

# Linfoma anaplásico de células grandes asociado a implantes mamarios

## Anaplastic large cell lymphoma associated with breast implants

Silvina Anahí Martino<sup>1</sup>, Hugo Loustau<sup>2</sup>, Horacio Mayer<sup>3</sup>

REVISTA ARGENTINA DE CIRUGÍA PLÁSTICA | JULIO - SEPTIEMBRE 2017 | VOLUMEN 23 | NÚMERO 3 | PÁGINAS 103-112

### INTRODUCCIÓN

El linfoma anaplásico de células grandes asociado a implante mamario (LACG-RIM o BIA-ALCL del inglés, *breast implant associated - anaplastic large cell lymphoma*) es una rara entidad descrita por primera vez en 1977. Hasta la actualidad, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos o FDA (del inglés, *Food and Drug Administration*) ha recibido 359 reportes de casos. Toda la información hasta la fecha sugiere que las mujeres con implantes mamarios tienen un riesgo bajo pero mayor de desarrollar LACG en comparación con las mujeres que no los tienen<sup>1,2</sup>.

Existen datos sólidos que relacionan la inflamación crónica y la presencia de bacterias/biofilm con el desarrollo del LACG-RIM<sup>1,2</sup>.

El presente trabajo se plantea como objetivo realizar una revisión bibliográfica acerca del LACG-RIM, particularmente su epidemiología, clasificación y estadificación, fisiopatología, recomendaciones sobre tratamiento e inclusión en el consentimiento informado.

### ANTECEDENTES

El linfoma anaplásico de células grandes (LACG) es un tumor linfático sólido constituido por linfocitos T y es una de las 61 variedades de linfoma no Hodgkin (LNH). Se clasifica en LACG sistémico, generalmente ALK (*anaplastic linfoma kinase*) positivo y LACG cu-

táneo puro. La supervivencia a los 5 años es del 49% en el primer caso y de 76 a 96% en el segundo<sup>3</sup>.

Recientemente, se observó una asociación entre los implantes mamarios y el LACG, un subtipo de linfoma de células T CD4+<sup>3</sup>.

El LACG-RIM se parece más en su evolución al cutáneo puro. La inmunohistoquímica muestra el receptor de membrana CD30 positivo pero el ALK es generalmente negativo. La acumulación de casos en contacto con implantes y ciertos rasgos puros de inmunohistoquímica hacen del LACG-RIM una entidad distinta<sup>4,6</sup>.

En comparación con el LACG sistémico clásico, el LACG-RIM se comporta de una manera más indolente<sup>4,6</sup>. Fue descrito por primera vez en 1977 por Keech y Creech en relación a un implante salino de superficie rugosa<sup>3</sup>.

En el año 2011, la FDA identificó una posible asociación entre los implantes mamarios y el desarrollo de LACG, un tipo raro de linfoma no Hodgkin, coincidiendo con la denominación de la Organización Mundial de la Salud (OMS). En ese momento, la FDA conocía pocos casos de esta enfermedad, y no era posible determinar qué factores aumentaban el riesgo<sup>7</sup>.

La OMS ha reconocido oficialmente al LACG-RIM como un subconjunto de LACG. Su agencia intergubernamental, la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer, designó al LACG-RIM en 2014 como una prioridad de la investigación para determinar la causa de la etiología y el mecanismo de la patología<sup>8</sup>.

En 2015, el Instituto Nacional del Cáncer de EEUU publicó recomendaciones quirúrgicas específicas para el tratamiento del LACG-RIM<sup>9</sup>.

En el año 2016, la OMS lo incluye en la clasificación de tumores linfoides (**Tabla 1**)<sup>10</sup>.

### EPIDEMIOLOGÍA

El número exacto de casos es difícil de determinar debido a las limitaciones significativas en los informes

1. Miembro adherente SACPER. Becario de tercer año de la Carrera de Médico Especialista en Cirugía Plástica de la Universidad de Buenos Aires. Sede académica: Hospital Italiano de Buenos Aires.
2. Jefe de Servicio.
3. Subjefe de Servicio.

✉ **Correspondencia:** revista@sacper.org.ar

Los autores no declaran conflictos de intereses

Recibido: 15/11/2017 | Aceptado: 07/12/2017

TABLA 1. Clasificación de tumores linfoides. OMS. Año 2016<sup>(10)</sup>.

Mature B-cell neoplasms
Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma
Monoclonal B-cell lymphocytosis*
B-cell prolymphocytic leukemia
Splenic marginal zone lymphoma
Hairy cell leukemia
Splenic B-cell lymphoma/leukemia, unclassifiable
Splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma
Hairy cell leukemia-variant
Lymphoplasmacytic lymphoma
Waldenström macroglobulinemia
Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS), IgM*
μ heavy-chain disease
γ heavy-chain disease
α heavy-chain disease
Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS), IgG/A*
Plasma cell myeloma
Solitary plasmacytoma of bone
Extraosseous plasmacytoma
Monoclonal immunoglobulin deposition diseases*
Extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma)
Nodal marginal zone lymphoma
Pediatric nodal marginal zone lymphoma
Follicular lymphoma
In situ follicular neoplasia*
Duodenal-type follicular lymphoma*
Pediatric-type follicular lymphoma*
Large B-cell lymphoma with IRF4 rearrangement*
Primary cutaneous follicle center lymphoma
Mantle cell lymphoma
In situ mantle cell neoplasia*
Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), NOS
Germinal center B-cell type*
Activated B-cell type*
T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma
Primary DLBCL of the central nervous system (CNS)
Primary cutaneous DLBCL, leg type
EBV+ DLBCL, NOS*
EBV+ mucocutaneous ulcer*
DLBCL associated with chronic inflammation
Lymphomatoid granulomatosis
Primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma
Intravascular large B-cell lymphoma
ALK+ large B-cell lymphoma
Plasmablastic lymphoma
Primary effusion lymphoma
HHV8+ DLBCL, NOS*
Burkitt lymphoma
Burkitt-like lymphoma with 11q aberration*
High-grade B-cell lymphoma, with MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangements*
High-grade B-cell lymphoma, NOS*
B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between DLBCL and classical Hodgkin lymphoma

Mature T and NK neoplasms
T-cell prolymphocytic leukemia
T-cell large granular lymphocytic leukemia
Chronic lymphoproliferative disorder of NK cells
Aggressive NK-cell leukemia
Systemic EBV+ T-cell lymphoma of childhood*
Hydroa vacciniforme-like lymphoproliferative disorder*
Adult T-cell leukemia/lymphoma
Extranodal NK-/T-cell lymphoma, nasal type
Enteropathy-associated T-cell lymphoma
Monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma*
Indolent T-cell lymphoproliferative disorder of the GI tract*
Hepatosplenic T-cell lymphoma
Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma
Mycosis fungoides
Sézary syndrome
Primary cutaneous CD30+ T-cell lymphoproliferative disorders
Lymphomatoid papulosis
Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma
Primary cutaneous γδ T-cell lymphoma
Primary cutaneous CD8+ aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma
Primary cutaneous acral CD8+ T-cell lymphoma*
Primary cutaneous CD4+ small/medium T-cell lymphoproliferative disorder*
Peripheral T-cell lymphoma, NOS
Angioimmunoblastic T-cell lymphoma
Follicular T-cell lymphoma*
Nodal peripheral T-cell lymphoma with TFH phenotype*
Anaplastic large-cell lymphoma, ALK+
Anaplastic large-cell lymphoma, ALK-
Breast implant-associated anaplastic large-cell lymphoma*
<b>Hodgkin lymphoma</b>
Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma
Classical Hodgkin lymphoma
Nodular sclerosis classical Hodgkin lymphoma
Lymphocyte-rich classical Hodgkin lymphoma
Mixed cellularity classical Hodgkin lymphoma
Lymphocyte-depleted classical Hodgkin lymphoma
<b>Posttransplant lymphoproliferative disorders (PTLD)</b>
Plasmacytic hyperplasia PTLD
Infectious mononucleosis PTLD
Florid follicular hyperplasia PTLD*
Polymorphic PTLD
Monomorphic PTLD (B- and T-/NK-cell types)
Classical Hodgkin lymphoma PTLD
<b>Histiocytic and dendritic cell neoplasms</b>
Histiocytic sarcoma
Langerhans cell histiocytosis
Langerhans cell sarcoma
Indeterminate dendritic cell tumor
Interdigitating dendritic cell sarcoma
Follicular dendritic cell sarcoma
Fibroblastic reticular cell tumor
Disseminated juvenile xanthogranuloma
Erdheim-Chester disease*

*Provisional entities are listed in italics.*

*\*Changes from the 2008 classification*

mundiales y la falta de datos globales de ventas de implantes<sup>11,12</sup>.

Al 1° de febrero de 2017, la FDA ha recibido un total de 359 informes de LACG-RIM (Tabla 2), que incluye 28 (7%) informes de implantes lisos y 203 como implantes texturizados; en el restante 36% de los casos, no se reportó este dato. Esto es similar a la actualización del año

2016 de 258 pacientes que incluyó 11 (4%) informes de implantes lisos. Sin embargo, ninguno de estos informes tiene una historia clínica detallada de implantes y, por lo tanto, aún no son confiables. Hasta la fecha, no se ha informado ningún caso de implante liso (exclusivamente) asociado a LACG-RIM en ninguna serie con un historial clínico detallado. Dentro del registro PROFILE,

TABLA 2. Resume los datos publicados por la FDA (1/2/2017).

		N	%
Edad (años)	Mediana	53	20
	Rango	25-91	
	No especifica	72	
Tiempo del implante al diagnóstico de lacg	Mediana	7	43
	Rango	0-40	
	No especifica	153	
Superficie del implante	Texturizados	203	57
	Lisos	28	8
	No especifica	128	36
Tipo de contenido del implante	Silicona	186	52
	Salinos	126	35
	No especifica	47	13
Razon del implante	Reconstruccion	48	13
	Estetica	81	23
	No especifica/otros	230	64
Presentación	Seroma	158	44
	Contractura capsular	21	6
	Masa peri-implante	21	6
	Otros	46	13
	No especifica	144	40
Kinasa de linfoma anaplásico (alk)	Positivo	0	-
	Negativo	119	33
	No especifica	240	67
Cd 30 status	Positivo	120	33
	Negativo	0	-
	No especifica	239	67

hay un solo caso de un expansor de tejido texturizado seguido de un implante liso que desarrolla LACG-RIM. La FDA confirmó que LACG-RIM es predominantemente un problema de textura<sup>13</sup>.

Tanto pacientes como médicos y fabricantes pueden informar ante la FDA. Es importante tener en cuenta que estos registros no son casos individuales ya que hay informes duplicados y casos no confirmados sospechosos de LACG-RIM dentro de los reportes. La FDA describe estos reportes en su base de datos MAUDE como “no confirmados, inexactos y sesgados” y, por lo tanto, estos datos no deben tomarse como el número definitivo de casos<sup>13</sup>.

Además, 312 de los 359 informes incluyeron información sobre los tipos de relleno de implantes. De estos, 186 informaron implantes llenos de gel de silicona y 126 informaron implantes llenos de solución salina<sup>13</sup>. La FDA informa 9 muertes reportadas. Estos son parte de las 12 muertes conocidas en todo el mundo de LACG-RIM. Dos pacientes murieron a causa de trasplantes de células madre, uno murió por el desarrollo de un segundo linfoma no relacionado, y 9 pacientes murieron a causa de la extensión directa del cáncer a la pared torácica e insuficiencia respiratoria. De las muertes, ninguna de ellas recibió escisión quirúrgica completa en ningún momento de su historia clínica, ninguna recibió terapia dirigida, y la mayoría se retrasaron significativamente en el diagnóstico o en la instauración de algún tratamiento (1-2 años desde el inicio de los síntomas)<sup>13,14</sup>.

De acuerdo con la FDA, de los 359 reportes de casos recibidos, en 129 se informó el motivo por el cual se habían implantado las prótesis: en 81 casos por razones estéticas y en 48 pacientes por reconstrucción posmastectomía<sup>13,14</sup>.

Loch-Wilkinson et al., en un estudio de Australia y Nueva Zelanda, observan que en 38 (69,1%) pacientes la indicación del implante se realizó por razones estéticas y en las 17 (30,9%) restantes por reconstrucción posmastectomía.

Ciertas ubicaciones geográficas han demostrado riesgos variables. Por ejemplo, una actualización de diciembre de 2016 de la Administración de Productos Terapéuticos de Australia y Nueva Zelanda informó un riesgo de 1:1000 a 1:10,000 para los implantes texturizados. Por el contrario, no hay pacientes de origen asiático con LACG-RIM reportados dentro del sudeste asiático ni en los EE.UU. Estas discrepancias pueden representar informes variables o pueden representar una predisposición geográfica y genética que se está investigando.

Los pacientes y las características de los casos se resumen en la **Tabla 2**.

En un trabajo australiano y neocelandés, se realizó el estudio de las superficies de los implantes texturizados de acuerdo con el procesamiento de los mismos. Se encontró que las superficies de poliuretano presentaban 10 veces más riesgo de desarrollar un LACG y que las que son procesadas con pérdida salina tenían 14 veces más riesgo que las que se someten a un procesamiento de la superficie tipo impresión<sup>14</sup>.

En un estudio de revisión internacional donde se identificaron 258 casos, se observó que el 50% correspondía a implantes de superficie texturizada, el 4,2% a implantes de superficie lisa, el 44,6% a superficie desconocida y un 1,2% a pacientes que tenían ambos tipos de implantes colocados<sup>15</sup>.

En 2011 se decía que entre diez millones de mujeres implantadas había 30 casos confirmados o 3 pacientes por millón de implantadas. Hoy la incidencia está en el orden del 1.1 por cien mil (datos MAUDE de FDA y base de datos Profile de Plastic Surgery Foundation, Sociedad Americana de Cirujanos Plásticos o ASPS del inglés, *American Society of Plastic Surgeon*)<sup>16</sup>.

El registro PROFILE es una colaboración conjunta entre la FDA y ASPS para rastrear prospectivamente pacientes con LACG-RIM.

En Australia y Nueva Zelanda, desde 2007 a 2016, se reportaron 55 casos y se registraron 4 muertes por la enfermedad<sup>14</sup>.

En Inglaterra se diagnosticaron hasta la fecha 23 casos<sup>17</sup>.

En un estudio de los Países Bajos, de Jong et al. encuentran un riesgo 18 veces mayor de padecer la enfermedad en las pacientes con implantes protésicos y estiman el riesgo en 0,1 a 0,3 cada 100.000 mujeres con implantes mamarios por año<sup>18,19</sup>.

Se estima que hay 10 millones de mujeres en todo el mundo con implantes mamarios, y cada año se colocan cerca de 400,000 implantes con fines cosméticos y reconstructivos dentro de los Estados Unidos<sup>20</sup>.

TABLA 3. Clasificación de Ann Arbor modificada en Lugano<sup>27</sup>

Estadio	Implicancias	Estado extranodal (e)
I (limitado)	1 nódulo / un grupo de nódulos adyacentes	Única lesión extranodal fuera del nódulo involucrado
II	2 o más grupos nodales del mismo lado del diafragma	Estadio I/II por extensión nodal con compromiso extranodal limitado
II voluminoso	II con lesión voluminosa	No aplica
III (avanzado)	Lesiones nodales en ambos lados del diafragma/nódulos ipsilaterales con compromiso del bazo	No aplica

## CLASIFICACIÓN

El LACG es una familia de enfermedades desde el LACG sistémico muy agresivo hasta el trastorno linfoproliferativo indolente LACG cutáneo primario. Por primera vez en 2016, la OMS añadió al LACG-RIM como un linfoma reconocido provisionalmente a la familia de LACG existente. Es importante diferenciar LACG-RIM del linfoma primario de la mama que es predominantemente un linfoma de células B (65-90%) con una incidencia de aproximadamente 1:4 millones<sup>21</sup>.

Todos los casos descritos son ALK negativos y expresan la proteína de superficie celular CD30<sup>22-24</sup>.

El LACG-RIM se divide en dos variedades patológicas: el seroma-*type*, que se presenta clínicamente como un seroma periprotésico tardío, con linfocitos CD30+ neoplásicos; y el tipo de masa-*type*, menos común, con un tumor pericapsular infiltrante clínicamente más agresivo<sup>4,6,10-13</sup>.

La forma de presentación es en la mayoría de los casos como seroma periprotésico tardío (luego de un año de colocación del implante). Este signo como única manifestación de la enfermedad se registra entre en el 59,8% y el 76% de los casos<sup>26</sup>.

El tiempo medio desde la colocación del implante al desarrollo de la enfermedad es de 7 a 10 años, encontrándose reportes que informan un tiempo medio que va de 1 a 40 años posteriores<sup>15,17</sup>.

## ESTADIFICACIÓN

La estadificación se realiza según los dos sistemas vigentes: Lugano, Ann Arbor modificado (**Tabla 3**)<sup>27</sup> o el TNM propuesto por el MD Anderson y refrendado por la NCCN (**Tabla 4**)<sup>28</sup>.

Se consideran pacientes con enfermedad localizada a aquellas con estadio IE de Lugano o IA a IIA del TNM y pacientes con enfermedad extendida a las que presentan estadio IIE de Lugano y TNM IIB hasta IV<sup>(28)</sup>.

La mayoría de los pacientes se presentan en estadios tempranos. En el trabajo de Miranda y cols., en el que estudiaron 60 casos, el 83% se presentó como estadio I, el 10% como estadio II y el 7% como estadio IV<sup>12</sup>.

Otro estudio encuentra porcentajes similares, con 87,3% de pacientes en estadio I, 9,1% en estadio IIA y 3,6% en estadio III<sup>(14)</sup>.

## FISIOPATOLOGÍA

Si bien la fisiopatología aún no es clara, algunos reportes validan distintas hipótesis. Kadin y cols. sugieren que la inflamación crónica que provocan los implantes activaría linfocitos Th1 y Th17 que llevarían a una activación de los oncogenes JunB y satb1, los que generarían el LACG<sup>25</sup>.

Hu et al. proponen que la infección bacteriana crónica del biofilm que rodea los implantes protésicos provoca activación linfocitaria, hiperplasia y potencial transformación hacia un LACG. Incluso encuentran una bacteria, la *Ralstonia* spp, con mayor frecuencia en las cápsulas de las pacientes diagnosticadas con LACG<sup>2</sup>.

En el estudio de Loch-Wilkinson, 32 pacientes (58,2%) no mostraron evidencias de LACG en el estudio histopatológico de la cápsula, indicando que la enfermedad se encontraba confinada al seroma periprotésico<sup>14</sup>.

## RELACIÓN ENTRE BIOFILM Y LACG

Está demostrado que la contaminación de los implantes mamarios con biofilm bacteriano da como resultado el desarrollo de contractura capsular, distorsión visible y dolor, requiriendo una cirugía de revisión<sup>2,29,30</sup>.

Los implantes mamarios se colocan en un bolsillo potencialmente contaminado y las bacterias, presentes en los conductos mamarios y el parénquima glandular<sup>33,34</sup>, pueden unirse a la superficie de los implantes mamarios independientemente de su tipo. Siendo las superficies texturizadas las que soportan una mayor carga bacteriana<sup>2,35,36</sup>, existiendo una relación lineal entre la cantidad de bacterias y la hiperplasia linfocítica<sup>1</sup>.

Al formar esta biopelícula (biofilm), compuesto por glicoproteínas y bacterias, estas últimas se hacen resistentes a los antibióticos<sup>37</sup>.

Al superar las defensas locales del huésped, el biofilm continuará proliferando y producirá inflamación local y fibrosis, provocando una contractura capsular<sup>38</sup>. El grado de contractura capsular de Baker está directamente relacionado con el aumento del número de bacterias y existe un umbral de biofilm bacteriano por encima del cual las respuestas del huésped conducen a contractura capsular, debido a una respuesta inflamatoria que conduce a la fibrosis<sup>1</sup>.

Sin embargo, la hipótesis infecciosa no significa que el implante texturizado se asocie necesariamente con mayores tasas de contractura, siendo determinante el um-

TABLA 4. Clasificación TNM propuesta por el MD Anderson y adaptada por la NCCN<sup>28</sup>.

Estadificación				
Tamaño tumor	T1	T2	T3	T4
T	Confinado al seroma	Invasión capsular temprana	Masa agregada confinada a la cápsula	Tumor localmente invasivo confinado a la cápsula
Nódulos linfáticos	No	N1	N2	
N	Nódulos linfáticos no involucrados	1 ganglio linfático regional	Múltiples ganglios linfáticos	
Metástasis	M0	M1		
	Sin lesiones a distancia	Otros órganos/sitios distantes		
Estadios				
Estadio Ia: T1N0M0	Estadio IIa: T4N0M0	Estadio III: cualquier T N2 M0		
Estadio Ib: T2N0M0	Estadio IIb: T1-3N1M0	Estadio IV: cualquier N M1		
Estadio Ic: T3N0M0				

bral de infección por encima del cual se inicia la inflamación local.

Hu y colaboradores se propusieron identificar si la biopelícula bacteriana está presente en el LACG-RIM y, de ser así, comparar el microbioma bacteriano con muestras de cápsulas no tumorales de implantes mamarios con contractura<sup>2</sup>.

Se analizó un total de 26 muestras de implantes asociados a LACG y se compararon con 62 muestras de capsulas no tumorales. La mediana de edad fue de 52.7 años y la mediana de duración de tiempo entre la inserción del implante y el diagnóstico de LACG-RIM fue de 8.8 años.

Tanto las muestras de LACG-RIM como las de la cápsula no tumoral produjeron un número medio elevado de bacterias. El análisis del microbioma en muestras de LACG-RIM mostró una proporción significativamente mayor de *Ralstonia* spp. en comparación con muestras de cápsulas no tumorales. Por el contrario, significativamente más *Staphylococcus* spp. se encontraron asociados con muestras de cápsulas no tumorales en comparación con muestras de LACG-RIM. La biopelícula bacteriana se visualizó tanto en microscopía electrónica de barrido como en hibridación fluorescente *in situ*.

*Ralstonia* spp. son bacilos gramnegativos no fermentadores que se encuentran en el suelo y el agua<sup>39</sup>. Ha sido reportada en infecciones nosocomiales resultantes de la contaminación de soluciones médicas (agua para inyecciones, solución acuosa de clorhexidina) y están siendo cada vez más reconocidos como un patógeno causante de infecciones graves de tejidos blandos e implantes<sup>40,41</sup>.

Presenta resistencia intrínseca a los aminoglucosidos y puede no tener adecuada cobertura en la profilaxis antibiótica para gérmenes comunes<sup>39,40</sup>.

Por lo expuesto previamente, se asume que la infección crónica con biofilm de los implantes mamarios y el infiltrado linfocítico predominante de células T podría adquirir una importancia particular en la etiopatogenia de los seromas tardíos y el LACG-RIM. Obviamente, este será un proceso de varios pasos con un impacto fundamental de genotipos de pacientes y factores inmunomediados que contribuyen al desarrollo de esta patología<sup>2,42</sup>.

## DOBLE CÁPSULA

Algunos autores informan sobre la formación de doble cápsula alrededor de implantes texturizados<sup>43</sup>.

La doble cápsula podría definirse como dos capas capsulares distintas alrededor de un implante mamario con un espacio intercapsular: la capa interna se adhiere a la envoltura del implante y la externa al tejido mamario. Entre las dos capas capsulares se puede describir la presencia de un fluido tipo seroma. Las cápsulas dobles pueden ser parciales o completas. Cuando están completas, las cápsulas dobles podrían vincularse a la rotación del implante debido a la interfaz entre las capas interna y externa. En estos casos, el crecimiento del tejido en la superficie texturizada no evita la rotación, los implantes texturizados actúan como lisos, debido al espacio intercapsular, donde se ha descrito la metaplasia sinovial<sup>44</sup>.

La etiopatogénesis de doble cápsula es controversial y se postulan cuatro hipótesis.

La primera teoría se basa en el movimiento del implante dentro del bolsillo espacioso, donde la adherencia del implante con los tejidos circundantes está excluida.

La segunda hipótesis propone una etiología mecánica: el desprendimiento del implante de la cápsula estaría determinado por tensiones de cizallamiento aplicadas al complejo implante-cápsula, lo que llevaría a la creación de una nueva capa interna de cápsula sobre el implante, a partir de la siembra de células procedentes del fluido similar al seroma acumulado entre el implante y la cápsula original<sup>43</sup>.

La tercera hipótesis se basa en la formación de seroma alrededor del implante (de origen infeccioso, alérgico o hemorrágico), que posteriormente conduce al desarrollo de una nueva cápsula interna<sup>45</sup>.

La cuarta hipótesis también propone una etiología mecánica con fuerzas de cizallamiento que provocan la separación del complejo de la cápsula del implante del tejido mamario circundante, con una nueva capa capsular que se desarrolla fuera de la cápsula original<sup>46,47</sup>.

Un estudio reciente de Giot y sus colegas observó que la carga bacteriana y la presencia de biopelícula dentro del espacio intercapsular era menor o ausente, mientras que las bacterias siempre podían verse en la interfaz de



la prótesis, por lo que los dos espacios no comparten el mismo fluido inicial, como sería necesariamente en el caso de las primeras tres hipótesis<sup>48</sup>.

Además, los hallazgos histológicos informados en los mismos estudios confirmaron una apariencia estratificada de la cápsula interna y delaminación en los cuadrantes externos de la mama, respaldando la cuarta hipótesis.

## SEROMA TARDÍO

El término “seroma” es genérico y describe colecciones de líquido seroso que se desarrollan en espacios disecados después de la cirugía. El líquido podría definirse como seroso si al examen aparece acelular con menos de 2.0 g/dL de proteínas; como un exudado si contiene células y proteínas (> 2.0 g/dL) o como un hematoma, si contiene predominantemente glóbulos rojos. Además, como un derrame inflamatorio si las células son predominantemente glóbulos blancos y un derrame neoplásico si contiene células cancerosas.

El seroma tardío se define como una acumulación de líquido periprotésico que ocurre luego del primer año de la mastoplastia.

Bengston y colegas presentaron una revisión de la literatura y una recomendación del panel de consenso sobre los seromas periprotésicos tardíos en pacientes con cirugía mamaria<sup>(49)</sup>.

La epidemiología exacta de los seromas periprotésicos tardíos en pacientes con implantes mamarios no es definida. Se informa como reporte de incidencias que varían de 0.88 a 1.84%<sup>45,50</sup>.

La causa y la fisiopatología de las colecciones periprotésicas tardías podrían vincularse con la teoría infecciosa o derivarse de fuerzas mecánicas de cizallamiento o superficies deslizantes generadas por micromovimientos entre el implante y el tejido circundante, como en la formación de doble cápsula<sup>51</sup>.

El seroma tardío no representa un precursor directo de LACG-RIM, pero todos los seromas tardíos deben investigarse exhaustivamente con citología mediante aspiración con aguja fina, citometría de flujo e inmunohistoquímica (IHQ) de efusión.

Dos tercios de los pacientes con LACG-RIM se presentan como un derrame maligno asociado con la cápsula fibrosa que rodea al implante, lo cual ocurre en promedio de 8 a 10 años después de la implantación.

Por lo tanto, cualquier seroma que ocurra luego del año de la implantación y que no pueda explicarse fácilmente por infección o trauma debe considerarse sospechoso de enfermedad. Un tercio de los pacientes presentan una masa que puede indicar un curso clínico más agresivo<sup>22</sup>.

## SEGUIMIENTO

Las recomendaciones de la FDA para los implantes de siliconas señalan que la primera resonancia magnéti-

ca debe realizarse tres años después de la cirugía y cada dos años a partir de entonces.

La mayoría de los casos de LACG-RIM se diagnostican durante la cirugía de revisión de implantes realizada para un seroma persistente de inicio tardío y pueden asociarse con síntomas de dolor, tumoraciones, edema o asimetría mamaria.

Ante la presencia de un seroma tardío en una paciente con prótesis mamaria posterior al año de su colocación, debería solicitarse ecografía mamaria y/o RMN, evacuación del mismo con punción con aguja fina bajo guía ecográfica y estudio citológico utilizando técnicas de inmunohistoquímica (IHQ) para confirmar la presencia de la proteína de membrana CD30. Una vez confirmado el diagnóstico, siguiendo las guías de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN)<sup>(28)</sup> se debe realizar examen físico –incluyendo examen exhaustivo de la piel y solicitar laboratorio completo y Tomografía por Emisión de Positrones (PET, del inglés Positron Emission Tomography).

El examen ecográfico puede ayudar a definir la extensión de un derrame e identificar las asociación de masas capsulares asociadas. El examen clínico debe incluir la evaluación de los ganglios linfáticos regionales. Los derrames de LACG-RIM son típicamente más viscosos que un seroma benigno debido al mayor contenido de proteína y celularidad. La cápsula circundante puede estar engrosada y fibrosa o ser completamente normal en apariencia.

Si hay una masa presente, puede protruir hacia el implante creando una distorsión y efecto de masa en las imágenes; o puede sobresalir hacia el interior del tejido blando<sup>4</sup>.

Adrada y col., en 2014, presentaron 44 casos de LACG y estudiaron las imágenes; observaron una sensibilidad para detección de seromaperiprotésico del 84% con ecografía, del 55% con Tomografía Computada (TC) del 82% con Resonancia Magnética Nuclear (RMN) y del 38% con PET. Las imágenes ecográficas que encontraron asociadas fueron, en primer término, seroma y en menor medida, masas, ruptura del implante y engrosamiento e irregularidades en la cápsula periprotésica. En cuanto a las imágenes de RMN, las más frecuentemente asociadas fueron: en primer lugar, seroma; y en segundo término, masas, realce o engrosamiento de la cápsula y ruptura protésica<sup>29</sup>.

El seguimiento de las pacientes con antecedentes de LACG se realiza con controles clínicos cada 3 a 6 meses por dos años y TC o PET cada 6 meses por 2 años<sup>28</sup>.

## TRATAMIENTO

Los pacientes con biopsia que informa LACG-RIM deben ser remitidos a un oncólogo especialista en linfoma, idealmente, antes de cualquier intervención quirúrgica para permitir una evaluación oncológica adecuada.

El 93% de los pacientes están libres de enfermedad a los 3 años de seguimiento, lo que es un excelente pronóstico cuando se los trata adecuadamente. La NCCN define el tratamiento óptimo como la capsulectomía total y la eliminación de implantes para la mayoría de los pacientes con enfermedad confinada a la cápsula (35% de los casos) o una masa resecable (40% de los casos) con márgenes negativos.

Queda a criterio del cirujano actuante la remoción del implante no afectado<sup>29</sup>, ya que en un 4,6% de los casos puede estar también comprometida la mama contralateral<sup>26</sup>.

Debido a que una cápsula de implante puede drenar a múltiples ganglios linfáticos regionales, no parece tener un rol la biopsia del ganglio centinela en el tratamiento del LACG-RIM. Se deben realizar biopsias excisionales de cualquier ganglio linfático sospechoso.

Si hay invasión a través de la cápsula, existe riesgo de afectación de los ganglios linfáticos y diseminación sistémica; lo cual justifica la quimioterapia sistémica. Los factores que conducen a la progresión no han sido identificados.

La enfermedad avanzada con metástasis en los ganglios linfáticos (14% de los pacientes) o metástasis en los órganos (1% de los pacientes) puede requerir un tratamiento adicional con quimioterapia utilizando el protocolo basado en antraciclina CHOP (CHOP: ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona), o, como alternativa, el brentuximabvedotin (anticuerpo monoclonal anti CD30 asociado a un inhibidor de microtúbulos).

La radioterapia solo está reservada para enfermedades locales irresecables, como en la pared torácica y el mediastino<sup>27,29,54</sup>.

## CONSENTIMIENTO INFORMADO

La FDA confirma que los implantes mamarios tienen una razonable seguridad y eficacia, y la comunicación de seguridad surgió de un esfuerzo por proporcionar a los pacientes y profesionales médicos la información más precisa sobre el riesgo de los dispositivos<sup>53</sup>.

En respuesta a la comunicación de seguridad, la Sociedad Estadounidense de Cirujanos Plásticos desarrolló una colaboración con la FDA para crear el Registro de Pacientes y Resultados para Implantes Mamarios y el Registro de etiología y epidemiología de LACG, un registro prospectivo para recopilar información del paciente y caracterizar mejor el ALCL asociado a implantes mamarios. La FDA ha pedido a todos los profesionales médicos informen los casos confirmados.

Para ayudar a los miembros con la educación del paciente, la Sociedad Estadounidense de Cirujanos Plásticos agregó un ejemplo consentimiento de LACG-RIM a sus consentimientos informados descargables<sup>54</sup>.

El LACG-RIM debería incluirse durante el asesoramiento preoperatorio sobre los riesgos del implante

mamario cuando se obtiene el consentimiento informado.

El primer objetivo es hacer que los pacientes conozcan la existencia de esta rara enfermedad<sup>(26)</sup> y entiendan los síntomas de presentación comunes, como una masa mamaria, seroma o derrame de presentación retardada. La mayoría de los pacientes han sido diagnosticados cuando buscaron tratamiento médico por síntomas relacionados con los implantes como dolor, tumoración, edema o asimetría desarrollados en promedio de 8 a 9 años después de la implantación<sup>12</sup>.

El objetivo final es obligar a los pacientes a tomar medidas y hacer un seguimiento con un médico si se presentan estos síntomas.

No está claro con qué frecuencia los cirujanos plásticos incluyen información sobre este cáncer "raro y con frecuencia incomprendido" en las discusiones preoperatorias con los pacientes. Las encuestas informales sugieren que hasta tres cuartos de los cirujanos plásticos no hablan sobre el LACG-RIM cuando obtienen el consentimiento informado para los procedimientos de implantes mamarios.

El Dr. Clemens y sus colegas evaluaron su experiencia con la implementación de un proceso de consentimiento informado para el LACG-RIM en 585 mujeres sometidas a reconstrucción mamaria con implantes durante un año. Aunque algunos pacientes tenían preguntas, ninguno decidió no continuar con la reconstrucción mamaria después de informarse sobre el LACG-RIM<sup>26</sup>.

## RECOMENDACIONES

Desde la comunicación de seguridad de la FDA en 2011, varias agencias gubernamentales importantes de todo el mundo han desarrollado recomendaciones de pacientes y médicos sobre el LACG-RIM. La NCCN particularmente, publicó declaraciones sobre esta entidad en el año 2012<sup>55</sup>.

La FDA solicita informar todos los casos confirmados de LACG en mujeres con implantes mamarios, con la mayor cantidad de detalles posible, a través del Programa MedWatch de la FDA ([/Safety/MedWatch/default.htm](http://Safety/MedWatch/default.htm))<sup>56,57</sup>.

La comisión directiva de la Sociedad de Cirugía Plástica de Buenos Aires (SCPBA), ante el aumento de los reportes de casos con esta asociación a nivel mundial y la comunicación del primero en nuestro país, encomendó a una comisión coordinada del Dr. Hugo Loustau (Jefe del Servicio de Cirugía Plástica del Hospital Italiano de Buenos Aires) la evaluación y el seguimiento del tema para la información de los miembros.

La SCPBA recomienda a sus miembros elevar el nivel de alerta en la detección de colecciones tardías de un cierto volumen, tumores en contacto con el implante o cambios inesperados en el volumen o forma de la mama.

**TABLA 5.** Plan quirúrgico de 14 puntos para la colocación de implantes mamarios<sup>61</sup>.

1. Profilaxis antibiótica: Uso de antibióticos endovenosos al momento de la inducción anestésica
2. Evitar incisiones periareolares / transaxilares; estas se han demostrado en estudios de laboratorio y clínicos que conducen a una mayor tasa de contractura.
3. Protectores de pezón para evitar el derrame de bacterias en el bolsillo.
4. Disección atraumática cuidadosa para minimizar el tejido desvascularizado.
5. Hemostasia prospectiva cuidadosa.
6. Evitar la disección en el parénquima mamario.
7. El uso de un bolsillo de doble plano.
8. Irrigación de bolsillo con la solución de triple antibiótico de betadine, triple sin betadina o 50% (dilución 1: 1) o povidona yodada.
9. Pasos para minimizar la contaminación de la piel (por ejemplo, limpiar / preparar la piel, barrera, manga).
10. Minimizar el tiempo de apertura del implante y el reemplazo de implantes o probadores.
11. Cambiar los guantes quirúrgicos antes de manipularlos y use instrumental y campos nuevos o limpios.
12. Evitar usar tubo de drenaje, que puede ser un sitio potencial de entrada para bacterias (aumento).
13. Cierre en capas.
14. Use profilaxis antibiótica para cubrir los procedimientos posteriores que rompen la piel o la mucosa.

El Comité de estudio del LACG, considera que un cambio en el Consentimiento Informado específico de aumento mamario con implantes sería apropiado y se encuentra en estudio<sup>(58)</sup>.

Todas las evidencias reportadas sobre el papel del biofilm bacteriano en infecciones asociadas a implantes, contractura capsular, seromas tardíos y LACG-RIM enfatizan la importancia de aplicar estrategias preoperatorias e intraoperatorias precisas para reducir el riesgo de contaminación bacteriana de los implantes mamarios y formación de biopelículas.

Además, se sugiere no utilizar succión o drenaje y evitar la compresión externa del implante: la compresión significa reacción inflamatoria y un sostén postoperatorio es suficiente. El sostén postoperatorio se debe usar día y noche durante dos meses, evitando así el deslizamiento de los implantes que pueden reducir o prevenir la adherencia del tejido y el crecimiento interno del tejido, lo que significa una mayor inflamación local. Una técnica quirúrgica cuidadosa para reducir las complicaciones en la cirugía mamaria es mandatoria, las tasas de hematoma y seroma podrían reducirse realizando una hemostasia proactiva, utilizando el electrocauterio para disecciones agudas, dejando el tejido conectivo en las costillas, a través de una disección de bolsillo a medida, irrigando el bolsillo con antibióticos tópicos, usando el instrumental adecuado y aplicando la técnica de “no touch”.

Las técnicas para reducir el número de bacterias alrededor de los implantes han minimizado la aparición de

contractura capsular a niveles menores del 1 por ciento<sup>32,38,57,59,60</sup>.

Con la intención de lograr esto, se presentan a continuación una serie de pasos a tener en cuenta a la hora de realizar una mastoplastia y la misma involucre algún tipo de implante mamario (**Tabla 5**)<sup>61</sup>.

## CONCLUSIONES

Mejores resultados en mastoplastias solo se pueden lograr a través de una cuidadosa planificación preoperatoria estandarizada, un conocimiento completo de los dispositivos disponibles, la aplicación de una técnica quirúrgica impecable y precisa, minimizando la contaminación (lo cual no implica necesariamente tiempos operatorios más largos) y un programado seguimiento, con pacientes bien informados.

Incluso siguiendo el mejor camino las complicaciones postoperatorias a corto y largo plazo pueden ocurrir, incluyendo infección, contractura capsular, hematoma, seroma, doble cápsula, seromas tardíos, ruptura del implante y mala posición del mismo.

Nuestro objetivo como “cirujanos basados en evidencia” debería ser usar diligentemente todas las evidencias disponibles para reducir nuestras tasas de complicaciones a corto y largo plazo.

## RESUMIENDO

LACG-RIM es una entidad de baja frecuencia, tipo único de linfoma que presenta diseminación local y regional como un tumor sólido.

Se ha relacionado con todas las marcas de implantes de superficies texturizadas.

Es una enfermedad fácil de diagnosticar mediante un adecuado manejo de los pacientes con seroma haciendo IHQ con marcación específica para CD30.

LACG-RIM tiene buen pronóstico si es tratado adecuadamente (cirugía completa: remoción del implante + capsulectomía total + remoción tumoral con márgenes): principal pilar del éxito terapéutico.

A veces el tumor está en el seroma y luego no se halla en la cápsula.

En el estudio histológico si se encuentra necrosis extensa seguir estudiando (aumentando el nivel de sospecha).

El tratamiento inadecuado puede resultar en recurrencia y progreso de la enfermedad.

Dado que la aparición del LACG-RIM como seroma está en el orden del 80 % de los casos debería crearse un registro nacional de seroma tardío.



## BIBLIOGRAFÍA

- Hu H, Jacobs 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. *PlastReconstr Surg*. 2015;135:319–329.
- Hu H, Johani K, Almatroudi A, et al. Bacterial biofilm infection detected in breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma. *PlastReconstr Surg*. 2016;137:1659–1669.
- Keech JA, Creech BJ. Anaplastic T-cell lymphoma in proximity to a saline-filled breast implant. *PlastReconstr Surg* 1997; 100: 554-555.
- Brody GS, Deapen D, Taylor CR, et al. Anaplastic large cell lymphoma occurring in women with breast implants: Analysis of 173 cases. *PlastReconstr Surg*. 2015;135:695–705.
- Aladily TN, Medeiros LJ, Amin MB, et al. Anaplastic large cell lymphoma associated with breast implants: A report of 13 cases. *Am J SurgPathol*. 2012;36:1000–1008.
- Thompson PA, Lade S, Webster H, Ryan G, Prince HM. Effusion-associated anaplastic large cell lymphoma of the breast: Time for it to be defined as a distinct clinico-pathological entity. *Haematologica* 2010;95:1977–1979.
- Reportepreliminar de la FDA 2011. Tomado de <https://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/ImplantsandProsthetics/BreastImplants/ucm239996.htm#summary>.
- World Health Organization International Agency for Research on Cancer. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans: Report of the advisory group to recommend priorities for IARC monographs during 2015–2019. Available at: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Publications/internrep/14-002.pdf>. Accessed August 1, 2015.
- U.S. National Cancer Institute. Treatment for health professionals. Available at: [http://www.cancer.gov/types/lymphoma/hp/adult-nhl-treatment-pdq#link/\\_100\\_toc](http://www.cancer.gov/types/lymphoma/hp/adult-nhl-treatment-pdq#link/_100_toc). Accessed August 1, 2015. In 2015, the French
- Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016;127 (20): 2375-2390.
- Aladily TN, Medeiros LJ, Amin MB, et al. Anaplastic large cell lymphoma associated with breast implants: A report of 13 cases. *Am J SurgPathol*. 2012;36:1000–1008.
- Miranda RN, Aladily TN, Prince HM, et al. Breast implant-associated anaplastic large-cell lymphoma: long-term follow-up of 60 patients. *J ClinOncol* 2014; 32 (2): 114-120.
- Reporte de la FDA. Actualización de 2016 y 2017. Tomado de Internet: <https://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/ImplantsandProsthetics/BreastImplants/ucm239995.htm>.
- Loch-Wilkinson A, Beath K, Knight RJW et al. Breast implant associated Anaplastic Large Cell Lymphoma in Australia and New Zealand – high surface area textured implants are associated with increased risk. *PRS 2017.PRS Online First*.
- Srinivasa DR, Miranda RN, Kaura A et al. Global Adverse Event Reports of Breast Implant–Associated alcl: An International Review of 40 Government Authority Databases. *prs* 2017; 139: 1029-1039.
- Reporte preliminar de la FDA 2011. Tomado de <https://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/ImplantsandProsthetics/BreastImplants/ucm239996.htm#summary>.
- Johnson L, O'Donoghue JM, McLean N et al. Breast Implant Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma: The UK experience. Recommendations on its management and implications for informed consent. *European Journal of Surgical Oncology* 2017; 43 (8): 1393-1401.
- De Jong D, Vasmel WL, de Boer JP et al. Anaplastic large cell lymphoma in women with breast implants. *jama* 2008; 300: 2030-2035.
- Doren EL, Miranda RN, Selber JC et al. U.S. Epidemiology of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma. *PlastReconstr Surg* 2017; 139: 1042-1050.
- U.S. Food and Drug Administration. Breast implants. Available at: <http://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/ImplantsandProsthetics/BreastImplants/default.htm>. Accessed November 20, 2014.
- Anaplastic Large Cell Lymphoma. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28157769/>
- Clemens MW, Miranda RN. Coming of age: Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma after 18 years of investigation. *ClinPlastSurg* 2015; 42 (4): 605-613.
- Cao YB, Wang SS, Huang HQ, et al. [Primary breast lymphoma—a report of 27 cases with literature review]. *Ai Zheng* 2007;26:84-9.
- Gholam D, Bibeau F, El Weshi A. Primary breast lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2003;44:1173-8.
- Kadin ME, Deva A, Xu H et al. Biomarkers provide clues to early events in the pathogenesis of breast implant associated anaplastic large cell lymphoma. *AesthetSurg J* 2016; 36 (7): 773-781.
- Clemens MW, Medeiros LJ, Butler CE et al. Complete surgical excision is essential for the management of patients with breast implant-associated anaplastic large-cell lymphoma. *J ClinOncol* 2016; 34 (2): 160-168.
- Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J ClinOncol* 2014; 32 (27): 3059-3068.
- Clemens MW and Horwitz SM. nccn Consensus Guidelines for the Diagnosis and Management of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma. *Aesthetic Surgery Journal* 2017; 37 (3): 285-289.
- Adrada BE, Miranda RN, Rauch GM et al. Breast implant-associated anaplastic large-cell lymphoma: Sensitivity, specificity, and findings of imaging studies in 44 patients. *Breast Cancer Res Treat* 2014; 147: 1-14.
- Tamboto H, Vickery K, Deva AK. Subclinical (biofilm) infection causes capsular contracture in a porcine model following augmentation mammoplasty. *PlastReconstr Surg*. 2010;126:835–842.
- Rieger UM, Mesina J, Kalbermatten DF, et al. Bacterial biofilms and capsular contracture in patients with breast implants. *Br J Surg*. 2013;100:768–774.
- Giordano S, Peltoniemi H, Lilius P, Salmi A. Povidone-iodine combined with antibiotic topical irrigation to reduce capsular contracture in cosmetic breast augmentation: A comparative study. *Aesthet-Surg J*. 2013;33:675–680.
- Bartsich S, Ascherman JA, Whittier S, et al. The breast: A clean-contaminated surgical site. *AesthetSurg J* 2011;31:802-6.
- Thornton JW, Argenta LC, McClatchey KD, et al. Studies on the endogenous flora of the human breast. *Ann PlastSurg* 1988;20:39-42.
- Jacobs A, Tahir S, Hu H, et al. In vitro and in vivo investigation of the influence of implant surface on the formation of bacterial biofilm in mammary implants. *PlastReconstr Surg*. 2014;133:471e–480e.
- Jennings DA, Morykwas MJ, Burns WW, et al. In vitro adhesion of endogenous skin microorganisms to breast prostheses. *Ann Plast-Surg* 1991;27:216-20.
- Donlan RM. Role of biofilms in antimicrobial resistance. *ASAIO J* 2000;46:S47-S52.
- Deva AK, Adams WP Jr, Vickery K. The role of bacterial biofilms in device-associated infection. *PlastReconstrSurg* 2013;132:1319-28.
- Ryan MP, Adley CC. The antibiotic susceptibility of waterbased bacteria *Ralstoniapickettii* and *Ralstoniaisidiosa*. *J Med Microbiol*. 2013;62:1025–1031.
- Wee AT, Morrey BF, Sanchez-Sotelo J. The fate of elbows with unexpected positive intraoperative cultures during revision elbow arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2013;95: 109–116.
- Ryan MP, Adley CC. *Ralstonia* spp.: Emerging global opportunistic pathogens. *Eur J ClinMicrobiol Infect Dis*. 2014;33: 291–304.
- Szczepanik M. Interplay between *Helicobacter pylori* and the immune system: Clinical implications. *J PhysiolPharmacol* 2006;57:15-27.
- Hall-Findlay EJ. Breast implant complication review: double capsules and late seromas. *PlastReconstrSurg* 2011;127:56-66.
- Goes JC, Landecker A. Optimizing outcomes in breast augmentation: seven years of experience with the subfascial plane. *Aesthetic Plast-Surg* 2003;27:178-84.
- Pinchuk V, Tymofii O. Seroma as a late complication after breast augmentation. *Aesthetic PlastSurg* 2011;35:303-14.
- Pandya AN, Dickson MG. Capsule within a capsule: an unusual entity. *Br J PlastSurg* 2002;55:455-6.
- Robinson HN. Breast implant complication review: double capsules and late seromas. *PlastReconstrSurg* 2011;128:818; author reply 818-9.
- Giot JP, Paek LS, Nizard N, et al. The double capsules in macro-textured breast implants. *Biomaterials* 2015;67:65-72.

49. Bengtson B, Brody GS, Brown MH, et al. Managing Late periprosthetic fluid collections (seroma) in patients with breast implants: a consensus panel recommendation and review of the literature. *PlastReconstrSurg* 2011;128:1-7.
50. Mazzocchi M, Dessy LA, Carlesimo B, et al. Late seroma formation after breast surgery with textured silicone implants: A problem worth bearing in mind. *PlastReconstrSurg* 2010;125:176e-177e.
51. Hasham S, Akhtar S, Fourie LR. Persistent seroma following breast prosthesis explantation: A case report and review. *Eur J PlastSurg* 2006;28:490-3.
52. Hart AM, Lechowicz MJ, Peters KK, et al. Breast Implant- Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma: Report of 2 Cases and Review of the Literature. *AesthetSurg J* 2014;34:884-94.
53. Shuren J. FDA letter to Public Citizen's Health Research Group. February 28, 2011.
54. American Society of Plastic Surgeons. Breast implant informed consent forms. Available at: <http://www.plasticsurgery.org/for-medical-professionals/surgeon-community/american-society-of-plastic-surgeons-consent-forms.html>. Accessed August 1, 2015.
55. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) for Non-Hodgkin's Lymphomas. Available at: [https://www.google.com/url?q=http://www.nccn.org/about/nhl\\_pdf&sa=U&ved=0ahUKewiHwqDf7e\\_JAhXJ-dz4KHS2wAJUQFggHMAE&client=internal-uds-cse&usg=AFQjC-NFwAbHn9VgR8q50n8SHhGRpGGERbw](https://www.google.com/url?q=http://www.nccn.org/about/nhl_pdf&sa=U&ved=0ahUKewiHwqDf7e_JAhXJ-dz4KHS2wAJUQFggHMAE&client=internal-uds-cse&usg=AFQjC-NFwAbHn9VgR8q50n8SHhGRpGGERbw). Accessed August 1, 2015.
56. FDA. <https://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/ImplantsandProsthetics/BreastImplants/ucm239995.htm>
57. Adams WP, Culbertson EJ, Deva AK, et al. Macrot textured Breast Implants with Defined Steps to Minimize Bacterial Contamination around the Device: Experience in 42,000 Implants. *Plast. Reconstr. Surg.* 140: 427, 2017.
58. Informe de la Comisión formada por la SCPBA respecto del linfoma anaplásico de células grandes relacionado con los implantes mamarios (LACG-RIM).
59. Adams WP Jr. Capsular contracture: What is it? What causes it? How can it be prevented and managed? *ClinPlast Surg.* 2009;36:119-126, vii. Adams WP Jr, Rios JL, Smith SJ. Enhancing patient outcomes in aesthetic and reconstructive breast surgery using triple antibiotic breast irrigation: Six-year prospective clinical study. *PlastReconstr Surg.* 2006;117:30-36.
60. Blount AL, Martin MD, Lineberry KD, Kettaneh N, Alfonso DR. Capsular contracture rate in a low-risk population after primary augmentation mammoplasty. *AesthetSurg J.* 2013;33:516-521.
61. Adams WP, Culbertson EJ, Deva AK, et al. Macrot textured Breast Implants with Defined Steps to Minimize Bacterial Contamination around the Device: Experience in 42,000 Implants. *Plast. Reconstr. Surg.* 140: 427, 2017.