

LINFOMA ANAPLÁSICO DE CÉLULAS GRANDES ASOCIADO A IMPLANTES MAMARIOS. PROPUESTA DE MANEJO

RICARDO A. LÓPEZ PÉREZ, JOSÉ PRINCE DUNO, MARCOS HERNÁNDEZ JIMÉNEZ, MARÍA E. GARCÍA CASTILLO, YAMILETH PIÑA CHIRINOS, ALDO REIGOSA YÁÑIZ

CENTRO MÉDICO GUERRA MÉNDEZ, UNIVERSIDAD DE CARABOBO, HOSPITAL METROPOLITANO DEL NORTE, INSTITUTO VENEZOLANO DE MASTOLOGÍA, INSTITUTO DE CIRUGÍA. VALENCIA, VENEZUELA

RESUMEN

OBJETIVO: El linfoma anaplásico de células grandes asociado a implantes mamarios es una rara entidad clínica descrita por primera vez en 1977 por Keech y Creech en relación con un implante salino de superficie rugosa, la cual ha venido en aumento progresivamente desde entonces. En general, el comportamiento sigue un curso indolente y de buen pronóstico en pacientes que reciben excisión quirúrgica en etapa temprana. **MÉTODO:** Se realizó una revisión bibliográfica y de casuística internacional para proponer un protocolo de manejo diagnóstico y terapéutico en pacientes sospechosos y con diagnóstico confirmado. **RESULTADOS:** Se definen criterios de sospecha, aproximación diagnóstica clínica, imagenológica y anatomopatológica, manejo multidisciplinario basado en tratamiento quirúrgico y sistémico. **CONCLUSIONES:** La realización de protocolos de manejo entre cirujanos plásticos, mastólogos, patólogos, imagenólogos y oncólogos representa la herramienta fundamental en el diagnóstico de pacientes sospechosos, así como su manejo una vez confirmada dicha entidad. Por otro lado el suministro de información a bases de datos internacionales es una contribución que favorece la investigación, revisiones estadísticas y manejos a futuro.

PALABRAS CLAVE: Linfoma anaplásico de células grandes, seroma, tumor linfoide, linfoma no Hodgkin.

SUMMARY

OBJECTIVE: Breast implant associated - anaplastic large cell lymphoma is a rare disease described by the first time in 1977 by Keech and Creech, related to texture surface breast implant which has been increasing the total numbers of cases since 1977. Generally speaking it is indolent and localized disease with excellent prognosis when patients receive surgical excision in early stages. **METHOD:** A review of the international literature and case by case study was done in order to suggest a protocol for diagnosis in suspicious patients and treatment in those with confirmed diagnosis. **RESULTS:** It's been defined suspicious criteria, also a clinical, imaging and pathological diagnosis approach, as well as a multidisciplinary management based on surgical and systemic treatment. **CONCLUSIONS:** Performing protocol with multidisciplinary teams consisting of Plastic surgeon, breast surgeon, pathologist, radiologist and oncologist, represents a key tool for the diagnosis of patients highly suspicious and the treatment for those whom are already diagnosed with the disease. Besides that, contributing with international databases improve investigations, statistical assessment and future management.

KEY WORDS: Lymphoma anaplastic large cell, seroma, lymphoid tumor, non-Hodgkin lymphoma

Recibido: 22/06/2021 Revisado: 12/08/2021

Aceptado para publicación: 10/09/2021

Correspondencia: Dr. Ricardo López P. Centro Médico Rafael Guerra Méndez, Valencia. Tel: 0414-3478969.

E-mail: dr.ricardolopez@gmail.com

Esta obra está bajo una Licencia *Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International* Licens

INTRODUCCIÓN

El linfoma anaplásico de células grandes (LACG) es un tumor linfoide sólido constituido por linfocitos T y es una de las variedades de linfoma no Hodgkin (LNH) ^(1,2). Se clasifica en: LACG sistémico, el cual es muy agresivo y generalmente ALK (*anaplastic lymphoma kinase*) positivo y LACG cutáneo puro de un curso bastante indolente ⁽³⁾. Por su parte, 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 por Keech y Creech ^(1,3), presente en pacientes con implantes salinos de superficie rugosa, generalmente ALK (-) y CD30 (+) y con un comportamiento indolente similar al cutáneo puro. A diferencia de su contraparte sistémica, el LACG-RIM evoluciona muy bien luego de la resolución quirúrgica, cuando es tratado en etapas tempranas ⁽¹⁻⁵⁾.

En el 2011, la *FDA* advirtió acerca del posible riesgo de presentar un tipo de linfoma no Hodgkin, (linfoma anaplásico de células grandes o LACG) asociado con el uso de implantes mamarios, basándose en 60 casos recopilados en la literatura desde 1997 hasta 2010 ^(1,3). Datos actuales obtenidos de la base de datos *PROFILE* (creada por la Sociedad Americana de Cirujanos Plásticos y la *FDA*), reportan una incidencia en el orden del 1,1 por cada 100 000 mujeres con implantes ^(1,6,7). En el año 2016, la OMS incluye a LACG en la clasificación de tumores linfoides ^(1,8). En ese mismo año el *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* establece lineamientos para el diagnóstico y tratamiento del LACG, los cuales actualiza en 2019 ^(9,10).

En Venezuela, la Sociedad Venezolana de Cirugía Plástica y Reconstructiva recomienda la incorporación de la información del riesgo

de LACG-RIM en el consentimiento informado previo a toda mamoplastia de aumento. Los objetivos del consentimiento informado están destinados a sensibilizar al paciente sobre la existencia de esta rara enfermedad, la comprensión de los síntomas de presentación, obligarlos a tomar medidas y dar seguimiento en caso de presentar los síntomas ⁽¹¹⁾. El consentimiento debe contener la información necesaria sobre el riesgo, la presentación de los síntomas y la importancia del control médico periódico.

En el presente trabajo se plantea como objetivo realizar una revisión bibliográfica acerca del LACG-RIM; particularmente su sintomatología, epidemiología, fisiopatología, clasificación y estadificación. Por otra parte, proponer un protocolo para el diagnóstico y tratamiento de esta entidad, de la misma manera como se ha hecho en otras latitudes, dado el número creciente de casos que se reportan a nivel mundial.

ETIOPATOGENIA

Se ha planteado un origen multifactorial, en donde estarían involucrados aspectos como: tipo de implante, base genética y contaminación ^(10,12).

Hasta la actualidad no está clara la etiología del LACG-RIM, pero existe una evidente relación entre la presencia de implantes mamarios texturizados con la aparición de esta enfermedad. Si bien la fisiopatología no está clara, algunos reportes validan distintas hipótesis.

En todas las series de estudios sobre LACG-RIM se encontró que la textura de la superficie del implante está asociada a un mayor riesgo de presentar la enfermedad. A raíz de estos hallazgos iniciales se han realizado estudios para establecer la relación entre el LACG y la textura de los implantes. La superficie de los implantes se clasifica en: lisos, nanotexturizados, texturizados, macrotexturizados y de poliuretano. Jones y col. ⁽¹³⁾ realizaron una clasificación de la textura de los implantes de acuerdo al área de superficie/rugosidad, clasificándolos en cuatro categorías:

Textura	Grado
Mínima	1
Baja	2
Intermedia	3
Alta	4

Los autores sometieron las conchas de once marcas de implantes a un ensayo de fijación bacteriana *in vitro* con cuatro patógenos (*Staphylococcus epidermidis*, *S. aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Ralstonia pickettii*) y estudiaron la relación entre el área de superficie, la rugosidad y el crecimiento bacteriano. En líneas generales, los implantes de texturas altas presentaron un mayor crecimiento bacteriano al ser comparados con los implantes de texturas mínimas. En el referido estudio, los implantes de Biocell de Allergan® y poliuretano de Silimed® son de grado 3 y 4 por presentar una mayor área de superficie y mayor rugosidad.

Magnusson y col.⁽¹⁴⁾ en una serie de pacientes con LACG-RIM de Australia y Nueva Zelanda, encontraron que la mayor parte de estos implantes tenían superficies grado 3 y 4 y lo relacionaron con un mayor riesgo de desarrollar LACG-RIM.

La relación del grado de superficie del implante y el riesgo de desarrollar LACG, podría explicarse porque este tipo de superficie puede potenciar el crecimiento de bacterias Gram positivas y Gram negativas así como la proliferación de células T, lo que explicaría el desarrollo de contractura capsular^(15,16).

En Venezuela, según datos suministrados por la Sociedad Venezolana de Cirugía Plástica y Reconstructiva, la preferencia de uso de implantes está representada predominantemente por los de superficie lisa, seguida por los texturizados y por último de poliuretano.

Se ha considerado, que la inflamación crónica que provocan los implantes activaría linfocitos

Th1 y Th17, lo que llevaría a una activación de los oncogenes *junB* y *satb1*, situación que a su vez generaría el LACG-RIM^(2,3).

La infección bacteriana crónica del biofilm que rodea los implantes protésicos provoca activación linfocitaria, hiperplasia y potencial transformación hacia un LACG-RIM. Está demostrado que la contaminación de los implantes mamarios da como resultado el desarrollo de contractura capsular, distorsión visible y dolor, requiriendo una cirugía de revisión^(1,12).

Los análisis de cápsulas periprotésicas con diagnóstico de LACG-RIM han mostrado mayor crecimiento de bacterias al ser comparadas con cápsulas sin evidencia tumoral, con una mayor proporción de *Ralstonia spp* presente en las muestras con LACG-RIM^(1,12,17).

Debido a su escasa incidencia en determinadas poblaciones (por ejemplo, en mujeres asiáticas), se ha planteado la posible implicación de un componente genético en el desarrollo de esta enfermedad⁽¹⁷⁾.

Desde el punto de vista etiopatogénico, lo más relevante en la actualidad es el hecho de que los implantes texturizados están presentes en la mayoría de los LACG-RIM, y el mecanismo de acción parece ser una respuesta inmune intensa a la silicona por parte de los linfocitos T, responsables de la inmunidad celular, que acabaría originando el linfoma⁽¹⁷⁾.

El modelo de progresión descrito por Clemens, estima que el LACG-RIM comienza como una proliferación de células individuales alrededor del implante texturizado que, por un mecanismo no conocido completamente, favorece el crecimiento celular y la necrosis que inicialmente se manifiestan como seroma. Las células tumorales surgen en la cara interna capsular y están en contacto con el implante, y la diferencia entre los casos se basa en la extensión de la infiltración a través de la misma, su profundidad y en los casos avanzados, a la afectación de ambos lados de la cápsula e incluso

de la mama o los tejidos blandos circundantes. Cualquier lesión detectada indica que el tumor ha traspasado la cápsula pudiendo llegar a la pared torácica y ganglios regionales ^(1,5,9,10).

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Aunque la mayor parte de las pacientes suelen estar asintomáticas al momento del diagnóstico, están descritas varias formas de presentación clínica, siendo la más frecuente la inflamación y el edema unilateral, de aparición tardía, en ausencia de signos de infección ni traumatismo previo ⁽⁸⁾; esto se debe a la formación de un seroma periprotésico, que se considera tardío cuando aparece al menos 6 meses después de la cirugía de colocación de los implantes mamarios. La mayor parte de los casos se presenta 7-10 años después ^(1,4,18).

Esta forma de presentación deberá ser diferenciada de un hematoma tardío o una inflamación auto limitada. Otras formas de presentación menos frecuentes son la contractura capsular, ulceración, nódulo/masa, inflamación, dolor o alteraciones dermatológicas localizadas que deberán diferenciarse de un cáncer de la glándula mamaria. Asimismo, se deberá explorar la existencia de adenopatías regionales a nivel axilar, supra e infraclavicular, así como en las cadenas cervicales ⁽⁵⁾.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico imagenológico de esta entidad se centra en la identificación del derrame y/o la masa asociada, para lo cual el ultrasonido ha mostrado la mejor combinación sensibilidad/especificidad; por encima de la tomografía, resonancia magnética nuclear y la tomografía por emisión de positrones. La sensibilidad de la mamografía ha resultado inferior a cualquier otro método en el diagnóstico de esta enfermedad. Si una masa está presente, puede sobresalir en el implante, creando una distorsión de efecto de masa en imágenes, o bien puede sobresalir hacia

el tejido blando ⁽⁵⁾.

Para las pacientes sospechosas, cualquier aspiración de líquido periprotésico debe realizarse de manera ecoguiada y debe enviarse al laboratorio de anatomía patológica, para evaluación citológica e incluir en la orden la intención declarada de “descartar LACG-RIM”.

Los volúmenes de un derrame pueden variar de 20 mL a 1 000 mL y son típicamente viscosos. La fijación de la muestra debe ser de manera ideal: 24h $\pm$ 8 (16 a 32h).

El laboratorio de anatomía patológica al ser informado de la sospecha diagnóstica, procesará la muestra para: citología del líquido y bloque celular. Deben tomarse previsiones para la realización de posibles estudios de inmunohistoquímica y/o citometría de flujo, que permitan evaluar la expresión de CD30 y marcadores de quinasas (ALK) ⁽¹²⁾.

En la evaluación microscópica se aprecian células grandes, pleomórficas, rodeadas de un halo claro, con núcleo irregular y cromatina dispersa ⁽⁵⁾.

En caso de tumoraciones, estas deberán ser estudiadas histológicamente, procediendo a la toma de muestras a través de procedimientos percutáneos ⁽¹²⁾.

Se han descrito dos patrones clínico-patológicos: *in situ* e infiltrativo; con una supervivencia a los dos años de 100 % para los casos *in situ* y 52 % para el tipo infiltrativo. El llamado patrón LACG-RIM infiltrativo se refiere a aquellos casos en los cuales existe un tumor acompañado o no con derrame líquido. En estos casos las células se expanden más allá de la cápsula y generalmente están mezcladas con un abundante estroma inflamatorio. Son células con núcleos grandes mono o polilobulados, con nucléolos prominentes, mostrando un gran parecido con las células de Hodgkin o Reed-Sternberg. El fondo inflamatorio suele ser abundante, rico en eosinófilos, a veces con necrosis o esclerosis, reforzando el parecido con

linfoma de Hodgkin clásico ⁽⁵⁾.

El diagnóstico solo por tinción de hematoxilina-eosina puede ser difícil. LACG-RIM muestra una fuerte y uniforme expresión inmunohistoquímica de CD30. Otros antígenos de células T se expresan de forma variable: CD4 (80 % -84 %), CD43 (80 % -88 %), CD3 (30 % -46 %), CD45 (36 %) y CD257 (30 %). La expresión de CD5, CD7, CD8 o CD15 es rara. Las células neoplásicas también suelen ser positivas para el antígeno epitelial de membrana (EMA). La tinción para ALK está constantemente ausente ⁽⁵⁾.

Los pacientes con estudio anatomopatológico que informa LACG-RIM, deben ser remitidos

a un oncólogo especialista en linfoma, antes de cualquier intervención quirúrgica para permitir una evaluación oncológica adecuada ⁽¹²⁾.

Para valorar la afectación extramamaria se realizará un adecuado estudio de extensión y localización (biopsia de médula ósea, TAC, CT-PET), para descartar formas sistémicas de LACG-RIM que tienen un curso más agresivo y de peor pronóstico ⁽⁹⁾.

Se debe hacer diagnóstico diferencial con adenocarcinoma de mama, mastitis, granuloma inducido por silicona de la cápsula de implantes mamarios y con otros tipos de linfomas ⁽¹¹⁾.

ESTADIFICACIÓN

El sistema de estadificación más comúnmente utilizado es el TNM propuesto por el *MD Anderson* y refrendado por la *NCCN* ⁽¹⁾.

Estadaje				
Tamaño tumoral	T1	T2	T3	T4
T	Tumor confinado a la cápsula	Tumor confinado a la cápsula	Tumor confinado a la cápsula	Tumor localmente invasivo fuera de la cápsula
Ganglios linfáticos	N0	N1	N2	
N	No compromiso de ganglios	Un grupo ganglionar	Múltiples grupos ganglionares	
Metástasis	M0	M1		
M	No M1 a distancia	Otros órganos a distancia		
Estadios				
Estadio IA: T1N0M0		Estadio IIA: T4N0M0		Estadio IIB: Cualquier TN2M0, T4N1M0
Estadio IIB: T2N0M0		Estadio IIB: T1-3N1M0		Estadio IV: Cualquier T Cualquier N M1
Estadio IC: T3N0M0				

TRATAMIENTO

El tratamiento quirúrgico óptimo requiere una ablación tumoral completa, la cual incluye eliminación del implante (generalmente está

intacto), eliminación completa de cualquier lesión de enfermedad con márgenes negativos y capsulectomía total. Debido a que la cápsula

del implante puede drenar a múltiples cuencas ganglionares, no parece existir beneficio para la realización de biopsia de ganglio linfático centinela ⁽⁵⁾.

La aspiración con aguja fina de ganglios linfáticos agrandados puede producir resultados falsos negativos, por lo tanto, las biopsias por escisión deben realizarse ante cualquier ganglio linfático sospechoso ⁽¹²⁾.

La cirugía debe llevarse a cabo con estricta técnica oncológica, incluido el uso de suturas de orientación de la muestra, colocación de clips de marcaje y uso de nuevos instrumentos al realizar la explantación contralateral ⁽¹⁹⁾.

La explantación de la mama contralateral se justifica porque el 4,6 % de los casos reportados reveló LACG en la mama contralateral ⁽¹⁹⁾.

Uno de los dilemas en estas pacientes es la realización de la reconstrucción, ¿debe ser inmediata o diferida (tardía)? En uno de los pocos estudios realizados sobre este tema, Lamaris y col., plantean la realización de la reconstrucción inmediata en pacientes con estadio IA-IC, y la diferida para estadios más avanzados, después de 6 meses a un año; condicionado a que los estudios revelen que la paciente se encuentre libre de enfermedad.

Entre las opciones reconstructivas que se plantean tenemos: utilización de tejido autólogo, mastopexia con o sin implantes, siempre utilizando implantes lisos, los colgajos miocutáneos y los injertos de grasa en serie. Es sumamente importante explorar con la paciente el deseo real de utilizar implantes en la reconstrucción por la aversión que pueda tener a la utilización de este tipo de dispositivos ⁽²⁰⁾.

La resección completa y de manera adecuada, constituye el tratamiento definitivo en la mayoría de los casos ⁽¹⁹⁾.

Los casos avanzados deben ser objeto de tratamiento sistémico e intensivo de tal manera que se tratan como un linfoma anaplásico ALK negativo sistémico, con diversos protocolos,

según la experiencia y recursos de cada centro ⁽²¹⁾.

Como se mencionó anteriormente es fundamental el adecuado abordaje diagnóstico y quirúrgico para lograr un estadio preciso, además de valorar la total extracción de la cápsula y la ausencia de enfermedad residual ^(21,22). Se emplea la clasificación *NCCN* para definir el estadio y el camino terapéutico ^(9,23,24).

Es interesante que el LACG-RIM en su estadio inicial se comporte más como tumor sólido que como un linfoma agresivo, por tal motivo la cirugía es diagnóstica y puede, a la vez, ser terapéutica ^(21,25). En pacientes con estadios iniciales, la supervivencia a los 5 años es de 98,9 %, comparado con los avanzados, en los cuales es de 75 % ⁽²⁶⁾.

Tomando en cuenta este hecho, las pacientes con estadio IIA en quienes no se logró resección completa y los pacientes IIB a IV, ameritan quimioterapia sistémica, considerando radioterapia local si quedó enfermedad residual luego de la quimioterapia ⁽⁹⁾.

Los esquemas más usados son CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona) y CHOEP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, etopósido y prednisona). Algunos añaden brentuximab-vedotín (BV) a los esquemas de quimioterapia. También el trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) se ha usado como consolidación o en recaídas ⁽²⁷⁻³²⁾.

Se propone iniciar con protocolo CHOEP por 6 ciclos, el cual permite administración ambulatoria, con toxicidad hematológica manejable. Queda a consideración del equipo de trabajo el uso de TAPH como consolidación.

El seguimiento posterior al final del tratamiento, normalmente se hace cada 3-6 meses, ya sea con ecosonografía y TAC o CT PET, los dos primeros años ⁽²⁷⁾.

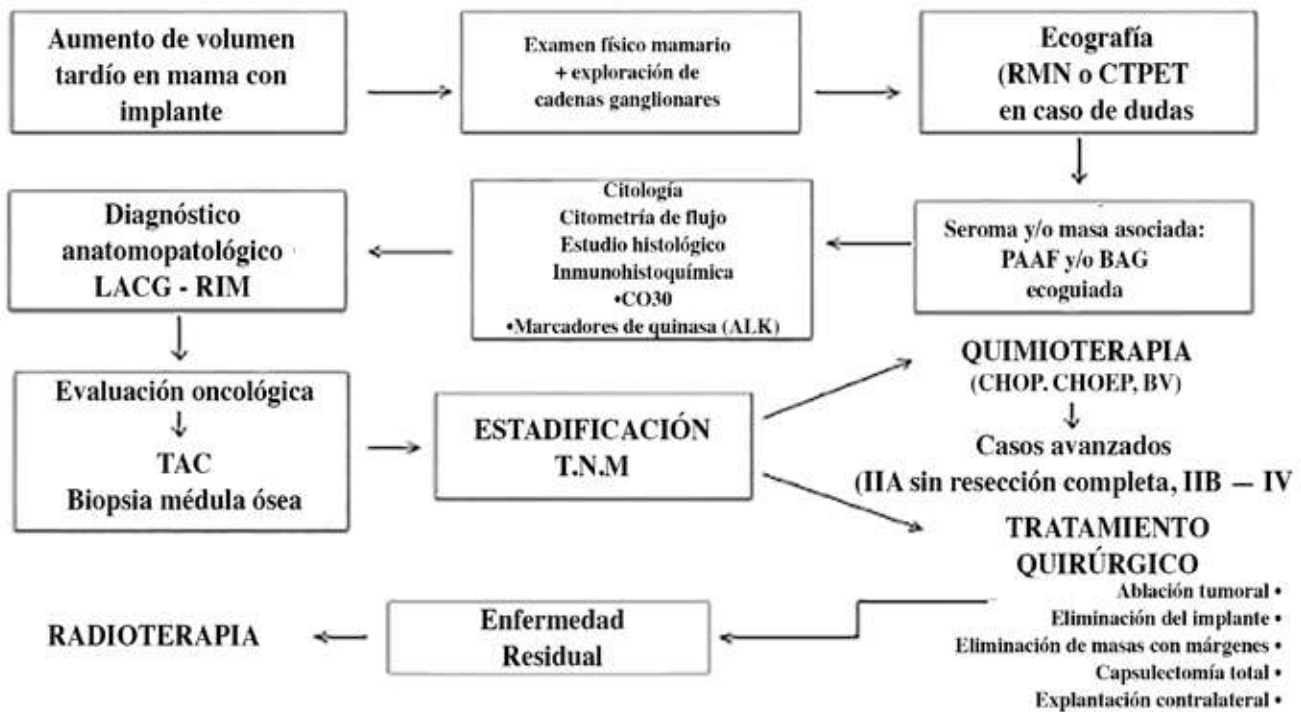
En los casos refractarios o donde hay recaída, se planifica protocolo de rescate con drogas diferentes al inicial como el DHAP

(dexametasona, citarabina y cisplatino), ICE (ifosfamida, carboplatino y etopósido), GCD (gemcitabina, carboplatino, dexametasona) y de ser posible usar BV ^(31,33,34). Como todo linfoma en recaída, habría que considerar el TAPH como consolidación al protocolo de rescate ⁽³⁵⁾. En pacientes con edad avanzada, no candidatos para

terapia intensa habría que considerar el esquema gemcitabina-oxalapatino y el BV.

Para la recaída o casos refractarios nuestra recomendación sería iniciar con protocolo GCD o BV y consolidar con TAPH ⁽³⁶⁾; en caso de recaída pos TAPH se podría considerar trasplante alogénico luego de inducir la remisión ⁽³⁶⁾.

PROTOCOLO DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO LAGRIM



REFERENCIAS

1. Martino S, Loustau H, Mayer H. Linfoma anaplásico de células grandes asociado a implantes mamarios. *Rev Arg Cir Plást.* 2017;23(3):103-112.
2. Laurent C, Haioun C, Brousset P, Gaulard P. New insights into breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma. *Curr Opin Oncol.* 2018;30(5):292-300.
3. García A, Uriburu J, Cuadrado M, Candás G, Isetta J, Cogorno L, et al. Linfoma anaplásico de células grandes. *Rev Arg Mastol.* 2017;36(132):9-18.
4. Fernández I, Cordones J, Benítez O, Cornejo J, Lobo F. Masa palpable como presentación atípica de linfoma anaplásico de células gigantes asociado

- a implantes mamarios. *Cir Plást Iberolatinoam*. 2017;43(2):129-135.
5. Clemens M, Miranda R. Coming of age: Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma after 18 years of investigation. *Clin Plast Surg*. 2015;42(4):605-613.
 6. Torres C, Ramos G, Nambo M, Vaquero M. Primer caso en México y América Latina de linfoma anaplásico de células gigantes en paciente con implantes mamarios. *Cir Plást Iberolatinoam*. 2016;42(2):175-180.
 7. Pardo R, Quintana R, Piñero A, Vázquez C, Cabañas J, Martínez F, et al. Linfoma anaplásico de células grandes asociado a implantes mamarios. Documento de consenso: epidemiología, patogenia, clínica y diagnóstico. *Rev Senol Patol Mamar*. 2019;32(2):61-66.
 8. Questions and answers about breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma (bia-alcl). Disponible en: URL: <https://www.fda.gov/medical-devices/breast-implants/questions-and-answers-about-breast-implant-associated-anaplastic-large-cell-lymphoma-bia-alcl>
 9. Clemens M, Jacobsen E, Horwitz S. 2019 NCCN Consensus guidelines on the diagnosis and treatment of breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma (BIA-ALCL). *Aesthetic Surg J*. 2019;39(Supl 1):S3-13.
 10. Clemens M, Brody G, Mahabir R, Miranda R. How to diagnose and treat breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma. *Plast Reconstr Surg*. 2018;141(4):586e-599e.
 11. Clemens MW, Miranda RN, Butler CE. Breast implant informed consent should include the risk of anaplastic large cell lymphoma. *Plast Reconstr Surg*. 2016;137:1117-1122.
 12. Agencia Española de medicamentos y productos sanitarios-AEMPS. Protocolo clínico para la detección del linfoma anaplásico de células grandes (LACG) asociado a implantes de mama. Disponible en: URL: https://www.aemps.gob.es/vigilancia/productosSanitarios/linfoma-anaplasico-LACG/docs/Protocolo_Clinico_ALCL_implantes_mamarios.pdf
 13. Jones P, Mempin M, Hu H, Chowdhury D, Foley M, Cooter R, et al. The functional influence of breast implant outer shell morphology on bacterial attachment and growth. *Plast Reconstr Surg*. 2018;142:837-849.
 14. Magnusson M, Beath K, Cooter R, Chowdhury D, Foley M, Cooter R, et al. The epidemiology of breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma in Australia and New Zealand confirms the highest risk for grade 4 surface breast implants. *Plast Reconstr Surg*. 2019;143:1285-1292.
 15. Jacombs A, Tahir S, Hu H, Deva AK, Almatroudi A, Fick W, et al. In vitro and in vivo investigation of the influence of implant surface on the formation of bacterial biofilm in mammary implants. *Plast Reconstr Surg*. 2014;133:471e-480e.
 16. Hu H, Jacombs 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. *Plast Reconstr Surg*. 2015;135:319-329.
 17. De Boer M, van Leeuwen F, Hauptmann M, Overbeek L, de Boer J, Hijmering N, et al. Breast implants and the risk of anaplastic large-cell lymphoma in the breast. *JAMA Oncol*. 2018;4(3):335-341.
 18. Collins MS, Miranda RN, Medeiros LJ, Silva de Meneses, MP Iyer, Swaminathan P, et al. Characteristics and treatment of advanced breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma. *Plast Reconstr Surg*. 2019;143(3):41S-50S.
 19. Horwitz SM, Ansell SM, Ai WZ, Jeffrey Barnes, Barta S, Choi M, et al. NCCN Guidelines insights: T-cell lymphomas, version 2.2018. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018;16:123-135.
 20. Lamaris GA, Butler CE, Deva AK, Miranda RN, Hunt KK, Connell T, et al. Breast reconstruction following breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma. *Plast Reconstr Surg*. 2019;143:51-58.
 21. Clemens MW, Medeiros LJ, Butler CE, Hunt KK, Fanale MA, Horwitz S, 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(2):160-168.
 22. Quesada A, Medeiros LJ, Clemens MW, Ferrufino-Schmidt MC, Pina-Oviedo S, Miranda RN. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma: A review modern pathology. *Mod Pathol*. 2019;32(2):166-188.
 23. DePaola NEK, Coggins H. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma: What we know. *J Adv Pract Oncol*. 2019;10(1):54-61.
 24. Clemens MW, Horwitz SM. NCCN consensus guidelines for the diagnosis and management of breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma. *Aesthet Surg J*. 2017;37(3):285-289.

25. Tevis SE, Hunt KK, Clemens MW. Stepwise in bloc resection of breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma with oncology considerations. *Aesthet Surg J. Open Forum.* 2019;1(1). doi: 10.1093/asjof/ojz005
26. Ferrufino-Schmidt MC, Medeiros LJ, Liu H, Clemens MW, Hunt KK, Laurent C, et al. Clinic-pathologic features and prognostic impact of lymph node involvement in patients with breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma. *Am J Surg Pathol.* 2018;42(3):293-305.
27. Mehta-Shah N, Clemens MW, Horwitz SM. How I treat breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma. *Blood.* 2018;132(18):1889-1898.
28. Miranda RN, Aladily TN, Prince HM, Kanagal-Shamanna R, de Jong D, Fayad LE, et al. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma: long-term-follow up of 60 patients. *J Clin Oncol.* 2014;32(2):114-120.
29. Horwitz S, O'Connor OA, Pro B, Illidge T, Fanale M, Advani R, et al. Echelon-2 study group: Brentuximab-vedotin with chemotherapy for cd30-positive peripheral t-cell lymphoma. *Lancet.* 2019;393(10168):229-240.
30. Tsuyama N, Sakamoto K, Sakata S, Dobashi A, Takeuchi K. Anaplastic large cell lymphoma: Pathology, genetics and clinical aspects. *J Clin Experim Hematopathol.* 2017;57(3):120-142.
31. Loghavi S, Medeiros LJ, Javadi S, Lin P, Khoury JD, Nastoupil L, et al. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma with bone marrow involvement. *Aesthet Surg J.* 2018;38(7). doi: 10.1093/asj/sjy097.
32. Bennani-Baiti N, Ansell S, Feldman A. Adult systemic anaplastic large cell lymphoma: Recommendations for diagnosis and management. *Expert Rev Hematol.* 2016;9(2): 137-150.
33. Pro B, Advani R, Brice P, Bartlett NL, Rosenblatt JD, Illidge T, 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;(18):2190-2196.
34. Domingo-Domènech E, Boumendil A, Climent F, Sengeloev H, Wahlin B, Wattad W, et al. Lymphoma working party of the European society for blood and marrow transplantation autologous hematopoietic stem cell transplantation for relapsed/refractory systemic anaplastic large cell lymphoma. A retrospective analysis of the lymphoma working party (LWP). *Bone Marrow Transplant.* 2020;55(4):796-803.
35. Ishizawa K, Yanai T. Hematopoietic stem cell transplantation and brentuximab vedotin for patients with relapse or refractory Hodgkin lymphoma or anaplastic systemic large cell lymphoma. *Adv Ther.* 2019;36(10):2679-2696.
36. Domingo-Domènech E, Boumendil A, Climent F, Socié G, Kroschinsky F, Finel H, et al. Lymphoma working party of the European society for blood and marrow transplantation. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with relapsed/ refractory systemic anaplastic large cell lymphoma. A retrospective analysis of the lymphoma working party of the European society for blood and marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2020;55(3):633-640.