

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

Fecha de publicación: Versión 1- 06 de febrero de 2019

Versión 2. 07 de junio de 2024

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.

## Índice

Ámbito de aplicación .....	2
Objetivos .....	2
Introducción.....	2
1. Linfoma anaplásico de células grandes (LACG).....	2
2. Etapas a seguir en caso de sospecha de LACG asociado a implantes mamarios.....	4
3.- Comunicación de casos confirmados de LACG asociados a implantes mamarios a la AEMPS .....	6
Anexo I: Diagrama de las etapas a seguir en caso de sospecha de LACG asociado a implantes mamarios.....	8
Anexo II. Formulario información adicional caso BIA-ALCL .....	9

## 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. En la mayoría de los casos se trata de una enfermedad de comportamiento indolente y buen pronóstico<sup>1</sup>.

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.

En cuanto a la etiopatogenia, se siguen discutiendo múltiples mecanismos potenciales. Tras las últimas revisiones, se han propuesto varias teorías, incluida la respuesta inmune a los implantes mamarios, la infección bacteriana subclínica y la predisposición genética<sup>2,3</sup>. A día de hoy se sospecha principalmente que la inflamación crónica y la estimulación inmune a largo plazo causada por los implantes mamarios pueden causar dicha enfermedad.<sup>4,5</sup>

---

<sup>1</sup> Quesada et al. 2019. *Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma: a review*. Modern Pathology Volume 32, Issue 2, February 2019, Pages 166-188.

<sup>2</sup> Marra et al. 2020. *Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma: A comprehensive review*. Cancer Treat Rev. Mar; 84:101963.

<sup>3</sup> Zhang et al. 2022. *Anaplastic Large Cell Lymphoma: Molecular Pathogenesis and Treatment*. Cancers, 14, 1650.

<sup>4</sup> European Commission Scientific Committee on Health, Environmental and Emerging Risks (SCHEER). *Final Opinion on the safety of breast implants in relation to anaplastic large cell lymphoma*. Accessed February 02, 2023

<sup>5</sup> Fritschen et al. 2023. *Breast Implant-Associated Tumors*. Geburtshilfe und Frauenheilkunde (GebFra). 83: 686–693.

## 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 **ecografía 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 lesión** 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 (BAG<sup>2</sup> o PAAF<sup>3</sup>) 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.

---

<sup>2</sup> Biopsia Aguja gruesa (BAG)

<sup>3</sup> 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 capsulectomía 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 capsulectomía 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 quimioterápico 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 reglamentación<sup>4</sup> 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. La notificación de incidentes se realiza a través del portal NotificaPS (<https://notificaps.aemps.es/enviotelematico/notificaps/notifica/inicio.do>). Los pacientes también pueden notificar incidentes a través de dicho portal.

Además, si se ha obtenido un primer diagnóstico positivo de LACG en mujeres portadoras de implantes mamarios, desde el portal NotificaPS, deberán adjuntar el **“Formulario de información adicional caso BIA-ALCL”** (Anexo II) dentro de la pestaña “Documentación”.

La comunicación deberá hacerse tan pronto como sea posible.

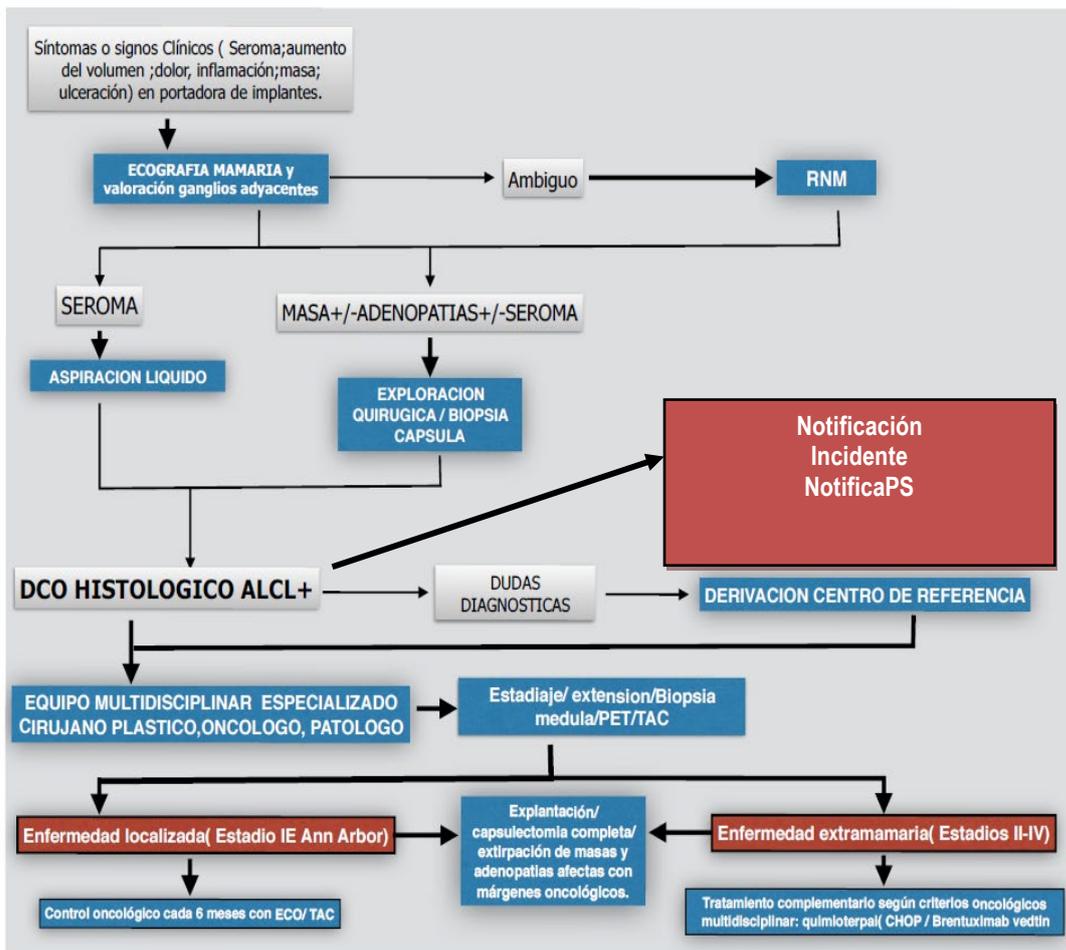
En caso de duda sobre la notificación puede dirigirse al Área de Vigilancia de Productos Sanitarios de la AEMPS a través del correo electrónico [psvigilancia@aemps.es](mailto:psvigilancia@aemps.es)

---

<sup>4</sup> Real Decreto 192/2023, de 21 de marzo, 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.



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





Empresa fabricante: .....		
Causa de Implantación:.....		Fecha:
Causa de Explantación: .....		Fecha:
Otra información:		
<b>Indicación de la implantación:</b>		
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):		
<b>Clínica de presentación</b>		
	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:		
<b>Pruebas diagnósticas</b>		
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"/>	
<b>Maniobras terapéuticas (especificar resultado)</b>		
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"/>
<b>Evolución del paciente (especificar)</b>	
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"/>
<b>Reimplante de prótesis: Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></b>	
<b><u>Comentarios adicionales</u></b>	

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.