

# O DESENVOLVIMENTO DO LINFOMA ANAPLÁSICO DE CÉLULAS GRANDES ASSOCIADO AO IMPLANTE MAMÁRIO EM MULHERES

## THE DEVELOPMENT OF ANAPLASTIC LARGE CELL LYMPHOMA ASSOCIATED WITH BREAST IMPLANTS IN WOMEN

LUIZA COSTA RIBEIRO<sup>1</sup>, VICTÓRIA TINOCO BOECHAT<sup>1</sup>, STEFANIE FERREIRA CAIRES AGUIAR<sup>1</sup>, BIANCA BARROSO RAMOS<sup>1</sup>, GUSTAVO PINTO BARBOSA LOPES NUNES<sup>1</sup>, MARINA CAROLINE LOURENÇO SILVA<sup>1</sup>, RAFAEL LUCAS CECÍLIO MENDES<sup>2</sup>, PLÍNIO ARISTEU MÓL BAIÃO<sup>3\*</sup>

1. Acadêmico do curso de graduação do curso de Medicina do Centro Universitário UNIFAMINAS; 2. Acadêmico do curso de graduação do curso de Medicina do Centro Universitário de Belo Horizonte (UNIBH); 3. Médico, graduado pela Faculdade Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora (FCMS/JF-SUPREMA). Especialização em Saúde da Família pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ).

\* Centro Universitário UNIFAMINAS. Avenida Cristiano Ferreira Varella, 655, Muriaé. Minas Gerais. Brasil. CEP: 36880-000. [drplinioaristeu@gmail.com](mailto:drplinioaristeu@gmail.com)

Recebido em 20/06/2021. Aceito para publicação em 11/08/2021

### RESUMO

Os linfomas anaplásico de células grandes associado a implante de mama é um linfoma de células T periférico incomum que surge ao redor de implantes de mama de superfície texturizada colocados para indicações reconstrutivas ou cosméticas. A associação de implantes mamários a um câncer do sistema imunológico criou uma preocupação compreensível entre pacientes, cirurgiões plásticos e oncologistas. A patogênese da BIA-ALCL não é completamente compreendida, a evidência disponível sugere que o BIA-ALCL se desenvolve no contexto de inflamação crônica induzida por implantes. Não está claro se há alguma ligação entre os relatos de estimulação imunológica crônica em alguns desses pacientes. Um mecanismo proposto implica a estimulação crônica de células T com impulso antigênico local no desenvolvimento de linfoma, a resposta do sistema imunológico à inflamação crônica em torno do implante mamário pode levar à degeneração e displasia em um paciente geneticamente suscetível. A ativação da via de sinalização JAK/ STAT3 e mutações de ativação em *JAK1* e *STAT3* são comuns em BIA-ALCL. Embora o ALCL tenha sido historicamente considerado um linfoma clinicamente agressivo, o curso clínico varia consideravelmente entre os subtipos.

**PALAVRAS-CHAVE:** Linfoma anaplásico de células grandes, implante mamário, mulheres.

### ABSTRACT

Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma is an unusual peripheral T-cell lymphoma that arises around textured-surface breast implants placed for reconstructive or cosmetic indications. The association of breast implants with cancer of the immune system has created an understandable concern among patients, plastic surgeons and oncologists. The pathogenesis of BIA-ALCL is not fully understood, the available evidence suggests that BIA-ALCL develops

in the context of implant-induced chronic inflammation. It is unclear whether there is any link between the reports of chronic immune stimulation in some of these patients. One proposed mechanism involves chronic stimulation of T cells with local antigenic impulse in the development of lymphoma, the immune system's response to chronic inflammation around the breast implant can lead to degeneration and dysplasia in a genetically susceptible patient. Activation of the JAK/STAT3 signaling pathway and activation mutations in *JAK1* and *STAT3* are common in BIA-ALCL. Although ALCL has historically been considered a clinically aggressive lymphoma, the clinical course varies considerably between subtypes.

**KEYWORDS:** Lymphoma, large-cell, anaplastic, breast implantation, women.

### 1. INTRODUÇÃO

Os linfomas anaplásicos de células grandes associado a implante de mama (BIA-ALCL) é um linfoma de células T periférico incomum que surge ao redor de implantes de mama de superfície texturizada colocados para indicações reconstrutivas ou cosméticas. A associação de implantes mamários a um câncer do sistema imunológico criou uma preocupação compreensível entre pacientes, cirurgiões plásticos e oncologistas.

Os estudos iniciais sugerem que o BIA-ALCL segue um curso relativamente indolente na maioria dos pacientes e aqueles com doença em estágio inicial têm um prognóstico excelente. No entanto, relatos de câncer disseminado e mortes atribuídas à doença enfatizam a importância da vigilância apropriada, diagnóstico oportuno e tratamento adequado. O BIA-ALCL raramente é visto na maioria dos centros médicos e, portanto, o diagnóstico de BIA-ALCL pode ser retardado, muitas vezes não sendo suspeitado e

apenas diagnosticado no momento da cirurgia de revisão do implante realizada para um seroma persistente. Portanto, os médicos devem manter um alto índice de suspeita. BIA-ALCL geralmente se apresenta como doença localizada com um seroma ou, menos comumente, uma massa mamária discreta adjacente ao implante. A maioria dos casos ocorre aproximadamente uma década após a colocação do implante, embora apresentações anteriores ou posteriores possam ser vistas.

O linfoma é a malignidade hematológica mais comum e é um câncer do sistema imunológico que se desenvolve a partir de linfócitos B ou T<sup>1</sup>. Os linfomas de células T periféricas são um grupo heterogêneo derivado de células que normalmente se desenvolvem em linfócitos T (linfócitos T citotóxicos, linfócitos T auxiliares ou linfócitos T reguladores). Os linfomas de células T periféricas constituem <15% de todos os linfomas em adultos. Linfoma anaplásico de células grandes (ALCL), tipo de célula T/ nula é o segundo ou terceiro linfoma de célula T periférica mais comum histologia, dependendo da série analisada e é responsável por < 2% dos linfomas em adultos.

A classificação de neoplasias linfoides da Organização Mundial da Saúde (OMS) reconhece quatro formas distintas de ALCL com base em características clínicas e caracterização molecular, incluindo a expressão de linfoma quinase anaplásico (ALK)<sup>2</sup>, ALCL sistêmico primário, ALK positivo (ALCL ALK-positivo), ALCL sistêmico primário, ALK negativo (ALCL ALK negativo), ALCL cutâneo primário (PC-ALCL) e ALCL associado a implante mamário (BIA-ALCL). Nem PC-ALCL nem BIA-ALCL expressam ALK. Em contraste, ALCLs sistêmicos primários são subclassificados de acordo com a expressão de ALK (isto é, ALCL ALK-positivo versus ALCL ALK-negativo). A expressão de ALK é mais comumente um resultado da translocação t(2; 5) envolvendo os cromossomos 2p23 e 5q35 que criam uma proteína de fusão oncogênica do gene *ALK* e do gene da nucleofosmina (*NPM*)<sup>3</sup>.

Embora o ALCL tenha sido historicamente considerado um linfoma clinicamente agressivo, o curso clínico varia consideravelmente entre os subtipos. Sem tratamento, o ALCL sistêmico frequentemente segue um curso clínico agressivo com amplo envolvimento e rápida progressão. Entre aqueles com ALCL sistêmico, a expressão de ALK está associada a melhores resultados. Em contraste, o PC-ALCL é geralmente mais indolente com excelentes taxas de sobrevivência em cinco anos (> 90 a 95%)<sup>4</sup>. Clinicamente, BIA-ALCL geralmente se comporta mais como PC-ALCL do que as formas sistêmicas mais agressivas de ALCL.

O presente artigo tem como objetivo correlacionar a presença do desenvolvimento do linfoma anaplásico de células grandes com o implante mamário em mulheres, a fim de informar o diagnóstico, tratamento e prognóstico dessa patologia.

## 2. MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo consiste em um artigo de revisão sistemática de literatura com metanálise, realizado de forma descritiva. Para a análise e seleção dos artigos a serem incluídos na revisão, os títulos dos artigos foram inicialmente avaliados com base na estratégia de busca de bases de dados eletrônicos, com uma avaliação subsequente dos resumos de estudos que contemplaram o assunto. Os artigos considerados pertinentes foram lidos na íntegra, a fim de excluir os artigos fora do tópico ou com algum design fora dos critérios estabelecidos de inclusão. Após a escolha dos artigos, as seguintes informações foram extraídas de cada artigo: autor, ano de publicação, número de pacientes submetidos à pesquisa, tempo de seguimento, metodologia aplicada e resultados. Os resultados dos estudos foram analisados de forma descritiva. Como critérios de exclusão, os artigos que abordavam sobre estudos experimentais e em teste *in vitro* foram excluídos, artigos como Narrativa, Editorial, Carta ao Editor, Comunicação preliminar ou relato de caso foram excluídos, artigos fora do período de publicação estabelecido e publicações na língua que não inglesa também não foram selecionados. Para realização desse artigo foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados PubMed, *Cochrane* e *Uptodate*, na qual foram utilizadas diversas combinações de termos relacionados ao tema, incluindo derivações que foram conectados pelo descritor booleano *AND*, utilizando os seguintes descritores pesquisados nos Descritores em Ciências da Saúde (DeSC): *Lymphoma, Large-Cell, Anaplastic; Breast Implantation; Women*. Considerando os critérios de inclusão da pesquisa, foram analisados 18 artigos, sendo estes limitados a publicação entre os anos de 1994 a 2021, publicados originalmente na língua inglesa, os artigos inclusos poderiam ser ensaios clínicos, estudos de coorte, coortes históricas e estudos de caso controle. Esses artigos foram selecionados por analisarem sobre O desenvolvimento do linfoma anaplásico de células grandes associados ao implante mamário em mulheres.

## 3. DESENVOLVIMENTO

A patogênese da BIA-ALCL não é completamente compreendida. A evidência disponível sugere que o BIA-ALCL se desenvolve no contexto de inflamação crônica induzida por implantes. Não está claro se há alguma ligação entre os relatos de estimulação imunológica crônica em alguns desses pacientes. Um mecanismo proposto implica a estimulação crônica de células T com impulso antigênico local no desenvolvimento de linfoma. A resposta do sistema imunológico à inflamação crônica em torno do implante mamário pode levar à degeneração e displasia em um paciente geneticamente suscetível. A ativação da via de sinalização JAK/ STAT3 e/ou mutações de ativação em *JAK1* e *STAT3* são comuns em BIA-ALCL. O sequenciamento completo do exoma ou sequenciamento profundo direcionado de 54 casos de

BIA-ALCL (15 tumores, 19 casos *in situ*) também identificou mutações de modificadores epigenéticos em três quartos dos casos<sup>5</sup>.

Nenhum fator etiológico como causa da estimulação imunológica crônica foi claramente identificado. Muitas causas foram teorizadas, incluindo fagocitose perpétua exaustiva de macrófagos de partículas de implantes texturizados, uma resposta de linfócitos a lipopolissacarídeo derivado de parede bacteriana ou aumento da carga genética mutacional, mas essas observações não foram confirmadas em estudos epidemiológicos formais. Mais pesquisas são necessárias para identificar fatores de risco modificáveis, populações suscetíveis e modalidades ideais de rastreamento e vigilância. Teorias adicionais de patogênese foram postuladas. A digestão de partículas de casca por macrófagos pode liberar citocinas inflamatórias que levam à linfomagenese em indivíduos geneticamente suscetíveis. Outro estudo que relatou um resumo de 79 pacientes publicados e 94 casos não relatados anteriormente relatou que todos os pacientes tinham uma história de pelo menos um dispositivo texturizado. As culturas microbiológicas foram negativas em todos os casos quando realizadas, embora uma avaliação formal do biofilme não tenha sido realizada. Devido à predominância de casos texturizados e preocupações com a biocompatibilidade texturizada, a Agência Nacional Francesa de Medicamentos e Segurança de Produtos para a Saúde (ANSM) instituiu uma caixa preta alertando sobre uma ligação claramente estabelecida entre implantes mamários e linfoma<sup>6</sup>. A Food and Drug Administration (FDA) dos EUA também forneceu um aviso de caixa preta para implantes mamários nos Estados Unidos em 2020 e o uso de um consentimento informado padronizado.

BIA-ALCL é uma entidade incomum, mas cada vez mais bem descrita, e a incidência exata não é conhecida. A maioria dos casos ocorre aproximadamente uma década após a colocação do implante, embora apresentações anteriores ou posteriores possam ser vistas. Isso corresponde a uma idade média de início de aproximadamente 50 anos de idade. Entre as mulheres com implantes mamários, o risco absoluto de desenvolver ALCL é baixo, embora essa entidade ocorra com muito mais frequência na população de implantes texturizados em comparação com a população em geral (ou seja, alto risco relativo). Isso foi ilustrado em um estudo de caso-controle de base populacional da Holanda (aproximadamente 9 milhões de mulheres), que relatou uma taxa 18 vezes maior de ALCL surgindo na mama entre mulheres com implantes mamários em comparação com mulheres que não tinham implantes. Embora uma série de estudos anteriores não tenham mostrado uma associação entre implantes mamários e linfoma, esses estudos foram limitados por amostras pequenas e/ou tempo de acompanhamento curto<sup>7</sup>. Esses estudos ilustram a dificuldade de

determinar a incidência e prevalência de uma entidade clínica incomum e emergente.

A maioria dos casos de BIA-ALCL surge na cápsula cicatricial adjacente a um implante mamário preenchido com silicone ou solução salina aproximadamente 7 a 10 anos após a implantação, em média, no entanto, casos foram relatados dentro de dois anos após a implantação e até 32 anos após a implantação. Uma revisão sistemática relatou uma ocorrência dois meses após a troca de um implante. Embora a maioria dos casos seja unilateral, o envolvimento bilateral da mama foi relatado em uma minoria de pacientes com implantes mamários bilaterais.

Aproximadamente 60% das pacientes apresentam derrame maligno associado à cápsula fibrosa ao redor de um implante mamário. O seroma pode estar associado a edema mamário, assimetria ou dor. Uma minoria apresenta uma massa discreta adjacente ao implante (17%) ou tanto uma massa quanto uma efusão (20%). Casos raros apresentam contratura capsular; no entanto, isso não é específico, pois a contratura capsular é relativamente comum, ocorrendo em aproximadamente 10% após a colocação do implante. Também houve relatos que descrevem a presença de lesões cutâneas associadas (por exemplo, pápulas). O exame físico demonstra uma coleção de fluido em aproximadamente 70% e uma massa em 30%. A linfadenopatia regional ipsilateral está presente em até 17% dos casos. Em uma revisão retrospectiva de 60 pacientes com BIA-ALCL, 42 pacientes apresentavam apenas um seroma, enquanto 18 apresentavam uma massa discreta com um diâmetro médio de 2 cm<sup>8</sup>. Dez pacientes tiveram adenopatia axilar, embora o tumor estivesse presente em apenas 60% dos nódulos anormais clínica ou radiograficamente.

Os estudos laboratoriais de rotina em pacientes com BIA-ALCL são amplamente normais; entretanto, um relato de caso descreveu eosinofilia acentuada na apresentação inicial. O uso de biomarcadores para identificar a doença inicial é amplamente investigativo. Estudos preliminares sugerem que as células BIA-ALCL podem ser derivadas de células Th1/ Th17 em tecidos capsulares e seromas circundantes. Os estudos têm como objetivo determinar se biomarcadores selecionados, como JunB e SATB1, podem identificar precursores não malignos para BIA-ALCL. No exame patológico, BIA-ALCL pode aparecer como células individuais, grupos de células em agregados ou como folhas coerentes. Em espécimes excisados, o tumor envolve a superfície luminal da cápsula fibrosa ao redor do implante e pode mostrar vários graus de infiltração da cápsula, do tecido mole circundante ou do parênquima mamário.

Morfológicamente, o tumor é composto por células grandes, células pleomórficas com citoplasma abundante e núcleos em forma de ferradura ou "embrióides" com nucléolos proeminentes. Na imunohistoquímica, BIA-ALCL demonstra expressão

membranosa forte e uniforme de CD30 e não apresenta expressão de linfoma quinase anaplásico (ALK). Outros antígenos de células T são expressos de forma variável, sendo os mais comuns CD4 (80 a 84%), CD43 (80 a 88%), CD3 (30 a 46%), CD45 (36%) e CD2 (30%). A expressão de CD5, CD7, CD8 ou CD15 é rara. Embora o diagnóstico seja baseado na presença de coloração de CD30 positiva na análise imunohistoquímica do fluido ao redor da cápsula, as células CD30+ podem frequentemente ocorrer no contexto de inflamação normal, e esse achado deve ser adicionado à grande morfologia anaplásica na citologia, um único Clone de célula T, e correlacionado à apresentação do paciente antes que um diagnóstico final seja feito com uma combinação de análise imunohistoquímica e julgamento clínico<sup>9</sup>. Não há rearranjos envolvendo o gene *ALK* no cromossomo 2p23 em BIA-ALCL.

O estadiamento da BIA-ALCL é realizado amplamente para distinguir a BIA-ALCL localizada confinada à cápsula de uma doença mais disseminada. O estágio geralmente pode ser determinado com base nos achados patológicos no momento da ressecção cirúrgica completa em conjunto com os achados na imagem (isto é, tomografia por emissão de pósitrons / tomografia computadorizada [PET/ CT]). A doença disseminada sugerida na imagem deve ser confirmada patologicamente. Existem dois sistemas principais de estadiamento que podem ser usados para BIA-ALCL: a modificação tradicional de Lugano do sistema de estadiamento Ann Arbor e o sistema de estadiamento de tumor-nódulo-metástase (TNM) BIA-ALCL. Embora os primeiros relatórios usassem o sistema de estadiamento Ann Arbor, muitos especialistas e a National Comprehensive Cancer Network (NCCN) agora estão usando o sistema de estadiamento TNM, embora o American Joint Committee on Cancer ainda não tenha feito recomendações formais de estadiamento.

As pacientes com qualquer tipo de linfoma são tradicionalmente estadiados de acordo com as revisões de Lugano do sistema de estadiamento Ann Arbor. Usando este sistema, a doença em estágio IE é limitada ao envolvimento da mama apenas, e a doença em estágio IIE é limitada à mama e aos linfonodos axilares ipsilaterais. Usando este sistema, quase todos os pacientes com BIA-ALCL apresentam doença em estágio baixo. Em um estudo, os pacientes estavam no estágio IE ou no estágio IIE<sup>10</sup>. Em outro relatório, 83% dos pacientes apresentavam doença em estágio I, 10% em estágio II e 7% dos pacientes apresentavam doença em estágio IV. No entanto, os pacientes com BIA-ALCL que apresentam progressão da doença, envolvimento dos linfonodos ou que morreram são descritos como tendo extensão local ou regional da doença ou metástase de órgão distante muito rara, que é mais semelhante a tumores sólidos do que não-Linfomas de Hodgkin, sugerindo que BIA-ALCL é uma entidade distinta que progride localmente como um tumor sólido e não como um tumor líquido

semelhante a outros linfomas. Este padrão de disseminação da doença é mais adequado para um sistema de estadiamento clínico e patológico modelado após o sistema TNM do American Joint Committee on Cancer (AJCC) para estadiamento de tumores sólidos. Um sistema de estadiamento BIA-ALCL TNM foi proposto no MD Anderson Cancer Center (Estados Unidos) e pode ser mais aplicável para prever o prognóstico e para avaliar os regimes de tratamento em pacientes com BIA-ALCL<sup>10</sup>.

O tratamento da BIA-ALCL segue as diretrizes padronizadas estabelecidas pela *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN). Os dados sobre o tratamento da BIA-ALCL vêm de séries de casos e relatos de casos, devido a raridade e à identificação recente da doença, os registros em potencial estão sendo recrutados.

Os pacientes com BIA-ALCL, recomenda-se a ressecção cirúrgica completa, que inclui<sup>10</sup>, remoção do implante, remoção de qualquer massa de doença com margens negativas e capsulectomia total. Uma ressecção incompleta ou controle cirúrgico local inadequado pode sujeitar o paciente a tratamentos adjuvantes (ou seja, quimioterapia ou radioterapia), enquanto a ressecção completa fornece terapia definitiva e cura na maioria dos casos<sup>10</sup>. A cirurgia deve ser realizada com técnica oncológica estrita, incluindo o uso de suturas de orientação de espécime, colocação de cliques cirúrgicos dentro do leito do tumor e uso de novos instrumentos para a remoção de um implante contralateral.

Como uma cápsula de implante pode drenar para várias bacias de linfonodos regionais, parece não haver função para a biópsia de linfonodo sentinela. Em vez disso, as biópsias excisionais devem ser realizadas para linfonodos axilares considerados aumentados no exame clínico ou em estudos de imagem. Aproximadamente 60% dos nódulos axilares aumentados estão patologicamente envolvidos. A aspiração por agulha fina é evitada, pois pode produzir resultados falso-negativos. Para pacientes com implantes bilaterais, removemos o implante contralateral não envolvido e a cápsula para evitar o risco de ocorrência contralateral ou segundo linfoma contralateral.

O manejo ideal de pacientes com doença em estágio II ou superior, pacientes com doença localizada que recorre após ressecção cirúrgica completa ou pacientes que não atingem uma remissão completa com ressecção cirúrgica completa não está claro. Embora a doença disseminada, persistente ou recorrente possa ser sugerida por estudos de imagem, a inflamação residual persistente pode resultar em imagem falso-positiva. Como tal, a biópsia é necessária para confirmação patológica nessas configurações. Para pacientes com doença disseminada comprovada ou pacientes que falham apenas na terapia cirúrgica, sugerimos uma abordagem idêntica ao tratamento de ALCL sistêmico de novo ALK negativo. Um regime de quimioterapia baseado em antraciclina (CHOP: ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e p

rednisona) com ou sem etoposídeo é a base do tratamento. Embora os primeiros estudos tenham demonstrado respostas após a imunoterapia direcionada com brentuximabe vedotina (um conjugado anticorpo-droga anti-CD30) como tratamento primário, são necessários mais estudos para esclarecer melhor seu papel nesta doença.

O papel da radioterapia no tratamento da BIA-ALCL não é claro. Embora a radioterapia seja fundamental para o tratamento de ALCL cutânea primária, não a oferecemos rotineiramente a pacientes com BIA-ALCL. Os pacientes que receberam tratamentos de radiação não parecem ter benefícios significativos em comparação com a cirurgia sozinha. Em uma revisão do tratamento de 60 pacientes, os autores concluíram que não havia evidência suficiente para recomendar rotineiramente a radiação se o paciente atingir uma remissão completa com a remoção do implante e capsulectomia; no entanto, o número de pacientes que receberam apenas radioterapia após a remoção do implante e capsulectomia foi pequeno<sup>8,10</sup>. No entanto, a radioterapia tem sido usada em casos mais avançados loco-regionalmente para invasão irremediável da parede torácica (por exemplo, estágio IIE).

Após a conclusão da terapia, os pacientes são vistos em intervalos periódicos para monitorar as complicações do tratamento e avaliar uma possível recidiva. A frequência e a extensão dessas visitas dependem do conforto do paciente e do médico, não houve estudos comparando vários esquemas de acompanhamento. A reconstrução da mama ou aumento da repetição após o tratamento definitivo para BIA-ALCL deve refletir a tomada de decisão compartilhada entre a paciente e o cirurgião. Sugere-se não realizar a substituição por um implante texturizado. O momento ideal de substituição do implante (imediate ou atrasada) não é conhecido com certeza. As diretrizes da National Comprehensive Cancer Network (NCCN) sobre BIA-ALCL afirmam que os médicos podem considerar a reconstrução mamária imediata (estágio inicial) ou tardia (estágio avançado) com tecido autólogo ou implantes mamários de superfície lisa.

Existem poucos dados sobre o prognóstico de pacientes com BIA-ALCL. Os estudos disponíveis são limitados por um pequeno número de casos e curta duração de seguimento. BIA-ALCL geralmente parece ser uma doença biologicamente indolente com um bom prognóstico com ressecção cirúrgica completa, desde que não haja extensão além da cápsula do implante. Estudos sugeriram que as seguintes características estão associadas a um pior prognóstico, lesão em massa, extensão extracapsular e doença bilateral. Embora a presença de uma massa lesão esteja associada a um pior prognóstico, não está claro se isso indica uma variante mais agressiva, doença mais progredida ou talvez uma consequência da ablação cirúrgica inadequada da infiltração tumoral.

O FDA recomenda que todas as mulheres com implantes mamários de silicone sejam avaliadas para falha do implante mamário cinco a seis anos após o implante e, a partir de então, a cada três anos com ultrassom ou ressonância magnética, e a remoção do implante se a ruptura for identificada. Em pacientes com sinais clínicos de desenvolvimento de coleção de fluido periprotético, o médico não deve hesitar em avaliar a presença de seroma e, se houver suspeita clínica razoável de BIA-ALCL, também não deve hesitar em recomendar a seus pacientes o que é adequado revisão patológica do derrame, principalmente com a imuno-histoquímica de CD30 (que normalmente não é realizada na avaliação de amostra de rotina).

#### 4. DISCUSSÃO

Estudos laboratoriais sugerem que a texturização da superfície do implante pode induzir BIA-ALCL. Em um estudo australiano, as cápsulas de implantes texturizados e lisos em porcos foram comparadas; implantes texturizados mostraram aumento do número de linfócitos com predominância de células T em comparação com implantes mamários lisos. Todos os relatos de casos clínicos e séries de casos demonstraram uma forte predominância de implantes de superfície texturizada. Entre os eventos adversos de implantes e ALCL relatados ao FDA em agosto de 2020, onde as características da superfície eram conhecidas, 93% dos casos ocorreram com dispositivos texturizados. Em 6,4% dos casos, o tipo de implante não foi especificado. Entre os eventos relatados e ALCL, alguns casos foram relatados com dispositivos de superfície lisa, embora o FDA tenha alertado que estes tinham uma história clínica de um dispositivo texturizado anterior ou nenhuma história clínica estava disponível para revisão, e que este banco de dados não foi verificado e pode ser impreciso. Uma comunicação de segurança atualizada indicou conhecimento de 733 casos únicos de ALCL confirmados patologicamente em todo o mundo, que incluíam 36 mortes atribuíveis à doença<sup>11</sup>. Dos 733 casos únicos de BIA-ALCL, 620 foram atribuídos a implantes texturizados Allergan BIOCELL. Dos 36 óbitos de pacientes, 15 dos 16 pacientes para os quais o fabricante do implante era conhecido foram confirmados como tendo um implante mamário Allergan no momento do diagnóstico de BIA-ALCL. Com base nas informações disponíveis, o FDA solicitou um *recall* de dispositivo Classe I da *Allergan Corporation* para implantes texturizados BIOCELL em 2019, que foi imediatamente seguido por um *recall* voluntário mundial de expansores de tecido e implantes Allergan BIOCELL pelo fabricante. Isso ocorreu após um recall obrigatório anterior em 38 países.

Dados epidemiológicos confiáveis para a incidência e prevalência de BIA-ALCL têm sido difíceis de determinar para os estimados 20 a 30 milhões de mulheres com implantes mamários em todo o mundo<sup>7,11</sup>. Entre 1997 e 2016, aproximadamente 134 casos foram relatados em relatórios individuais ou em

revisões de literatura sobre BIA-ALCL. O número de casos publicados anualmente aumentou com o reconhecimento formal do BIA-ALCL como uma entidade e uma educação mais ampla do médico sobre o BIA-ALCL. O banco de dados do fabricante e da experiência do dispositivo do usuário (MAUDE) recebeu aproximadamente 573 casos relatados em todo o mundo de ALCL em mulheres com implantes mamários em julho de 2019<sup>12</sup>. Em uma revisão dos 40 principais mercados mundiais de implantes mamários, 464 relatos de eventos adversos de BIA-ALCL foram relatados às autoridades governamentais em todo o mundo. No estudo de banco de dados da Holanda, o número estimado de implantes texturizados necessários para causar um caso de ALCL de implante mamário antes dos 75 anos foi de aproximadamente 6.920<sup>13</sup>. É importante ressaltar que isso representa o risco médio para implantes texturizados entre todos os implantes mamários usados na Holanda.

Um estudo de 2017 estimou a prevalência média ao longo da vida de BIA-ALCL comparando casos confirmados patologicamente nos Estados Unidos (EUA) com vendas de implantes texturizados nos EUA em 1 por 30.000 pacientes com implantes mamários texturizados, o que é 67,6 vezes maior do que o ALCL primário da mama na população em geral<sup>13</sup>. Neste estudo, a taxa de BIA-ACL para Allergan BIOCELL foi de aproximadamente seis vezes a dos implantes Mentor Siltex. Na maior série prospectiva de um tipo específico de implante texturizado, que incluiu 17.656 mulheres recebendo 31.985 implantes texturizados com perda de sal (BIOCELL), ocorreram oito casos de casos de BIA-ALCL para um risco geral para implantes Allergan BIOCELL de um em 2207. A incidência cumulativa de 26 anos de BI-ALCL foi estimada em 1 em 355 para um implante Allergan BIOCELL e uma taxa de incidência específica do paciente foi estimada em 0,311 casos por 1000 pessoas-ano<sup>14</sup>.

O motivo da colocação do implante (cosmético versus reconstrutivo) não parece influenciar o risco de linfoma. O número de casos de BIA-ALCL relatados após o aumento primário da mama em comparação com a reconstrução para câncer de mama ou para profilaxia são quase equivalentes; no entanto, o número de mulheres que recebem implantes de aumento supera o dobro das mulheres que recebem implantes reconstrutivos. Estudos em animais sugeriram um risco aumentado com implantes texturizados, mas não parece haver uma associação clínica clara entre o tipo de implante (silicone versus solução salina) e o risco subsequente de BIA-ALCL<sup>8,14</sup>. Não há achados consistentes de ALCL associados a outros dispositivos médicos implantados além dos implantes mamários. Os linfomas também foram descritos no contexto de dispositivos ortopédicos implantados, mas são tipicamente linfomas de células B. Relatos de casos individuais descrevem um linfoma de células T ALCL ALK-negativo localizado muito semelhante em associação com um implante dentário, um implante tibial e uma porta de infusão de quimioterapia de

silicone.

Uma comunicação de segurança da FDA dos EUA alertou as mulheres com implantes mamários sobre o BIA-ALCL e incluiu informações sobre apresentação clínica, prognóstico e opções de tratamento, o que aumentou a conscientização do público e do médico sobre essa entidade. Em julho de 2019, o FDA solicitou um recall de dispositivos de Classe I dos implantes e expansores de superfície texturizados Allergan BIOCELL devido à preocupação com uma taxa desproporcionalmente maior de BIA-ALCL com esses dispositivos. O FDA classifica os recalls por uma designação numérica (I, II ou III), indicando o grau relativo de risco à saúde, com a classe I sendo a mais grave, significando "*uma probabilidade razoável de que o uso ou exposição a um produto violador causar sérias consequências adversas à saúde ou morte.*" O FDA relatou em 2020 que quando o dispositivo era conhecido, a Allergan BIOCELL estava envolvida na maioria dos casos em todo o mundo e o risco com este dispositivo era pelo menos seis vezes maior em comparação com o próximo implante mamário texturizado disponível nos Estados Unidos<sup>15</sup>. O FDA também relatou 36 mortes relacionadas a doenças conhecidas, o que representou um aumento de 3 mortes desde sua atualização em julho de 2019. O recall dos EUA seguiu uma restrição anterior de 38 países à venda da Allergan BIOCELL e, por fim, resultou em um recall voluntário mundial pelo fabricante.

Embora BIA-ALCL seja incomum, mulheres com implantes mamários têm um risco pequeno, mas aumentado, de desenvolver BIA-ALCL na cápsula adjacente a um implante mamário de superfície texturizada. Quando ocorre BIA-ALCL, é mais frequentemente identificada em pacientes submetidos a operações de revisão de implantes por seroma persistente de início tardio. No entanto, em alguns casos, os pacientes apresentam contratura capsular ou massas adjacentes ao implante mamário. Mulheres com implantes mamários devem realizar autoexames regulares das mamas e entrar em contato com seu médico imediatamente se perceberem alguma alteração. A triagem ou a remoção profilática do implante não é recomendada para mulheres com implantes mamários assintomáticos, mesmo para aquelas com suscetibilidade familiar ao câncer.

Os médicos devem manter um alto índice de suspeita para permitir o diagnóstico precoce e o manejo de BIA-ALCL. O diagnóstico padronizado e as diretrizes de gerenciamento sobre BIA-ALCL foram estabelecidas pela National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Deve-se suspeitar e testar o BIA-ALCL em pacientes que desenvolveram seroma mais de um ano após a colocação de um implante mamário. As coleções de fluidos suspeitas devem ser aspiradas e rastreadas para BIA-ALCL por imunohistoquímica de CD30. A confirmação do diagnóstico é realizada com citologia de bloco de células que demonstra células grandes anaplásicas, bem como citometria de fluxo que demonstra uma população

clonal de células T. Uma minoria de pacientes com BIA-ALCL apresentará uma massa adjacente ao implante mamário. Uma massa suspeita, linfadenopatia ou um caso confirmado de BIA-ALCL pode ser encaminhado a um oncologista cirúrgico ou um cirurgião ablativo familiarizado com a doença para avaliação.

O exame das mamas inclui inspeção e palpação do pescoço, parede torácica, ambas as mamas e axilas. O ultrassom é realizado para definir a extensão de qualquer seroma, identificar qualquer massa capsular associada e orientar a aspiração do seroma. Os volumes do seroma podem variar de 50 a 1000 mL e o fluido pode ser viscoso devido a uma alta celularidade e conteúdo de proteína. Observe que todos os implantes terão uma quantidade mínima de fluido periprotético, o que é normal e não garante necessariamente a investigação de BIA-ALCL. A drenagem do fluido é para fins diagnósticos e a intenção não é necessariamente drenar todo o seroma; no entanto, alguns pacientes com desconforto significativo de uma grande coleção de fluidos se beneficiarão com a drenagem terapêutica. Coleta-se fluido de seroma fresco e porções representativas da cápsula para enviar para cultura e testes de patologia especificamente com a intenção de "descartar BIA-ALCL". A aspiração por agulha fina (FNA) é realizada sob orientação de ultrassom, normalmente por um radiologista intervencionista. Em um ambiente baseado em consultório, os médicos podem, alternativamente, usar uma cânula de lipopreenchimento de ponta romba para evitar danos ao implante. O exame por um hematopatologista experiente deve incluir o exame citológico do fluido do seroma com citologia (esfregaços corados de *Wright Giems*), bloco de células, citometria de fluxo e imunohistoquímica (incluindo estudos de expressão de linfoma quinase anaplásico [ALK])<sup>16</sup>. Para BIA-ALCL, CD30 será positivo e ALK será negativo.

A ultrassonografia é a modalidade de imagem de escolha para aqueles com suspeita de BIA-ALCL. Nessa população, a sensibilidade e a especificidade do ultrassom para detectar um derrame (84 e 75%) ou uma massa (46 e 100%) são semelhantes ou melhores do que as obtidas com a tomografia computadorizada ou ressonância magnética. Na ultrassonografia, a cápsula ao redor do implante pode estar espessada e fibrosa ou pode ter uma aparência aparentemente normal, consistente com a subavaliação de BIA-ALCL. Se uma massa estiver presente, ela pode se projetar para dentro do implante, criando uma distorção de efeito de massa na imagem, ou a massa pode se projetar para fora do tecido mole. A mamografia é menos sensível que a ultrassonografia para detectar um derrame ou massa no contexto de BIA-ALCL. Para casos confirmados, a tomografia por emissão de pósitrons (PET) pode ser usada para identificar doenças à distância e para vigilância subsequente.

O BIA-ALCL é um diagnóstico clínico-patológico

baseado em características morfológicas características e padrões imunohistoquímicos encontrados em amostras de biópsia em conjunto com as características clínicas encontradas na apresentação. Um diagnóstico de BIA-ALCL requer um tumor com espécime patológico adequado para análise: seja revestindo uma cápsula de implante mamário ou envolvendo uma efusão em torno de um implante mamário, neoplasia com grandes células linfoides anaplásicas com citoplasma abundante e núcleos pleomórficos; o tumor demonstra marcadores de células T com expressão uniforme de CD30 por imuno-histoquímica e uma população de células T clonal expandida na citometria de fluxo e negativo para proteína anaplásica de linfoma quinase (ALK) ou translocações envolvendo o gene *ALK* no cromossomo 2q23. O BIA-ALCL deve ser diferenciado de linfoma primário da mama, ALCL sistêmico, ALCL cutâneo primário, ALCL nodal com envolvimento da mama, câncer de mama primário ou recorrente e complicações não malignas de implantes mamários, incluindo infecção mamária. Com base nas características histológicas, o BIA-ALCL com suas grandes células pleomórficas pode ser diferenciado do câncer de mama primário ou recorrente, que é um carcinoma originado de componentes epiteliais.

ALCL nodal com envolvimento da mama, embora a ALCL na mama tenha sido relatada na ausência de implantes mamários, neste cenário a ALCL geralmente é um processo infiltrativo difuso em todo o parênquima mamário ou ocorre em conjunto com doença sistêmica, enquanto a BIA-ALCL sempre ocorre nas proximidades do implante e da cápsula e a doença disseminada na apresentação é incomum. O BIA-ALCL é ALK-negativo, enquanto o ALCL sistêmico pode ser ALK-negativo ou ALK-positivo. ALCL cutâneo primário (PC-ALCL) - BIA-ALCL e PC-ALCL são ALK-negativos. Casos raros de BIA-ALCL têm envolvimento da pele, no entanto, ao contrário do BIA-ALCL, o PC-ALCL está confinado à pele e não envolve a cápsula fibrosa ao redor dos implantes mamários.

O Linfoma primário da mama é uma doença do parênquima mamário e é predominantemente um linfoma de células B (65 a 90%), enquanto BIA-ALCL é puramente um linfoma de células T que surge em uma efusão ao redor do implante ou na cápsula da cicatriz ao redor de um implante mamário. Linfoma de células AB associado a um implante mamário (ou seja, crescendo no implante) não foi descrito. Pacientes com linfoma de células B podem ter implantes mamários, mas o linfoma não está em continuidade com o implante ou cápsula. A diferenciação de um seroma devido a BIA-ALCL de um seroma benigno pode não ser possível apenas na imagem. No entanto, o seroma relacionado com BIA-ALCL demonstrará coloração característica de células na imuno-histoquímica de CD30, enquanto um seroma benigno é um soro relativamente acelular não irá corar para CD30.

As recomendações de consenso de especialistas foram desenvolvidas por um painel de revisão de

especialistas multidisciplinares<sup>16</sup>, o NCCN e o Instituto Nacional do Câncer da França (Agence Nationale de Sécurité du Médicament [ANSM]). Para todos os pacientes com BIA-ALCL, recomendamos a ressecção cirúrgica completa do implante, da cápsula e de qualquer massa associada. Para pacientes com doença localizada (apresentando como derrame ou massa maligna) que podem ser completamente excisados por remoção cirúrgica do implante mamário e cápsula (Ann Arbor estágio IE, MD Anderson TNM Estágio 1A a 2A), sugerimos nenhuma terapia adjuvante (quimioterapia, radioterapia). Para pacientes com invasão irressecável da parede torácica ou envolvimento de linfonodos regionais (estágio IIE, estágio 2B a 4 MD Anderson), sugerimos quimioterapia adjuvante de acordo com as Diretrizes da NCCN com a colaboração da equipe multidisciplinar de um oncologista de linfoma. As diretrizes da NCCN permitem um regime baseado em antraciclina (ou seja, EPOCH: etoposídeo, prednisona, vincristina [Oncovin], ciclofosfamida e cloridrato de doxorubicina; CHOP: ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona em terapia de primeira linha) ou brentuximabe BIA-ALCL avançado. A experiência inicial com o tratamento de pacientes com ALCL avançado demonstra a eficácia da terapia direcionada com brentuximabe vedotina. Obtem-se biópsias para confirmar doença residual, disseminada ou recorrente com suspeita de imagem. Para pacientes com doença disseminada comprovada ou pacientes que falham apenas na terapia cirúrgica, segue-se uma abordagem idêntica ao tratamento de ALCL sistêmico de novo ALK-negativo.

O BIA-ALCL confinado a cápsula mais comumente segue um curso indolente após o tratamento cirúrgico adequado, sem a necessidade de terapia adjuvante (quimioterapia, radioterapia)<sup>10,16</sup>. Em uma análise retrospectiva de 87 pacientes com BIA-ALCL seguidos por uma mediana de 30 meses, a sobrevida global mediana estimada foi de 13 anos com taxas de sobrevida de três e cinco anos de 93 e 89%, respectivamente<sup>10,16</sup>. A taxa de sobrevida livre de eventos (EFS) em um ano foi maior naqueles submetidos à excisão cirúrgica completa (96%) em comparação com aqueles tratados com cirurgia mais limitada (40%), radioterapia (82%) ou quimioterapia (76%). Uma série retrospectiva descreveu os resultados de 55 pacientes submetidos à cirurgia para BIA-ALCL seguida por quimioterapia (39 pacientes), espera vigilante (12 pacientes) ou radioterapia (4 pacientes)<sup>8,16</sup>. As taxas de sobrevida global e livre de progressão foram altas e semelhantes, independentemente de os pacientes terem recebido quimioterapia. Quando comparados com aqueles que apresentam doença apenas de seroma, os 18 pacientes que apresentam uma massa tinham menos probabilidade de alcançar uma remissão completa (72 versus 93%) e tiveram taxas de sobrevivência inferiores em três (82 versus 100%) e cinco (75 versus 100%) anos. No entanto, quando a capacidade de

extirpar completamente a massa foi levada em consideração, as taxas de recorrência e o prognóstico foram semelhantes. Assim, o pior prognóstico provavelmente foi devido ao controle inadequado da disseminação local da doença.

Um estudo retrospectivo de várias instituições relatou resultados entre 66 mulheres que foram submetidas à ressecção cirúrgica com remoção do implante e capsulectomia completa, seguida de reconstrução com implantes lisos ou tecidos autólogos. Com acompanhamento médio de 42 meses, não houve complicações cirúrgicas relatadas e nenhuma recorrência local de BIA-ALCL, mas um paciente desenvolveu metástases ósseas disseminadas. Houve satisfação geral entre as mulheres que se submeteram à reconstrução cirúrgica de repetição.

Em uma revisão retrospectiva de 60 pacientes, 93% dos pacientes foram submetidos à capsulectomia e remoção do implante<sup>8,16</sup>. Mais pacientes sem massa alcançaram remissão completa em comparação com aqueles com massa (93% de 42 pacientes em comparação com 72% de 18 pacientes). A sobrevida global mediana para pacientes com uma massa mamária discreta foi de 12 anos, enquanto a sobrevida global mediana não foi alcançada para pacientes que não tinham uma massa mamária discreta. Uma revisão incluiu 87 pacientes com BIA-ALCL tratados apenas com cirurgia (40%); cirurgia e radiação (9%); cirurgia e quimioterapia (19%); cirurgia, quimioterapia e radiação (30%); ou apenas com quimioterapia (2%)<sup>10,16</sup>. Tanto a presença de massa no momento do diagnóstico quanto a extensão da doença extracapsular foram associadas a um risco aumentado de recorrência e morte do paciente. Em um acompanhamento médio de 45 meses, 28% tinham doença recorrente, dos quais 73% foram tratados com quimioterapia de resgate. A excisão cirúrgica completa da doença teve a menor taxa de recorrência de 4% em um, três e cinco anos. A presença de doença bilateral é um fator de risco putativo para um prognóstico ruim, mas o pequeno número de casos relatados impede uma avaliação definitiva desse fator de risco potencialmente negativo.

A Cirurgia Plástica Fundação, Sociedade Americana de Cirurgiões Plásticos, e FDA têm trabalhado em conjunto para criar o perfil (Patient Registry e Outcomes for Breast Implant Lymphoma and Epidemiology) registro, que é um registro prospectivo e repositório de dados sobre o BIA-ALCL. O site PROFILE, que pode ser encontrado em Profile: Investigating Breast Implant ALCL, também fornece aos cirurgiões plásticos, oncologistas e pacientes as informações de que precisam sobre implantes mamários e tratamento de BIA-ALCL. O FDA recomenda especificamente a notificação de casos confirmados ao registro PROFILE e ao site MedWatch<sup>17</sup>. Mais pesquisas são necessárias para determinar o papel exato dos implantes mamários na etiologia da doença, para determinar se algumas mulheres têm uma predisposição para o

desenvolvimento da doença e para determinar se há algum paciente ou fator de risco modificável pelo implante.

O estabelecimento e caracterização de uma linha celular modelo BIA-ALCL (TLBR-1), bem como o heterotransplante da doença em camundongos imunocomprometidos, foi relatado<sup>18</sup>. O estabelecimento de linhagens celulares a partir de efusão ou biópsias excisionais será importante para caracterizar completamente a doença e identificar potenciais alvos moleculares. Pesquisas futuras no desenvolvimento de linhas celulares primárias e modelos biológicos serão importantes para elucidar completamente a etiologia e patogênese exata da BIA-ALCL.

## 5. CONCLUSÃO

O linfoma anaplásico de células grandes associado a implante mamário é um linfoma de células T periférico CD30-positivo incomum que surge ao redor de implantes mamários de superfície texturizada colocados para indicações reconstrutivas ou cosméticas. Entre as mulheres com implantes mamários, o risco absoluto de desenvolver BIA-ALCL é baixo e a triagem ou remoção profilática do implante não é recomendada. A maioria dos casos apresenta aproximadamente uma década após a colocação do implante com um seroma ou, menos comumente, uma massa mamária discreta adjacente ao implante. Embora a maioria dos casos seja unilateral, o envolvimento bilateral da mama foi relatado em uma minoria de pacientes com implantes mamários bilaterais.

O tumor envolve a superfície luminal da cápsula fibrosa ao redor do implante e pode apresentar vários graus de infiltração da cápsula, do tecido mole circundante ou do parênquima mamário. As células tumorais CD30-positivas se assemelham morfológicamente às da ALCL sistêmica. Ao contrário do ALCL sistêmico, o BIA-ALCL não apresenta expressão de linfoma quinase anaplásico (ALK) e não apresenta rearranjos gênicos envolvendo o gene *ALK* no cromossomo 2p23. A avaliação dos casos suspeitos inclui exame bilateral das mamas, ultrassonografia da mama envolvida, aspiração do derrame (seroma) e biópsia da cápsula. O fluido do seroma é enviado para cultura e exames de patologia específicos, como a imunohistoquímica para CD30.

BIA-ALCL é um diagnóstico clínico-patológico baseado em características morfológicas características e padrões imunohistoquímicos encontrados em espécimes de biópsia em conjunto com as características clínicas encontradas na apresentação. Deve ser diferenciado de linfoma de mama primário, ALCL cutâneo primário, ALCL nodal com envolvimento de mama, câncer de mama primário, complicações não malignas de implantes mamários e infecção mamária. O estágio da doença geralmente pode ser determinado com base nos achados patológicos no momento da ressecção cirúrgica completa em conjunto com os achados na imagem (isto

é, tomografia por emissão de pósitrons/ tomografia computadorizada [PET/ CT]). A doença disseminada sugerida na imagem deve ser confirmada patologicamente.

Os dados sobre o tratamento da BIA-ALCL vêm de séries de casos e relatos de casos. A abordagem é geralmente consistente com as recomendações de consenso de especialistas. Para todos os pacientes com BIA-ALCL, recomendamos a ressecção cirúrgica completa do implante, da cápsula e de qualquer massa associada. Esta recomendação está de acordo com as diretrizes BIA-ALCL da *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN). Para pacientes com doença localizada (apresentando como derrame ou massa maligna) que podem ser completamente excisados por remoção cirúrgica do implante mamário e cápsula (Ann Arbor estágio IE, MD Anderson TNM Estágio 1A a 2A), sugerimos nenhuma terapia adjuvante (quimioterapia, radioterapia). Para pacientes com doença disseminada confirmada patologicamente ou pacientes que falham na terapia cirúrgica isolada, seguimos as diretrizes da NCCN com um regime baseado em antraciclina (isto é, CHOP) ou brentuximabe vedotina para terapia de primeira linha.

Após a conclusão da terapia, os pacientes são vistos em intervalos periódicos para monitorar as complicações do tratamento e avaliar uma possível recidiva. BIA-ALCL geralmente parece ser uma doença biologicamente indolente com um bom prognóstico com ressecção cirúrgica completa, desde que não haja extensão além da cápsula do implante.

## 6. REFERÊNCIAS

- [1] George EV, Pharm J, Houston C, et al. Breast implant-associated ALK-negative anaplastic large cell lymphoma: a case report and discussion of possible pathogenesis. *Int J Clin Exp Pathol* 2013; 6:1631.
- [2] Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016; 127:2375.
- [3] Morris SW, Kirstein MN, Valentine MB, et al. Fusion of a kinase gene, *ALK*, to a nucleolar protein gene, *NPM*, in non-Hodgkin's lymphoma. *Science* 1994; 263:1281.
- [4] Jacobsen E. Anaplastic large-cell lymphoma, T-null-cell type. *Oncologist* 2006; 11:831.
- [5] Laurent C, Nicolae A, Laurent C, et al. Gene alterations in epigenetic modifiers and JAK-STAT signaling are frequent in breast implant-associated ALCL. *Blood* 2020; 135:360.
- [6] Brody GS, Deapen D, Taylor CR, et al. Anaplastic large cell lymphoma occurring in women with breast implants: analysis of 173 cases. *Plast Reconstr Surg* 2015; 135:695.
- [7] Lipworth L, Tarone RE, McLaughlin JK. Breast implants and lymphoma risk: a review of the epidemiologic evidence through 2008. *Plast Reconstr Surg* 2009; 123:790.
- [8] Miranda RN, Aladily TN, Prince HM, et al. Breast implant-associated anaplastic large-cell lymphoma: long-term follow-up of 60 patients. *J Clin Oncol* 2014; 32:114.
- [9] 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; 39:S3.
- [10] 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 Clin Oncol* 2016; 34:160.
- [11] Hu H, Jacombs A, Vickery K, et al. 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; 135:319.
- [12] Aladily TN, Medeiros LJ, Amin MB, et al. Anaplastic large cell lymphoma associated with breast implants: a report of 13 cases. *Am J Surg Pathol* 2012; 36:1000.
- [13] de Boer M, van Leeuwen FE, Hauptmann M, et al. Breast Implants and the Risk of Anaplastic Large-Cell Lymphoma in the Breast. *JAMA Oncol* 2018; 4:335.
- [14] Cordeiro PG, Ghione P, Ni A, et al. Risk of breast implant associated anaplastic large cell lymphoma (BIA-ALCL) in a cohort of 3546 women prospectively followed long term after reconstruction with textured breast implants. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2020; 73:841.
- [15] Doren EL, Miranda RN, Selber JC, et al. U.S. Epidemiology of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma. *Plast Reconstr Surg* 2017; 139:1042.
- [16] Kim B, Predmore ZS, Mattke S, et al. Breast Implant-associated Anaplastic Large Cell Lymphoma: Updated Results from a Structured Expert Consultation Process. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 2015; 3:e296.
- [17] Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J Clin Oncol* 2014; 32:3048.
- [18] Lechner M, Carty MJ, Pribaz JJ, Antin JH, et al. A patient death attributable to implant-related primary anaplastic large cell lymphoma of the breast. *Plast Reconstr Surg* 2011; 128:112e.