

Ricardo Abelha
Elvio Bueno Garcia
Heitor F. C. Gomes

MANUAL PARA

DIAGNÓSTICO,
CONDUTA E
NOTIFICAÇÃO DO

**LINFOMA
ANAPLÁSICO
DE GRANDES
CÉLULAS**

ASSOCIADO AOS

**IMPLANTES
MAMÁRIOS
DE SILICONE**

MANUAL PARA

DIAGNÓSTICO, CONDUTA E NOTIFICAÇÃO DO **LINFOMA ANAPLÁSICO DE GRANDES CÉLULAS** ASSOCIADO AOS **IMPLANTES MAMÁRIOS DE SILICONE**



MESTRADO PROFISSIONAL EM CIÊNCIA,
TECNOLOGIA E GESTÃO APLICADAS À
REGENERAÇÃO TECIDUAL

UNIFESP

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra desde que citada a fonte.
Não é permitida a sua comercialização.

Elaboração:

Ricardo Abelha

Elvio Bueno Garcia

Heitor Carvalho Gomes

Projeto Gráfico:

Jakson Guedes

Revisão do Português:

Enza Rafaela Paste Camata

Este Manual foi desenvolvido durante o Curso de Mestrado Profissional em
Ciência, Tecnologia e Gestão aplicadas à Regeneração Tecidual
Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP.



Heitor F. C. Gomes



Elvio Bueno Garcia



Ricardo Abelha

2ª Edição
Ricardo Abelha
2019

Manual para diagnóstico, conduta e notificação do Linfoma Anaplásico de grandes
células associado ao implante de silicone / Ricardo Abelha *et al.* 2018

1. Manuais - 2. Linfoma Anaplásico de células grandes - 3. "Mama" - 4. implante
mamário - 5. linfoma

I. Abelha, Ricardo.

II. Garcia, Elvio Bueno.

III. Gomes, Heitor Carvalho.

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO	6
INTRODUÇÃO	7
COMO DIAGNOSTICAR?	10
COMO ESTADIAR?	12
COMO CONDUZIR?	15
COMO TRATAR?	17
COMO NOTIFICAR?	19
CONSIDERAÇÕES FINAIS	21
FLUXOGRAMA	23
BIBLIOGRAFIA	24



APRESENTAÇÃO

Este manual tem por objetivo sistematizar as condutas referentes ao primeiro contato do cirurgião plástico com os casos suspeitos de Linfoma Anaplásico de grandes células associado ao implante mamário de silicone, uniformizando a prática dos profissionais na realização do correto diagnóstico e das etapas seguintes à identificação da doença.

Trata-se de um guia para os cirurgiões plásticos que ainda não estão familiarizados com essa variedade neoplásica.

Espera-se com isso otimizar a detecção da doença, padronizar a notificação e iniciar o tratamento ou referenciar para os grandes centros o quanto antes.

INTRODUÇÃO

○ Linfoma Anaplásico de Grandes Células Associado ao Implante Mamário de Silicone (BIA-ALCL) é um tipo raro de Linfoma não Hodgkin de células T, ALK negativo (*anaplastic lymphoma kinase*) que difere do linfoma primário da mama de células B, e que foi integrado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em 2016 à família dos ALCL já existentes.

O FDA (Food and Drug Administration) apontou que até julho de 2019 foram confirmados 573 casos no mundo e 33 mortes.

A incidência varia de 1:2.832 a 1:86.029, dependendo do grau de textura na superfície do implante.

Todos os casos de BIA-ALCL possuem relação com implantes texturizados de silicone (preenchidos com silicone ou solução salina), não podendo ser descartada até momento a associação com implantes lisos, tanto para uso em mamoplastias de aumento como para as reconstruções.

Dados recentes identificaram incidência em 3 pacientes transexuais, provando suscetibilidade não-exclusiva de mulheres.

O BIA-ALCL é subdividido em dois subgrupos: *in situ* e invasivo.

Na variedade *in situ* (melhor prognóstico) as células neoplásicas são observadas na superfície interna da capsula fibrotica e/ou livres no seroma que circunda o implante, enquanto na variedade invasiva (pior prognóstico) as células neoplásicas infiltram a capsula podendo invadir tecidos adjacentes (parênquima mamário, fáscia muscular, músculo e arcabouço torácico).

Raramente a doença se manifesta com linfonodomegalias regionais isoladas ou massas sem o seroma. O diagnóstico baseia-se no estudo citológico do seroma (linfócitos pleomórficos) ou anatomopatológico do(s) nódulo(s) e análise imuno-histoquímica com pesquisa principalmente dos marcadores CD30 e ALK.

Séries de casos publicados demonstram falta de padronização na detecção e manejo do BIA-ALCL, além de ampla variedade de estratégias terapêuticas, sendo empregadas em todos os estágios da doença.

A NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) é uma aliança de 27 dos principais centros de câncer do Mundo, que definem recomendações para a prevenção, diagnóstico e manejo de malignidades.

As Diretrizes da NCCN em Oncologia (*NCCN Guidelines*) representam os padrões oficiais de oncologia utilizados em quase todo o Mundo, que se aplicam a aproximadamente 97% dos pacientes com câncer. A NCCN publica anualmente Diretrizes de Práticas Clínicas para Linfomas Não-Hodgkin e, pela primeira vez em 2016, o gerenciamento do BIA-ALCL foi incluído, significando uma adição importante e necessária nas diretrizes. A nova diretriz foi alcançada por consenso de oncologistas clínicos, cirurgiões plásticos, radio-oncologistas e oncologistas cirúrgicos, focando o diagnóstico e o manejo de todas as etapas dos muitos subtipos de linfoma, com base nos dados mais atuais disponíveis.



COMO DIAGNOSTICAR?

A apresentação mais comum se dá por coleção peri-implante tardia (10 meses a 27 anos pós cirurgia, sendo mais comum entre 9 a 10 anos de pós-operatório) ou por massa capsular, podendo estar associado ao aumento dos seios, erupções cutâneas, contratura capsular, linfadenopatia regional e febre. A contratura capsular isolada ainda não foi descrita em casos confirmados.

Os primeiros passos a serem dados ao receber um caso de aumento volumétrico uni ou bilateral das mamas em pós-operatório tardio de mamoplastia de aumento com implantes de silicone, devem incluir estudo ultrassonográfico das mamas para investigação de líquido, massas e linfonodos regionais aumentados: axilar, supra-clavicular e da cadeia mamária interna (**Fotografia 1**).

A sensibilidade e especificidade do ultrassom (USG) para detectar um derrame (84% e 75%) ou uma massa (46% e

100%) foram semelhantes ou melhores que a tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RNM), porém se o USG for indeterminado, esses dois últimos métodos poderão ser utilizados, assim como a tomografia por emissão de pósitrons (PET-Scan) em casos selecionados.

As coleções de fluido devem ser puncionadas com o auxílio da USG, podendo ser realizado em ambiente ambulatorial (Fotografia 1). O volume enviado para análise deve ser de 5 a 10ml. A biopsia é necessária na presença de massa suspeita.

É essencial para a confirmação do diagnóstico de BIA-ALCL a solicitação de imuno-histoquímica e citometria de fluxo, apresentando CD30 positivo e ALK negativo. Se o diagnóstico permanecer indeterminado, recomenda-se apoio da equipe de onco-hematologia. Caso a patologia seja negativa, conduzir como seroma benigno.



Fotografia 1: Foto: Olaya Sanchez Crespo M.D.



COMO ESTADIAR?

MD Anderson Câncer Center (MDA) desenvolveu um sistema de estadiamento aplicável ao BIA-ALCL, utilizando a classificação TNM, e que hoje é utilizado nos principais *guidelines* do tema. (Tabela 1, Figura 1 e Figura 2).

ESTADIAMENTO				
Tamanho do tumor	T1	T2	T3	T4
T	Células dispersas no seroma ou aderidas na superfície interna da cápsula	Células infiltradas superficialmente na superfície interna da cápsula	Grupo de células infiltradas na cápsula	Tumoração extravasando a cápsula
Linfonodos	N0	N1	N2	
N	Sem envolvimento linfonodal	1 linfonodo regional	Múltiplos linfonodos regionais	
Metástases	M0	M1		
M	Sem metástase	Com metástase		
ESTÁGIO				
	Estágio IA: T1N0M0	Estágio IIA: T4N0M0	Estágio III: T1-4N2M0, T4N1M0	
	Estágio IB: T2N0M0	Estágio IIB: T1-3N1M0	Estágio IV: T1-4N0-2M1	
	Estágio IC: T3N0M0			

Tabela 1.

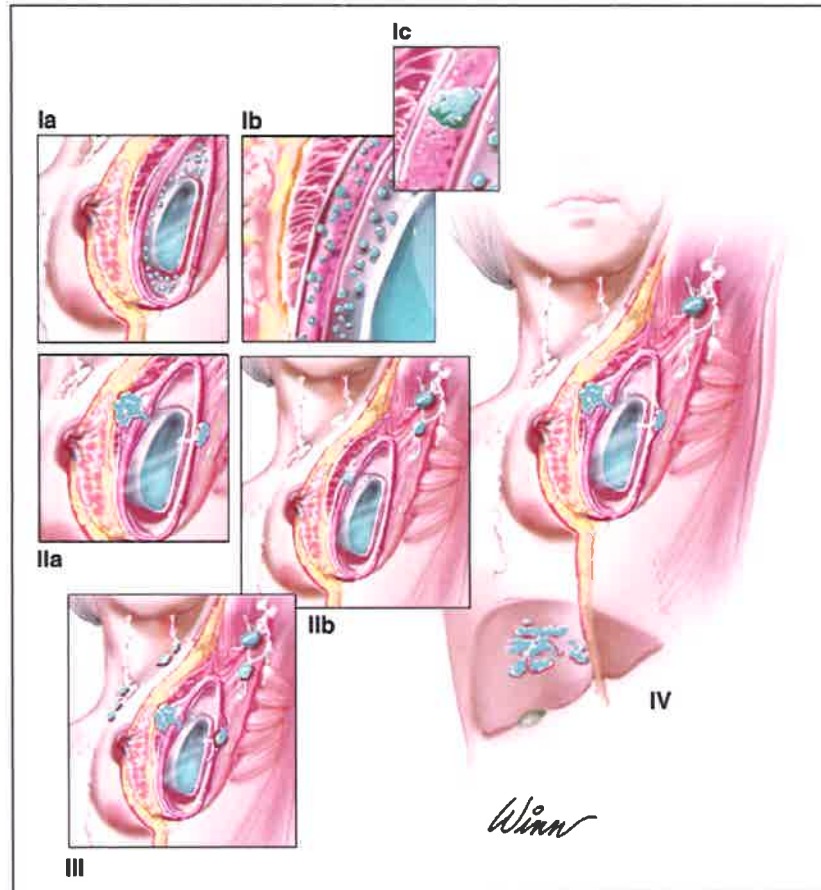


Figura 1: Representação da disposição das células tumorais, graus de infiltração e extravasamento para estruturas distantes de acordo com a classificação TNM para tumores sólidos. (Foto adaptada da ilustração original de Dave Arten, MA, CMI, em Clemens et al)

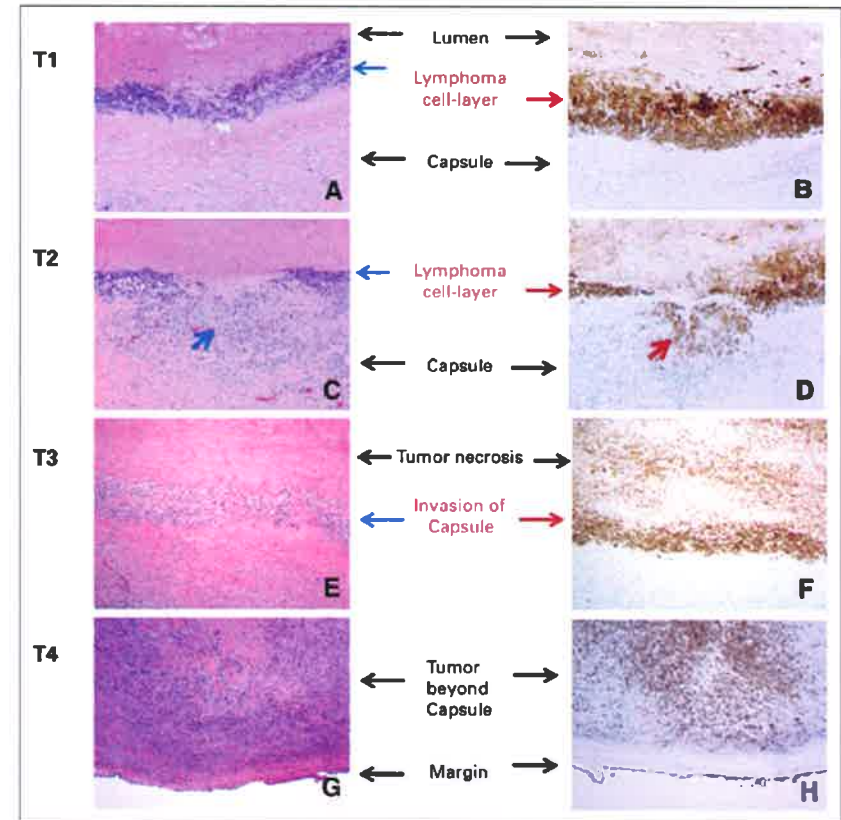


Figura 2: T1 Células neoplásicas confinadas na efusão ou aderidas na superfície capsular interna (A e B); T2 Células neoplásicas infiltradas na superfície capsular interna (C e D); T3 Grupo de células neoplásicas infiltradas na espessura da capsula (E e F); T4 Células neoplásicas extravasando a capsula e atingido tecidos vizinhos ou parênquima mamário. Coluna esquerda, hematoxilina e eosina; coluna direita, imuno-histoquímica; magnificação x100 (Figura adaptada de Clemens et al)

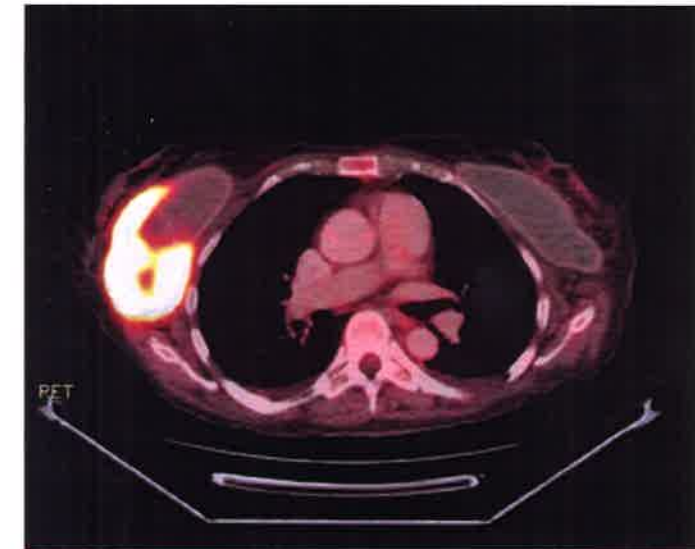


COMO CONDUZIR?

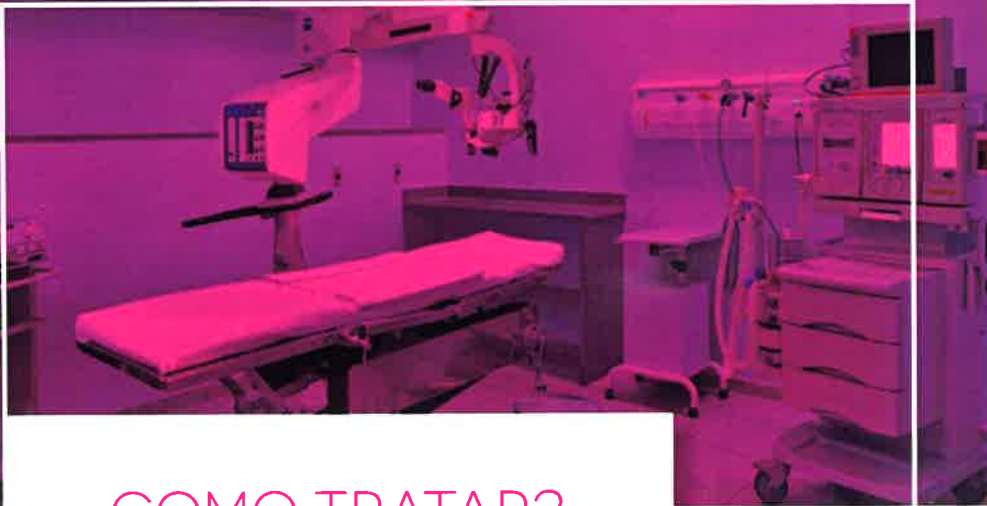
Confirmado o diagnóstico, é recomendável a incorporação de uma equipe multidisciplinar para o manejo dos pacientes. Solicitar exames laboratoriais de rotina: hemograma, cálcio livre, glicose, proteínas totais e frações, albumina, sódio, potássio, ureia, creatinina, gasometria venosa, TGO, TGP, bilirrubina total e frações, lactato desidrogenase (DHL) e sorologia para hepatite (caso a quimioterapia adjuvante estiver sendo considerada).

As mulheres em idade fértil devem realizar o teste de gravidez antes de iniciar o tratamento oncológico.

Biópsia da medula óssea pode ser considerada em casos confirmados, mas na maioria das vezes é desnecessária, exceto em casos selecionados, com evidência ou suspeita de disseminação sistêmica, podendo ser deixada ao critério do oncologista.



Fotografia 2 Clemens et al



COMO TRATAR?

As diretrizes definidas pela NCCN confirmam que o diagnóstico precoce e a excisão cirúrgica completa do nódulo (quando houver), da cápsula fibrosa e retirada do implante (bilateralmente) é a melhor abordagem para o tratamento de pacientes com essa doença. Estágios IA e IIA podem ser tratados apenas com cirurgia na maioria dos casos. As metas cirúrgicas são capsulectomia total bilateral com remoção dos implantes mamários, excisão de qualquer massa capsular associada e biópsia excisional de linfonodo(s) suspeito(s). Ressecção incompleta da cápsula está associada a recorrência e baixa expectativa de vida. A remoção do implante contra-lateral é mandatória uma vez que aproximadamente 4,6% dos casos demonstraram linfoma incidental.

Até o presente momento não há indicação clara para mastectomia radical, biópsia de linfonodo sentinela ou esvaziamento axilar.

O diálogo e acompanhamento com o cirurgião oncológico pode ser benéfico para cirurgiões plásticos não habituados à ablação cirúrgica de uma neoplasia. Os pacientes com doença localizada e ressecada obtiveram resultados excelentes, com a grande maioria permanecendo livre de progressão a longo prazo.

Ainda não é possível orientar uma abordagem ideal para pacientes que não obtiveram excisão completa ou que se apresentam com a doença disseminada. Aqueles com doença residual local, margens positivas ou doença irresssecável com invasão da parede torácica podem se beneficiar da terapia de radiação. A doença arrastada com envolvimento linfonodal exige terapia quimioterápica (estágios IIB a IV) podendo ser considerada abordagem padrão para a variedade sistêmica do linfoma, embora os dados ainda sejam limitados.



COMO NOTIFICAR?

Segundo dados da ISAPS (*International Society of Aesthetic Plastic Surgery*), o Brasil é o segundo país que mais realizou cirurgia de inclusão de próteses mamárias de silicone no mundo no ano de 2016, ficando atrás somente dos Estados Unidos, porém a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) não registrou nenhum caso de BIA-ALCL até o momento, o que sugere falha no sistema de farmacovigilância dos implantes mamários.

O NOTIVISA (Sistema Nacional de Notificações para Vigilância Sanitária) é o portal de notificação brasileiro que tem como objetivo criar um canal único de comunicação para notificação e investigação de ocorrências relacionadas à saúde, mas até o momento no portal, não existe campo para notificação de doenças ocasionadas por produtos médico-hospitalares ou banco de dados sobre neoplasias relacionadas à próteses e órteses.

A Comissão de Silicone, criada pela Sociedade Brasileira de Cirurgia Plástica (SBCP) busca centralizar os casos confirmados além das principais informações acerca do BIA-ALCL, objetivando entender melhor o papel dos implantes mamários nesta etiologia. Em breve a comissão disponibilizará a plataforma para coleta de dados e registro de casos, no momento a notificação está sendo realizada através do email silicone@cirurgioplastica.org.br

O PROFILE (*Patient Registry Outcomes for Breast Implants and Anaplastic Large Cell Lymphoma Etiology and Epidemiology*) representa ação conjunta do FDA (*Food and Drug Administration*), ASPS (*American Society of Plastic Surgery*) e PSF (*Plastic Surgery Foundation*) no registro de todos os casos confirmados de BIA-ALCL no mundo e construção de banco de dados, através de uma plataforma onde também é disponibilizada ampla bibliografia sobre o tema.





CONSIDERAÇÕES FINAIS

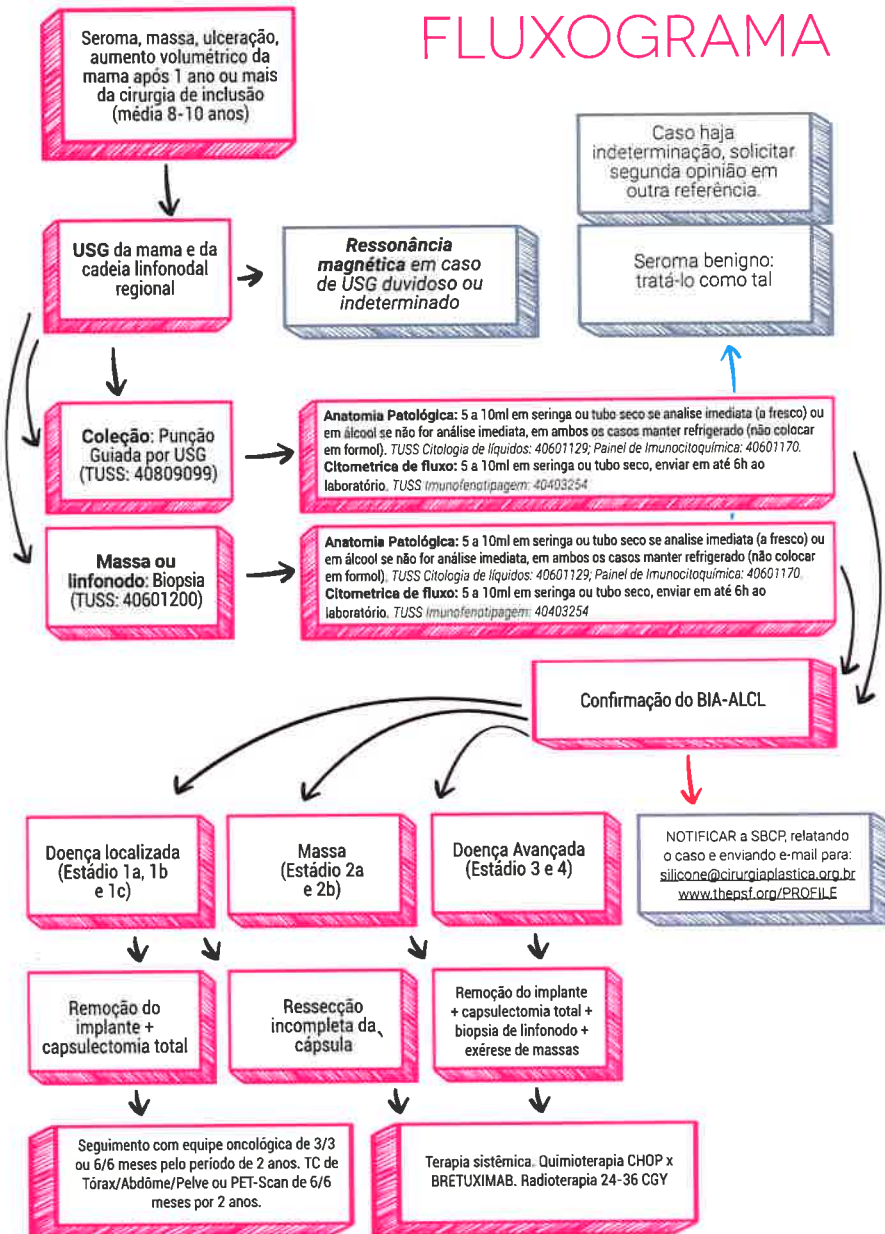
Embara os dados sejam limitados, pode ser levada em consideração uma abordagem padrão para ALCL sistêmica como quimioterapia baseada na combinação de Antraciclina ou, alternativamente Brentuximab Vedotina, que é um conjugado anticorpo-fármaco formado por um anticorpo monoclonal quimérico anti-CD30 ligado a um inibidor de microtúbulos, exercendo potente atividade anti-tumoral. Ensaios prospectivos de pacientes com BIA-ALCL nos principais centros de referência podem ajudar a delinear a sensibilidade quimioterápica e a eficácia de novos agentes. Os desfechos dos esquemas quimioterápicos no BIA-ALCL são de pequenas séries de casos retrospectivos e um plano de tratamento deve levar em conta as comorbidades, a exposição anterior à quimioterapia e os objetivos gerais do tratamento.

Em artigo publicado no *Jornal de Oncologia Clínica*, em 2015, Clemens, Medeiros e colegas, acompanharam 87 pacientes diagnosticados com BIA-ALCL em diferentes estágios evolutivos: IA (35,6% somente seroma), IB (11,5%), IC (13,8%), IIA (25,3%), IIB (4,6%) e III (9,2%), sendo nenhum no estágio IV (0%). A sobrevida global foi de 94% após 3 anos e 91% após 5 anos. A excisão cirúrgica completa foi responsável pela maior taxa de sobrevida em comparação com todas as outras intervenções terapêuticas. A taxa de recorrência após a excisão cirúrgica completa foi de 14,3% nos pacientes no estágio T4 e 0% nos pacientes nos estágios T1 e T2 ($P = 0,001$).

A exérese cirúrgica e capsulectomia é frequentemente curativa nos casos confinados à cápsula. Avanços de novos agentes quimioterápicos demonstraram sucesso inicial podendo ser ideais na forma avançada da doença. A compreensão e a implementação de uma abordagem padronizada são fundamentais para evitar atrasos no diagnóstico, evitando a progressão da doença e sequelas adversas.



FLUXOGRAMA



BIBLIOGRAFIA

Anaplastic Large Cell Lymphoma (ALCL) In Women with Breast Implants: Preliminary FDA Findings and Analyses. <http://www.fda.gov/MedicalDevices/Products>

Cassiani SH, Rodrigues LP. A técnica Delphi e a técnica de grupo nominal como estratégias de coleta de dados das pesquisas em enfermagem. *Acta Paul Enferm.* 1996;9(3);76-83

Clemens MW, Miranda RN. Coming of age: Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma after 18 years of investigation. *Clin Plast Surg.*

Costa PB, Chagas ACMA, Joventino ES, Dodt RCM, Oría MOB, Ximenes LB. Construção e validação de manual educativo para promoção do aleitamento materno. *Ver Rene* 2013;14(6);1160-7.

Cullum N, Ciliska D, Haynes RB, Marks S. Enfermagem Baseada em evidências. Porto Alegre: Artmed; 2010.

Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. 2016.

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.

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.

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. *Plast Reconstr Surg*. IN PRESS. 2017.

Clemens MW, Nava MB, Rocco N, Miranda RN. Understanding rare adverse sequelae of breast implants: anaplastic large-cell lymphoma, late seromas, and double capsules. *Gland Surg* 2016.

Doren EL, Miranda RN, Selber JC, Garvey PB, Liu J, Medeiros LJ, Butler CE, Clemens MW. United States Epidemiology of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma. *Plast Reconstr Surg*.

National Comprehensive Cancer Network. <https://www.nccn.org/about>. Accessed October 1, 2016. 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*. 2016.

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.

Kempf W, Pfaltz K, Vermeer MH, et al. EORTC, ISCL, and USCLC consensus recommendations for the treatment of primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders: lymphomatoid papulosis and primary cutaneous anaplastic large-cell lymphoma. *Blood*. 2011.

Chott A, Vonderheid EC, Olbricht S, Miao NN, Balk SP, Kadin ME. The dominant T cell clone is present in multiple regressing skin lesions and associated T cell lymphomas of patients with lymphomatoid papulosis. *J Invest Dermatol*. 1996.

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. *Aesthet Surg J*. 2016.

US Food and Drug Administration. Anaplastic Large Cell Lymphoma. (ALCL) <http://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/ImplantsandProsthetics/BreastImplants/uom239995.htm>

Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al; Alliance, Australasian Leukaemia and Lymphoma Group; Eastern Cooperative Oncology Group; European Mantle Cell Lymphoma Consortium; Italian Lymphoma Foundation; European Organisation for Research; Treatment of Cancer/ Dutch Hemato-Oncology Group; Grupo Español de Médula Ósea; German High-Grade Lymphoma Study Group; German Hodgkin's Study Group; Japanese Lymphoma Study Group; Lymphoma Study Association; NCIC Clinical Trials Group; Nordic Lymphoma Study Group; Southwest Oncology Group; United Kingdom National Cancer Research Institute. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol*.

Younes A, Bartlett NL, Leonard JP, et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) for relapsed CD30-positive lymphomas. *N Engl J Med*. 2010.

Pro B, Advani R, Brice P, et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large-cell lymphoma: results of a phase II study. *J Clin Oncol*. 2012.

<http://portal.anvisa.gov.br/notivisa>

Mark W. Clemens, M.D. Garry S. Brody, M.D. Raman C. Mahabir, M.D. Roberto N. Miranda, M.D. How to Diagnose and Treat Breast Implant- Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma. 2018.

Gaudet G, Friedberg JW, Weng A, Pinkus GS, Freedman AS. Breast lymphoma associated with breast implants: Two case-reports and a review of the literature, 2002

Sahoo S, Rosen PP, Feddersen RM, Viswanatha DS, Clark DA, Chadburn A. Anaplastic large cell lymphoma arising in a silicone breast implant capsule: A case report and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med*. 2003.

Fritzsche FR, Pahl S, Petersen I, et al. Anaplastic large-cell non-Hodgkin's lymphoma of the breast in periprosthetic localisation 32 years after treatment for primary breast cancer: A case report. *Virchows Arch*. 2006

Neuman MK, Zimmel NJ, Bandak AZ, Kaplan BJ. Primary breast lymphoma in a patient with silicone breast implants: A case report and review of the literature. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2007

Wong AK, Lopategui J, Clancy S, Kulber D, Bose S. Anaplastic large cell lymphoma associated with a breast implant capsule: A case report and review of the literature. *Am J Surg Pathol*. 2008

Bishara MR, Ross C, Sur M. Primary anaplastic large cell lymphoma of the breast arising in reconstruction mammoplasty capsule of saline filled breast implant after radical mastectomy for breast cancer: An unusual case presentation. *Diagn Pathol*. 2009

Hanson SE, Gutowski KA. Primary T-cell lymphoma associated with breast implant capsule. *Plast Reconstr Surg*. 2010