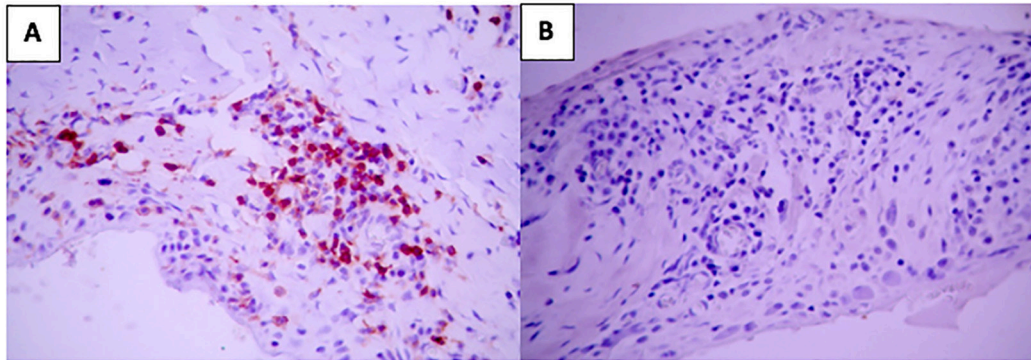


Figura 6. Positividad del anticuerpo CD30, elemento fundamental en la complementación diagnóstica de esta variedad de linfoma de células grandes anaplásicas. CD30. 20X (A). Al investigar la expresión del anticuerpo ALK se comprueba su inmunorreacción negativa. ALK. 40X (B).

Con la positividad para los anticuerpos CD3, CD5 y CD8 se demostró que el tumor se deriva de los linfocitos T, al identificarse en tales marcadores de subpoblaciones de esta estirpe y confirmada por igual positividad del CD45.

Los linfocitos B de predominio centrolobulillar se identificaron con el anticuerpo CD20 en los folículos linfoides peritumorales reactivos de inflamación crónica (Cuadro 2, Figuras 7 y 8).

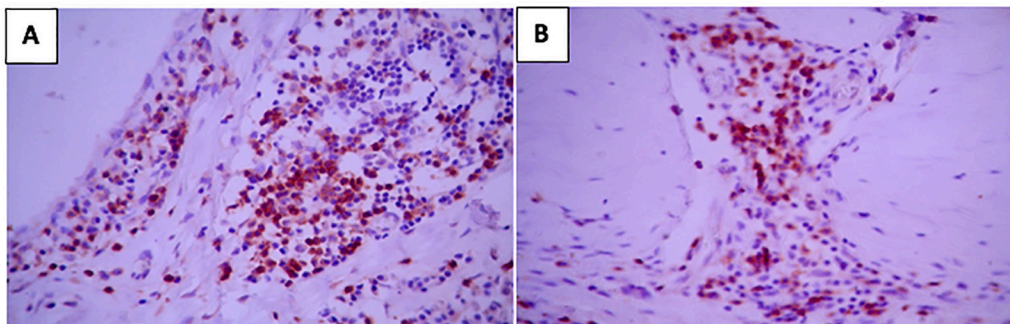


Figura 7. Con la positividad en células grandes anaplásicas de los anticuerpos CD3 (A) y CD5 (B) se comprueba el origen del tumor a partir de linfocitos T, CD3/CD4. 20X.

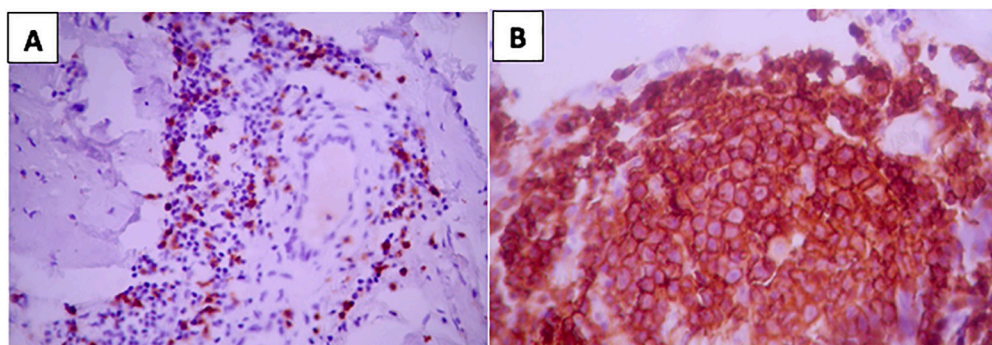


Figura 8. Positividad para el anticuerpo CD8 que identifica al linfocito T citotóxico, también conocido como célula NK o Natural Killer, CD8. 20X (A). Folículos linfoides en la periferia de la proliferación neoplásica con positividad al CD20, identificando los linfocitos B centro-foliculares, CD20. 40X (B).

Propuesta para la Evaluación del Linfoma de Células Grandes Anaplásicas asociado a Prótesis Mamarias (LCGA-APM)

Procesamiento del líquido periprotésico

El material obtenido por la punción debe ser remitido al laboratorio de patología en un tiempo ideal máximo de 2 horas luego del procedimiento, libre de aplicación de fijador inicialmente, en un envase que sea adecuado a su volumen.

El laboratorio debe ser notificado que le será referida la muestra a fin de proceder a la obtención tanto de extendidos celulares sobre láminas porta objetos para análisis citológico convencional, así como de uno o dos bloques celulares que puedan tener utilidad para análisis histológico con hematoxilina-eosina y posterior aplicación de estudios proteómicos de inmunohistoquímica

Una vez obtenida la muestra suficiente para realizar los extendidos y los bloques celulares, y quedando aún material, este remanente debe ser preservado bajo refrigeración a 5 °C, luego de agregar 1 gota de fijador de Formalina Buffer al 10 % por cada mL de líquido periprotésico.

En principio, cualquier cantidad de líquido obtenido para estudio puede ser de utilidad, pero cantidades superiores a 5 mL son las que pueden ayudar a obtener mejores resultados por disponer de mayor material, sobre todo si el objetivo es obtener al menos un bloque de tejido para incluir en parafina.

Cuando se dispone de citocentrífuga o si existe y se dispone en los centros receptores de la muestra de citología en base líquida, no habría problema en obtener un extendido de calidad y con adherencia adecuada a la lámina, sin embargo en nuestro país la mayoría de los laboratorios cuentan con centrifugas convencionales, por lo cual, para obtener los extendidos y los bloques de tejido para incluir en parafina se debe proceder a la centrifugación del líquido periprotésico vertido en, al menos, dos tubos de ensayo. Para el logro del bloque se debe procurar una centrifugación extendida para buscar la estabilidad del material, con duración no menor de 45 minutos y hasta 2 horas.

La preferencia por la obtención del o los bloques celulares está fundamentada en que se pueden lograr cortes que sean utilizados para aplicar inmunohistoquímica, ya que solo el extendido o la citología convencional tienen una alta probabilidad de desprenderse, lo que hace inviable este estudio.

Los líquidos mezclados con componente inflamatorio supurativo (pus) pueden hacer muy difícil la obtención de un bloque de tejido estable. Para la compactación es importante el componente de fibrina y conocer si la (el) paciente mantiene terapia de anticoagulación.

Una vez transcurrida la etapa de centrifugación, se debe extraer el bloque y colocarlo envuelto en un papel filtro, debidamente identificado en un casete de procesamiento de tejido, sometido

previamente a fijación inicial con formalina buffer al 10 %. Con la fracción líquida espesa se procede a realizar al menos dos extendidos sobre láminas portaobjetos.

Finalmente, la evaluación microscópica más efectiva se logra en áreas de la periferia, que por lo general son zonas de menor densidad celular y no compactadas.

Protocolo de estudio de biopsia de cápsula periprotésica

Una vez obtenida la muestra, esta debe ser colocada en fijación utilizando solución de formalina tamponada al 10 % o formol buffer, como también se conoce. Debe estar identificada adecuadamente con los datos de la (el) paciente y la localización exacta de la misma.

Se procede a su estudio macroscópico, describiendo el tamaño de la(s) muestra(s) recibida(s), su aspecto superficial, color y consistencia.

Los cortes, de ser posible, deben contener los extremos de la muestra para incluir las zonas distales y proximales de la cápsula, evitando las áreas con mayor hemorragia o de aspecto necrótico y las zonas calcificadas. Se deben al menos obtener dos bloques de tejido conteniendo cada uno 4 cortes del tejido referido para estudio.

Se recomiendan fragmentos de tejido de 1,5 a 2 cm de longitud por un espesor que represente el de la muestra, cuya fijación máxima no debe exceder las 48 horas, debido a que la sobrefijación puede afectar la posibilidad de obtener buenos resultados en la inmunohistoquímica.

Una vez obtenidas las láminas teñidas con hematoxilina-eosina, en el estudio microscópico se debe evaluar el tipo de celularidad presente en el tejido, buscando identificar, sobre todo en la periferia de la región capsular, las células compatibles con LCGA-APM. Se debe descartar la presencia de enfermedad granulomatosa o la mezcla de componente granulomatoso asociado a células de aspecto neoplásico.

Ante la sospecha, los anticuerpos que forman el panel básico para la investigación lo constituyen el anticuerpo policlonal Pan-TCD45, el ALK y el CD30, los cuales se pueden complementar con el

CD68 para los histiocitos y los que complementan familias de linfocitos T, tales como CD2, CD3, CD4, CD5, CD7 y CD8.

Se considera un panel de inmunofenotipo compatible con LCGA-APM si se comprueba positividad para CD45 o con la combinación de otros marcadores de linfocitos T, junto a la positividad del CD30 y la negatividad para el ALK.

DISCUSIÓN

El caso que se presenta tiene el valor de ser el primero que se tiene registro haya sido diagnosticado en el país, en el año 2017, en una paciente de la cuarta década de la vida con antecedente clínico de colocación de prótesis mamaria con superficie texturizada, de 320 mL de volumen desde 2013 y un aumento de volumen mamario bilateral, con sensación de tensión superficial, dolor al tacto y evidencias de seroma de tres meses de evolución. El promedio de aparición del LCGA-APM informado en los estudios internacionales es de ocho años posteriores al procedimiento de colocación protésica, aunque se encuentra en el rango de aparición informado entre 2 y 25 años. Sin embargo, se debe tomar en cuenta la confluencia de aspectos etiopatogénicos de carácter epigenéticos, tales como el uso de prótesis texturizadas, colección líquida o seroma periprotésico, además de la predisposición genética con potencial de mutación que ha sido descrita en un importante número de pacientes.

Di Napoli y col. (6) aportan nuevos conocimientos sobre las bases biológicas de esta nueva entidad patológica, estableciendo que el linfoma anaplásico de células grandes asociado con implantes mamarios representa una entidad distinta de linfoma de células T periféricas. Este grupo investigó los perfiles de expresión genética de muestras de linfoma anaplásico de células grandes asociado a implantes mamarios tomados por microdissección y se compararon también sus perfiles transcripcionales con los que se han obtenido previamente tanto de células T normales, como de otros linfomas de células T periféricos. Esto permitió validar la expresión de marcadores que fueron seleccionados utilizando

estudios de inmunohistoquímica. Establecieron que la mayoría de los linfomas anaplásicos de células grandes asociados con prótesis mamarias exhiben un fenotipo de células T de memoria CD4+ activado, que está asociado además con la expresión de CD25 y FoxP3. Con procesos de ontología genética identificaron que muestran una regulación positiva de los genes implicados en la programación de la motilidad celular, en esta variante de linfomas que incluyen CCR6, MET, HGF y CXCL14, de acuerdo con sus siglas en inglés, cuando se comparan con las células T CD4+ normales y también otra regulación positiva de los genes implicados en la diferenciación de células mieloides, entre ellos PPAR γ , JAK2, SPI-1 y GAB2. Por otra parte, fue identificada una transcripción de genes virales del tipo RPS10, RPL17, RPS29 y RPL18A, a diferencia de otras variantes de linfomas de células T periféricas.

Por análisis de enriquecimiento de conjuntos de genes se identificaron también características compartidas entre los perfiles moleculares de los linfomas anaplásicos de células grandes asociados con implantes mamarios y otros tipos de linfomas anaplásicos de células grandes, que incluyeron la regulación a la baja de la señalización del receptor de células T y la activación de STAT3 (15).

La investigación sobre los LCGA-APM, dado lo novedoso de esta entidad tumoral, también ha ahondado en aspectos de su clasificación genético-molecular con pertinencia en la progresión pronóstica de la terapéutica (7). Esto ha definido que hasta ahora muestran un perfil genético “triple negativo”, por ser negativo para los reordenamientos de ALK, DUSP22 y TP63, caracterizándose por perfiles mutacionales y de expresión genética que muestran una activación aberrante de la vía JAK/STAT. La forma activa de STAT3 (pSTAT3) se expresa constantemente en los LPCG-APM y puede ayudar a un mecanismo de escape inmunitario del tumor por desencadenar la transcripción de PDL1 (CD274), gen encargado de codificar la molécula de punto de control inmunitario que lo define como Ligando de Muerte Celular Programada-1 (PDL1). De acuerdo con esto, se determinó que estos tumores expresan con frecuencia PDL1 y albergan alteraciones recurrentes del número de copias de este ligando. En el análisis del microambiente del LCGA-APM se identificó señalización predominante por la vía JAK/

STAT y refleja un eje PD1/PDL1 activo. Estos hallazgos tienen valor terapéutico para pacientes en etapa avanzada, quienes podrían beneficiarse de una estrategia terapéutica de bloqueo de PD1/PDL1 (17).

En una serie de 29 casos en 2020, Los-de Vries y col. (8) realizaron un análisis genético completo y determinaron las aberraciones del número de copias cromosómicas (CNA) de todo el genoma, así como los perfiles mutacionales. Se detectó la pérdida característica del cromosoma 20 en los LCGA-APM, lo cual proporciona información para una justificación adicional para reconocerlo como una entidad independiente. Por otra parte, el análisis de CNA puede servir como parámetro para futuros ensayos de diagnóstico para mujeres con implantes mamarios a fin de distinguir el seroma producido por LCGA-APM de otras causas de acumulación de seroma, como la infección o el trauma (18).

Consideramos que el proceso de metaplasia sinovial es un hallazgo histopatológico que condiciona la acumulación de líquido, secundariamente colonizado por bacterias, generando la expresión clínica fundamental de la patología que la constituye el seroma.

Esta neoplasia, a la luz de una proliferación incontrolada de la colocación de prótesis mamarias, ha adquirido una importancia significativa en la valoración del seguimiento de las pacientes que han sido sometidas a estos procedimientos. Para 2019 se registraban, de acuerdo con un estudio de Australia, 35 millones de pacientes con implantes en el mundo. Ya la Guía Práctica Clínica en Oncología (NCCN, de acuerdo con sus siglas en inglés) ha establecido una serie de pautas con pertinencia en el diagnóstico y el tratamiento, siendo la posibilidad de un diagnóstico temprano la clave para asegurar su curación. En una etapa temprana y para el mayor porcentaje de pacientes, la conducta es la capsulectomía y extracción del implante. Pero en los estadios II a IV, se justifica un tratamiento sistémico que incluya quimioterapia, radioterapia en presencia de enfermedad residual y terapia inmunológica con Brentuximab Vedotin, cuya presentación comercial es ADCETRIS®, el cual está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con LCGA-APM sistémico en recaída o refractario. Esta formulación es un anticuerpo sintético que induce al sistema inmunitario a

atacar a las células del linfoma que contienen la proteína CD30, el cual también es utilizado en la terapia inmunológica del linfoma de Hodgkin (19).

La clasificación TNM es un sistema usado para describir la extensión de un tumor canceroso. Evalúa tres aspectos principales: el tamaño del tumor (T), la afectación de los ganglios linfáticos (N), y la presencia de metástasis a distancia (M). De acuerdo con la Clasificación TNM propuesta para esta entidad, el caso presentado se corresponde con un estadio T4 N0 M0, por presentar un tumor que infiltra más allá de la cápsula sin evidencias de presencia de ganglios linfáticos infiltrados ni metástasis a distancia (Cuadro 1). La paciente del caso presentado fue remitida a quimioterapia y terapia de anticuerpos monoclonales. De acuerdo con la información clínica, ha evolucionado satisfactoriamente.

Para 2019, se estableció que solo 33 pacientes murieron por LCGA-APM en todo el mundo. Se comprobó que dichas muertes se relacionaron con el retraso en el diagnóstico y el tratamiento. Los implantes texturizados han estado en medio de la reciente crisis internacional de los implantes de mama, y el principal producto llamado "Biocell" fue retirado del mercado en todo el mundo después de la última actualización de la FDA sobre la enfermedad. Esta problemática plantea un seguimiento y registro de los aspectos cualitativos y cuantitativos relacionados con la distribución y uso de los productos de implantes disponibles en el mercado (20).

Ha sido reportado un caso en un masculino de 76 años con un seroma tardío, con antecedente de cirugía estética de tórax con implantes pectorales de silicona de 9 años de evolución, con informes de estudios citológicos previos negativos de malignidad, sin embargo, el estudio repetido a las 6 semanas por el seroma recurrente demostró clones de células T CD30+ característicos. Se le realizó cirugía con capsulectomía bilateral completa y retirada del implante. Debido a que esta patología en etapa temprana se limita solo a la cápsula y no hubo evidencia de enfermedad sistémica, no se consideró necesario el tratamiento adyuvante. Esto ejemplifica que no es exclusiva la presentación solo relacionada con sexo y con implantes mamarios, ya que todos los procedimientos estéticos de esta naturaleza con material texturizado pueden generar esta forma

especial de linfoma de células grandes anaplásicas dependiente de la célula T.

Esto fundamenta el hecho de que es importante recalcar que cualquier seroma persistente de aparición tardía también en pacientes masculinos con implantes pectorales debe generar sospecha de esta entidad como diagnóstico diferencial y debe ser evaluado con examen citológico inicial y considerar la extracción de la prótesis (21).

Venezuela es un país con alta incidencia de procedimientos protésicos, con predominio de la utilización de implantes mamarios, en medio de un culto a la belleza que ha caracterizado a nuestra sociedad en las últimas cuatro décadas, por lo tanto la identificación de este tipo de patologías tiene importancia en el seguimiento de los problemas de salud pública, aún con su baja morbimortalidad, además identificar su presencia en el país es un alerta a los equipos médicos que realizan estos procedimientos, básicamente en el área oncológica y de medicina estética y reconstructiva.

Recomendaciones

Es fundamental insistir en la educación médica continua para dar a conocer la importancia de esta neoplasia de relativa reciente aparición en el equipo de salud responsable de la realización de procedimientos protésicos de mama.

Hacer entender que en presencia de aspectos clínicos y patológicos específicos de sospecha se debe pensar en esta entidad y aplicar el procedimiento diagnóstico recomendado.

El especialista debe tener pleno conocimiento sobre cómo trabajar con las muestras para asegurar el éxito de los estudios histológicos y proteómicos de inmunohistoquímica.

La obtención de bloques celulares en el procesamiento de los líquidos periprotésicos, además de la cantidad y calidad de la muestra, puede depender de la cantidad de fibrina de la misma, la cual favorece la agregación y compactación del líquido sometido a centrifugación extendida.

El diagnóstico depende exclusivamente del perfil de inmunohistoquímica, por lo cual en presencia de grupos de linfocitos atípicos

en agregados focales o difusos se recomienda completar este estudio proteómico, dado el curso de bajo nivel clínico o indolente, que puede presentar esta neoplasia.

Debe asegurarse que este tipo de casos sean canalizados por especialistas experimentados en la aplicación de los protocolos de estudios recomendados.

Se debe mantener una comunicación continua entre el cirujano y el patólogo responsable del procedimiento diagnóstico de los especímenes.

Financiamiento

El presente trabajo fue autofinanciado por el autor.

Conflicto de interés

El autor declara no tener conflictos de interés.

El autor declara que no ha usado recursos de Inteligencia Artificial (IA).

REFERENCIAS

- Duvic M, Moore A, Menter E, Vonderheid C. Cutaneous T-cell lymphoma in association with silicone breast implants. *J Am Acad Dermatol*. 1995;32:939-942.
- Pardo R, Quintana R, Piñero A, Vázquez C, Cabañas J, Martínez Regueira F, et al. Linfoma anaplásico de células grandes asociado a implantes mamarios. Linfoma anaplásico de células grandes asociado a implantes mamarios. Documento de consenso parte II: estadificación, tratamiento, pronóstico y seguimiento. *Rev Senol Patol Mam*. 2019;32(2):67-74.
- Cinasa del linfoma anaplásico (ALK). Boletín del Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/cinasa-del-linfoma-anaplasico>
- ASPS (ASoPS). American Society of Plastic Surgeons (ASPS). BIA-ALCL Physician Resources. 2024. Disponible: <https://www.plasticsurgery.org/for-medical-professionals/health-policy/bia-alcl-physician-resources>
- Quesada AE, Medeiros LJ, Clemens MW, Ferrufino-Schmidt MC, Pina-Oviedo S, Miranda RN. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma: A review. *Modern Pathology*. 2019;32(2):166-188.
- Ajdic D, Zoghbi Y, Gerth D, Panthaki ZJ, Thaller S. The Relationship of Bacterial Biofilms and Capsular Contracture in Breast Implants. *Aesthet Surg J*. 2016;36(3):297-309.
- Hu H, Jacombs A, Vickery K, Merten SL, Pennington DG, Deva AK. Chronic biofilm infection in breast implants is associated with an increased T-cell lymphocytic infiltrate: Implications for breast implant-associated lymphoma. *Plast Reconstr Surg*. 2015;135:319329.
- Caldara M, Belgiovine C, Secchi E, Rusconi R. Environmental, Microbiological, and Immunological Features of Bacterial Biofilms Associated with Implanted Medical Devices. *Clin Microbiol Rev*. 2022;35(2):e0022120.
- James GA, Boegli L, Hancock J, Bowersock L, Parker A, Kinney BM. Bacterial Adhesion and Biofilm Formation on Textured Breast Implant Shell Materials. *Aesthetic Plast Surg*. 2019;43(2):490-497.
- Food and Drug Administration (FDA). Medical Device Reports of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma. Disponible en: <https://www.fda.gov/medical-devices/breast-implants/medical-device-reports-breast-implant-associated-anaplastic-large-cell-lymphoma>
- Clemens MW, Medeiros LJ, Butler CE, Hunt KK, Fanale MA, Horwitz S, et al. Complete Surgical Excision Is Essential for the Management of Patients with Breast Implant-Associated Anaplastic Large-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2016;34(8):888.
- Linfoma anaplásico de células grandes asociado a implantes mamarios. Documento de consenso de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria (SESPM). Sociedad Española de Diagnóstico por Imagen de la Mama (SEDIM) 4º Congreso Español de la Mama. Disponible en: chromeextension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.congresodelamama.org/wp-content/uploads/2020/09/Linfoma-anaplasico-CG_4CEMA.pdf
- Ferrufino-Schmidt MC, Medeiros LJ, Liu H, Clemens MW, Hunt KK, Laurent C, et al. Clinicopathologic Features and Prognostic Impact of Lymph Node Involvement in Patients with Breast Implant-associated Anaplastic Large Cell Lymphoma. *Am J Surg Pathol*. 2018;42(3):293-305.
- Umaña Ordóñez M, Recalde Losada CA, Rubio Verdú R, Solesio Pilarte F, Peiro Cabrera G, Lorda Barraguer E. Linfoma anaplásico de células grandes asociado a implantes mamarios. *Curr Plast Iberolatinoame*. 2019;45(2):225-234.
- Clemens MW, Jacobsen ED, Horwitz SM. 2019 NCCN Consensus Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma (BIA-ALCL). *Aesthet Surg J*. 2019;31,39(Suppl 1):S3-S13.

LINFOMA DE CÉLULAS GRANDES ANAPLÁSICAS ASOCIADO A PRÓTESIS MAMARIAS

16. Di Napoli A, De Cecco L, Piccaluga PP, Navari M, Cancila V, Cippitelli C, et al. Transcriptional analysis distinguishes breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma from other peripheral T-cell lymphomas. *Modern Pathology*. 2019;32(2):216-230.
17. Tabanelli V, Corsini Ch, Fiori S, Agostinelli C, Calleri A, Orecchioni S, et al. Recurrent PDL1 expression and PDL1 (CD274) copy number alterations in breast implant-associated anaplastic large cell lymphomas. *Human Pathology*. 2019;90:60-69.
18. Los-de Vries GT, de Boer M, van Dijk E, Stathi P, Hijmering NJ, Roemer MGM, et al. Chromosome 20 loss is characteristic of breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma. *Blood*. 2020;136(25):2927-2932.
19. Groth AK, Graf R. Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma (BIA-ALCL) and the Textured Breast Implant Crisis. *Aesthetic Plast Surg*. 2020;44,1:1-12.
20. Inmunoterapia para el linfoma de Hodgkin. Boletín American Cancer Society. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/linfoma-hodgkin/tratamiento/anticuerpos-monoclonales.html#:~:text=El%20brentuximab%20vedotin%20es%20un,que%20engan%20CD30%20sobre%20ellas>.
21. Riecke K, Steinhilper L, von Bülow C, Schwarz D, Burandt E, Striefler JK, et al. Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma: A Case Report about a Male Patient with Pectoral Implants. *Breast Care (Basel)*. 2024;19(1):73-76.