

PROTOCOLO CLÍNICO PARA LA DETECCIÓN DEL LINFOMA ANAPLÁSICO DE CÉLULAS GRANDES (LACG) ASOCIADO A IMPLANTES DE MAMA

Fecha de publicación: 6 de febrero de 2019

Este protocolo ha sido elaborado, dentro del marco de la Comisión Asesora de Implantes Mamarios y Afines, Comisión constituida en el seno del Comité de Productos Sanitarios de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), en el que han participado expertos de las sociedades españolas de Cirugía Plástica, Estética y Reparadora, de Senología y Patología Mamaria, de Oncología Médica, de Hematología y Hemoterapia, expertos del Instituto de Salud Carlos III, expertos del Instituto Nacional de Toxicología y Ciencias Forenses, expertos del Consejo Superior de Investigaciones Científicas, expertos de la AEMPS y expertos del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social.

El protocolo ha contado, igualmente, con la contribución de las autoridades sanitarias de las Comunidades Autónomas.

INDICE

Ámbito de aplicación

Objetivos

Introducción

1. Linfoma Anaplásico de Células Grandes (LACG).
2. Etapas a seguir en caso de sospecha de LACG asociado a implantes mamarios.
3. Comunicación a la AEMPS de los casos confirmados.

Anexo I: Etapas a seguir en caso de sospecha de LACG.

Anexo II: Formulario de Notificación de incidentes por los profesionales sanitarios.

Formulario de Información adicional caso BIA-ALCL.

ÁMBITO DE APLICACIÓN

Este protocolo deberá ser aplicado por los profesionales sanitarios y centros sanitarios españoles en el seguimiento de pacientes portadoras de implantes mamarios ante la sospecha de Linfoma Anaplásico de Células grandes (también llamado ALCL por sus siglas en inglés **Anaplastic Large-Cell Lymphoma**).

El protocolo podrá ser revisado para adaptarlo al estado de los conocimientos en la materia.

OBJETIVOS

Los objetivos de este protocolo clínico son:

- Detectar los casos de LACG asociados a mujeres portadoras de implantes mamarios.
- Establecer los pasos a seguir por parte del profesional sanitario en el caso de sospecha de LACG asociado a implantes mamarios para su correcto diagnóstico e identificación y posterior tratamiento.
- Recabar información que permita evaluar una posible asociación entre LACG con la implantación de implantes mamarios.

INTRODUCCIÓN

Durante los últimos años ha surgido la preocupación en torno a la aparición del LACG en pacientes portadoras de implantes mamarios. Para estudiar esta posible asociación se han llevado a cabo distintos estudios epidemiológicos sobre los casos de LACG asociados a implantes mamarios en el mundo.

En el momento actual no hay datos claros de la incidencia de LACG en mujeres portadoras de implantes mamarios. Se estima que el rango está comprendido entre 1 de cada 300.000 y 1 de cada 30.000 mujeres portadoras de implantes mamarios.

1.- LINFOMA ANAPLÁSICO DE CÉLULAS GRANDES (LACG)

El Linfoma anaplásico de células grandes es un tipo raro de linfoma No-Hodgkin que afecta a una gran variedad de tejidos incluyendo la mama y que actualmente está englobado dentro de una amplia categoría de trastornos linfoproliferativos con un amplio espectro de comportamientos clínicos.

El LACG se caracteriza por un crecimiento anormal de los linfocitos T (células-T) y expresión del receptor CD30. Existen dos variantes de LACG, una el LACG sistémico con linfadenopatías y afectación extranodal y otra el LACG cutáneo en la que la enfermedad está limitada a la piel.

La histopatología del LACG no es uniforme. Ambas variantes expresan el marcador CD30, sin embargo existen diferencias en cuanto a la expresión del marcador ALK (proteína linfoma anaplásica kinasa). El 60-80% de los LACG sistémicos son ALK +, el resto son ALK-. La expresión o no de esta proteína va ligada al pronóstico de la enfermedad, teniendo las formas ALK+ un comportamiento pronóstico más favorable que las formas ALK-.

En el caso del LACG cutáneo se expresa muy excepcionalmente el ALK, siendo la mayoría ALK-. Aunque la variante LACG cutánea tiene una condición maligna, el curso de la enfermedad con frecuencia tiene una evolución indolente, con tasas de supervivencia a los 5 y 10 años del 85% e incluso superiores, con regresiones espontáneas en algunas de ellas.

El **LACG asociado a implantes mamarios** (Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma (BIA-ALCL)), consiste en la aparición de un LACG en una mujer portadora de implantes mamarios. La clave diagnóstica es la presencia siempre de células malignas infiltrando la cápsula periprotésica o en el líquido periprotésico. Se postula que el LACG se desarrolla a partir de los linfocitos que participan en la formación de la cápsula fibrosa que se forma alrededor del implante mamario como consecuencia de la reacción del organismo a un cuerpo extraño. Histológicamente el BIA-ALCL presenta la expresión del marcador CD30 y generalmente presenta una ausencia de expresión de la proteína ALK (ALK -).

Así, el LACG relacionado con implantes mamarios en la mayor parte de las ocasiones se podría afirmar que no se trata de un verdadero cáncer de mama sino de un Trastorno Linfoproliferativo relacionado con la cápsula periprotésica, ya que la cápsula periprotésica no forma parte del tejido de la glándula mamaria.

El LACG relacionado con implantes mamarios en la mayor parte de los casos tiene una forma de presentación mucho menos agresiva que el LACG no relacionado con implantes, estando en la mayor parte de los casos confinado a la cápsula periprotésica. Es una enfermedad de comportamiento indolente y buen pronóstico¹.

Actualmente se postula que el LACG asociado a implantes mamarios, tiene un origen multifactorial, pudiendo estar relacionado con tres factores (tipo de implantes, base genética, y contaminación). Con relación al tipo de implante no existen datos suficientes para considerar si el contenido (silicona o suero salino) puede tener influencia demostrada. Tampoco existe una base sólida para considerar si la finalidad (reconstructiva o estética) pueda estar asociada a un mayor riesgo de LACG. No obstante, en los casos de LACG en los que se ha recogido la identificación del implante, sí que se ha encontrado que el LACG está asociado más frecuentemente con los implantes mamarios que tienen una cubierta texturada frente a los de cubierta lisa.

Dentro de la etiopatogenia, en las últimas revisiones ha cobrado importancia la causa bacteriológica, en la cual se postula que la contaminación bacteriana pudiera producir una estimulación crónica de los linfocitos que favorecería el desarrollo de este problema. Debido a esta posible causa infecciosa es importante optimizar y priorizar las medidas de disminución de la carga bacteriana en el momento de la implantación, así como en las vías de abordaje y técnica quirúrgica.

¹ Kim et al. 2015. Implante mamario asociado a Linfoma Anaplásico de Células Grandes: Actualización resultados de un proceso estructurado de consulta a expertos. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 2015;3:e296;doi:10.1097/GOX.000000000000268;Published online 28 January 2015.

2. ETAPAS A SEGUIR EN CASO DE SOSPECHA DE LACG ASOCIADO A IMPLANTES MAMARIOS

A continuación se relacionan las etapas a seguir para la detección y diagnóstico de LACG asociado a implantes mamarios, estas etapas incluyen pruebas diagnósticas instrumentales y pruebas de laboratorio.

Dado la baja incidencia de este tipo de LACG, ha de especificarse a todos los profesionales sanitarios que van a participar en las diferentes pruebas que se trata de una sospecha de LACG asociado a implantes mamarios, para evitar confusiones con otras alteraciones.

2.1 Síntomas o signos clínicos:

Lo más frecuente es un aumento brusco de volumen de la mama por seroma tardío. Esta forma de presentación deberá de diferenciarse de un hematoma tardío o una inflamación auto limitada por reacción cruzada ante el germen que contamina el implante.

Otras formas de presentación menos frecuentes son la contractura capsular, la ulceración, nódulo/ masa, inflamación, dolor o alteraciones dermatológicas localizadas que deberán de diferenciarse de un cáncer de la glándula mamaria.

Clínicamente se deberá explorar la existencia de adenopatías regionales.

2.2 Ecografía:

Teniendo en cuenta los valores de especificidad y sensibilidad para la detección de seroma y/o masa, la prueba de elección es una Ecografía.

Así, ante cualquier sospecha lo primero es solicitar una **ECOGRAFIA MAMARIA** incluyendo el estudio de los ganglios adyacentes.

- i) **Si en la ecografía mamaria se observa presencia de líquido** se realizará una **PUNCIÓN** para aspiración del mismo y remitir a estudio anatomopatológico y microbiológico (origen bacteriológico), (ver punto 2.4). Alertar a anatomía patológica para despistaje de LACG.
- ii) **Si con la ecografía mamaria no se observa líquido**, o bien éste va acompañado de **masa y/o adenopatías y/o lesión cutánea**, se deberá de valorar la **BIOPSIA SELECTIVA DE LA LESION** en quirófano con toma de muestras de la cápsula en dicha situación. Se aconseja recurrir a Biopsia quirúrgica ya que la punción de estas lesiones (BAG² o PAAF³) suele arrojar un alto índice de falsos negativos y se desaconseja para el diagnóstico de LACG asociado a implantes mamarios.

2.3 Resonancia magnética (RNM):

Valorar complementar con estudio de resonancia si con la ecografía no se ha podido valorar qué es lo que ha originado el aumento de volumen.

² Biopsia Aguja gruesa (BAG)

³ Punción aspiración con aguja fina (PAAF)

2.4 Diagnóstico:

El diagnóstico de un linfoma es complejo y por tanto deberán intervenir distintos especialistas que coordinen correctamente el proceso diagnóstico, pronóstico y la terapia.

Pruebas de laboratorio:

La citología y el estudio del líquido periprotésico o seroma, es la prueba diagnóstica de mayor sensibilidad.

Con cualquiera de las muestras obtenidas se deberá realizar un estudio histológico/citológico en el que se estudiarán los marcadores ALK y CD30.

Los criterios mínimos citológicos y de laboratorio para establecer un diagnóstico de LACG deben incluir:

- Citología maligna en la morfología (células muy grandes y aberrantes que se confunden con carcinomas).
- Fuerte expresión de CD30.
- Citoqueratina (ALK) negativo

Se deberá complementar con estudio de microbiología de las muestras remitidas.

2.5 Primera valoración:

Tras la primera valoración y tras obtener un primer **diagnóstico positivo** para LACG del estudio del líquido o bien del tejido, se deberá de remitir al paciente a una Unidad multidisciplinar que permita realizar un adecuado diagnóstico del LACG y su tratamiento.

2.6 Notificación a la AEMPS:

Una vez obtenido el **primer diagnóstico positivo confirmado** por histopatología de que se trata de un LACG asociado a implantes mamarios los profesionales sanitarios deberán **notificar este incidente** a la AEMPS a través de lo establecido en el punto 3 de este protocolo.

2.7 Valoración de la extensión, estudio diferencial y tratamiento quirúrgico:

Para valorar afectación extramamaria, se realizará un adecuado estudio de extensión y localización (Punción y biopsia de la médula ósea) para descartar formas sistémicas de LACG que tienen un curso más agresivo y con peor pronóstico. En función de los resultados se realizarán las siguientes acciones:

- i) Si la afectación solo se limita a la cápsula, se realizará la explantación de los implantes mamarios DE MANERA BILATERAL con una CAPSULECTOMIA COMPLETA remitiendo el tejido y líquido presente a estudio anatomopatológico y microbiológico en ambas mamas.

- ii) Si existe afectación EXTRAMAMARIA se realizará la explantación con CAPSULECTOMIA COMPLETA de ambas mamas y además se procederá en la/s afectada/s a la extirpación con márgenes oncológicos de las MASAS O LESIONES que se presentan así como de las adenopatías afectadas. El estudio del ganglio centinela no tiene valor diagnóstico.

2.8 Seguimiento y tratamiento:

Una vez realizado el estudio de extensión, así como la extirpación oncológica adecuada al tipo de enfermedad que padece, se podrá diferenciar dos tipos de presentación:

- i) ENFERMEDAD LOCALIZADA: la afectación solo es intracapsular (cápsula periprotésica y líquido). Se deberá realizar una revisión por Hematólogos/ Oncólogos según guías clínicas actualizadas.
- ii) ENFERMEDAD EXTRAMAMARIA: se deberá de complementar con tratamiento QUIMIOTERAPICO según valoración individual. No se ha demostrado que la radioterapia tenga validez en su tratamiento y solo se valorara en casos donde la extirpación haya sido incompleta.

2.9 Reconstrucción:

La reconstrucción del defecto se debe de valorar con técnicas de reconstrucción autóloga o lipofilling. Se desconoce el riesgo de reconstrucción con un nuevo implante mamario.

El diagrama del Anexo I muestra las etapas a seguir en caso de sospecha de LACG asociado a implantes mamarios.

3.- Comunicación de casos confirmados de LACG asociados a implantes mamarios a la AEMPS

Los implantes mamarios se consideran productos sanitarios. La reglamentación⁴ de productos sanitarios establece la obligación de que los **profesionales sanitarios** notifiquen a las autoridades sanitarias los incidentes relacionados con estos productos de los que tuvieran conocimiento con ocasión de su actividad.

Así, los incidentes ocurridos con implantes mamarios (rotura, explantación...), deben ser comunicados por el profesional sanitario. Para ello deberá de cumplimentar el formulario que se reproduce en el Anexo II de este protocolo: **Formulario de Notificación de incidentes por los profesionales sanitarios**, y remitirlo al punto de vigilancia de productos sanitarios de su Comunidad Autónoma.

Si se ha obtenido un primer diagnóstico positivo de LACG en mujeres portadoras de implantes mamarios, junto con el Formulario de notificación de incidentes por los profesionales, además se deberá de cumplimentar y remitir el **Formulario de Información Adicional Caso BIA-ALCL**, que también se reproduce en el Anexo II.

⁴ Real Decreto 1591/2009, de 16 de octubre, por el que se regulan los productos sanitarios.
Reglamento (UE) 2017/745 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 5 de abril de 2017, sobre productos sanitarios.

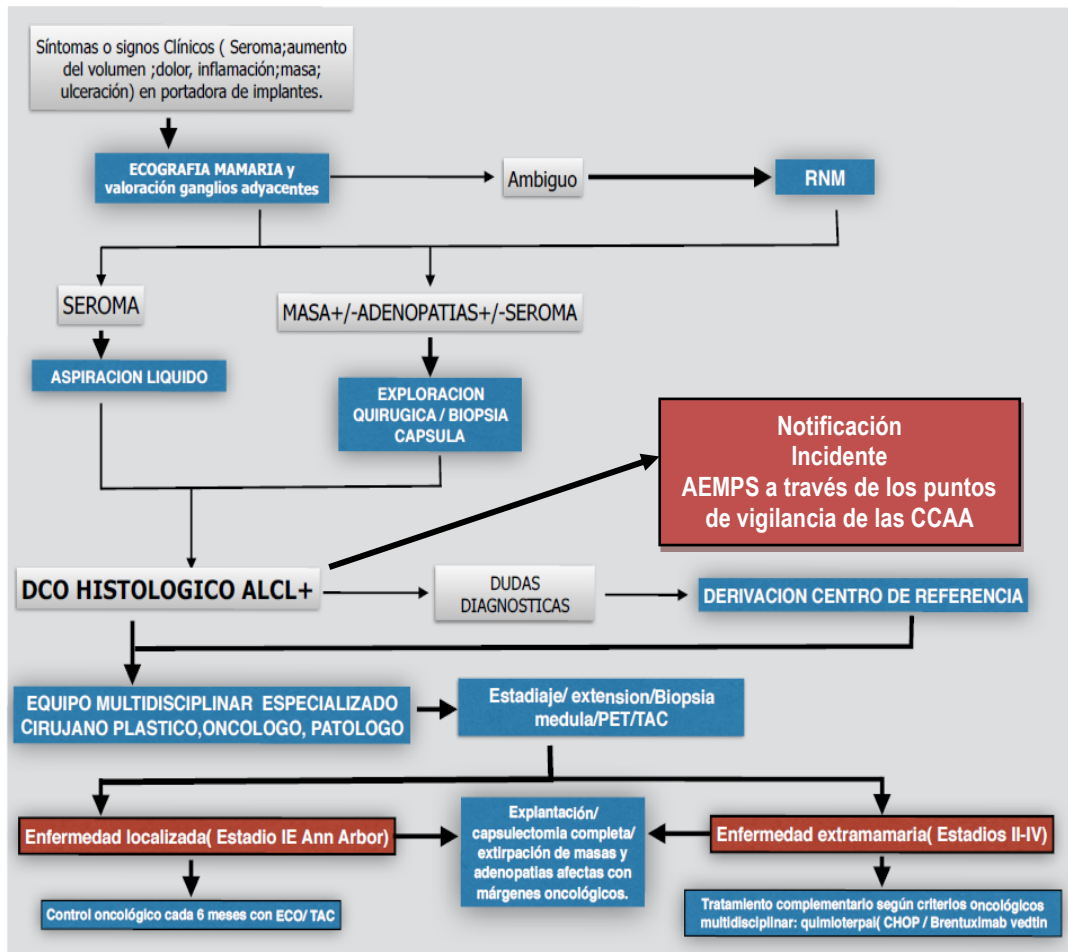
El formulario de notificación de incidentes por los profesionales también se puede encontrar en la página web de La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), como Anexo III al documento de “Directrices para la aplicación del sistema de vigilancia por los centros y profesionales sanitarios”, y el directorio con los puntos de vigilancia de productos sanitarios como anexo VII al mismo documento, a través del siguiente enlace

<https://www.aemps.gob.es/vigilancia/productosSanitarios/docs/anexo5-vig-prof2.pdf>

La comunicación deberá hacerse tan pronto como sea posible. Se podrá efectuar por correo electrónico, así como por vía telemática a través de las páginas web cuando esté disponible dicha vía.

En caso de duda sobre la notificación puede dirigirse a la Unidad de Vigilancia de Productos Sanitarios de la AEMPS a través del correo electrónico psvigilancia@aemps.es

Anexo I: Diagrama de las etapas a seguir en caso de sospecha de LACG asociado a implantes mamarios.



Anexo II. FORMULARIO DE NOTIFICACIÓN DE INCIDENTES POR LOS PROFESIONALES SANITARIOS

VIGILANCIA DE PRODUCTOS SANITARIOS

FORMULARIO DE NOTIFICACIÓN DE INCIDENTES* POR LOS PROFESIONALES SANITARIOS

PROFESIONAL QUE NOTIFICA:

Nombre:

Profesión:

Cargo:

Organismo/Institución/Centro de trabajo:

Dirección

Número de teléfono:

Número de fax:

e-mail:

Firma: Fecha:/...../.....

DATOS DEL PRODUCTO:

Tipo de producto/descripción (ej.: marcapasos):

Nombre comercial:

Modelo ó número de catálogo:

Número de serie o número de lote:

Fabricante:

Importador/Distribuidor:

Localización del producto: Centro Sanitario Fabricante/distribuidor*

¿Ha informado de este incidente al fabricante y/o distribuidor?: SI NO

¿Ha informado de este incidente al responsable de vigilancia de su Centro?: SI NO

DATOS DEL INCIDENTE:

Fecha del incidente:

Descripción del incidente:

Consecuencias para el paciente:Muerte Amenaza para la vida Ingreso hospitalario Prolongación hospitalización Incapacidad importante Necesidad de intervención para evitar lesiones o incapacidad permanente Sin consecuencias

Otros (indicar)

OTROS COMENTARIOS:

FORMULARIO INFORMACIÓN ADICIONAL CASO BIA-ALCL

REFERENCIA de la AEMPS del Incidente Notificado:	
Identificación del paciente (DNI o pasaporte):	
Fecha de nacimiento(día/mes/año) :	Sexo al nacimiento: Mujer <input type="checkbox"/> Hombre <input type="checkbox"/>
Nombre y apellidos del cirujano :	
Nombre del Hospital/Clinica:	
Dirección del Hospital/Clinica:	
Fecha confirmación caso LACG (día / mes / año) :	
ANTECEDENTES	
Familiares Antecedentes familiares de primer grado (padres y hermanos) de cáncer o trastornos linfoproliferativos. Indicar:	
Parentesco:	Sexo: Tipo de tumor:
Personales	
Antecedente de cáncer de mama:	No <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/>
Antecedente de trastornos linfoproliferativos:	No <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> Especificar
Antecedentes personales de otro tipo de cáncer:	No <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> Especificar:
Antecedente de patología mamaria benigna:	No <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> Especificar:
Antecedente de enfermedad inmunológica:	No <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> Especificar:
Información de los implantes que porta la paciente.	
Cirujano que efectuó la implantación: El mismo que efectúa el explante <input type="checkbox"/> Otro <input type="checkbox"/>	
Nombre del Hospital/Clinica donde se realizó la implantación:	
Fecha de la implantación (si se conoce) (día / mes / año) :	
Implantación bilateral: Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si unilateral: derecha <input type="checkbox"/> izquierda <input type="checkbox"/>	
Empresa fabricante:	
Nº Lote (si se conoce): Implante derecho: Implante izquierdo:	
Nº Serie (si se conoce): Implante derecho: Implante izquierdo:	
Volumen (cc): Implante derecho: Implante izquierdo:	
Vía de implantación: Inframamaria <input type="checkbox"/> Periareolar <input type="checkbox"/> Axilar <input type="checkbox"/> Cicatriz mastectomía <input type="checkbox"/> Otra.....	
Posición: Submamaria <input type="checkbox"/> Subpectoral <input type="checkbox"/> Subcutánea (incluye bajo colgajos) <input type="checkbox"/>	
Cubierta: Lisa <input type="checkbox"/> Texturada <input type="checkbox"/> Otra.....	
Relleno: Suero salino <input type="checkbox"/> Gel de silicona <input type="checkbox"/> Gel cohesivo <input type="checkbox"/> Otro.....	
Forma: Redonda <input type="checkbox"/> Anatómica <input type="checkbox"/>	
En caso de haber portado otros implantes anteriormente:	
Empresa fabricante:	
Causa de Implantación:.....	Fecha:
Causa de Explantación:	Fecha:
Otra información:	

Indicación de la implantación:		
Aumento estético	<input type="checkbox"/>	
Reconstrucción tras enfermedad benigna	<input type="checkbox"/>	
Reconstrucción tras enfermedad maligna	<input type="checkbox"/>	
Malformación congénita	<input type="checkbox"/>	
Otra (especificar):		
Clínica de presentación		
	Implante derecho	Implante izquierdo
Seroma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Masa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ulceración	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Contractura capsular	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Trastorno cutáneo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Adenopatías	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Metástasis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Otras (especificar):		
Fecha de comienzo de los síntomas (si los hubiese) que dieron lugar a la explantación:		
Pruebas diagnósticas		
ECO	<input type="checkbox"/>	
Punción líquido	<input type="checkbox"/>	
RMN	<input type="checkbox"/>	
PET/TAC	<input type="checkbox"/>	
Punción médula ósea	<input type="checkbox"/>	
Estudio hematológico	<input type="checkbox"/>	
Biopsias (especificar tipo y resultado)	<input type="checkbox"/>	
Otros hallazgos (especificar):	<input type="checkbox"/>	
Maniobras terapéuticas (especificar resultado)		
Explantación unilateral <input type="checkbox"/> / bilateral <input type="checkbox"/>		
Capsulectomía mama afecta completa <input type="checkbox"/> / incompleta <input type="checkbox"/>		
Capsulectomía mama sana completa <input type="checkbox"/> / incompleta <input type="checkbox"/>		
Extirpación masas/ lesiones extracapsulares	<input type="checkbox"/>	
Extirpación adenopatías	<input type="checkbox"/>	
Extirpación de otras lesiones	<input type="checkbox"/>	
Recambio a otros implantes	<input type="checkbox"/>	
Quimioterapia	<input type="checkbox"/>	
Radioterapia	<input type="checkbox"/>	
Otras	<input type="checkbox"/>	

Evolución del paciente (especificar)
Fallecimiento <input type="checkbox"/>
Remisión tras tratamiento <input type="checkbox"/>
En tratamiento <input type="checkbox"/>
Enfermedad limitada capsular <input type="checkbox"/>
Otros (especificar) <input type="checkbox"/>
Reimplante de prótesis: Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
<u>Comentarios adicionales</u>

La tramitación de los datos recopilados de los formularios del Anexo II se hará de acuerdo con lo establecido en el Reglamento 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos.