

Reação tecidual como causa do linfoma mamário



MARCELO LOPES DIAS
KOLLING ^{1*}

PAULA GIRELLI ¹
ROLANDO MENDOZA ROMERO ¹
GABRIELA DIESEL SILVEIRA ¹
PAULO EDUARDO MACEDO CARUSO ¹
MARCOS RICARDO DE OLIVEIRA JAEGER ^{1,2}
DOI: 10.5935/2177-1235.2019RBCP0185

INTRODUÇÃO

As neoplasias de mama são extremamente frequentes, representando importante causa de mortalidade na população feminina, com uma incidência de aproximadamente 1:8 mulheres. Conforme a OMS (Organização Mundial de Saúde), esta patologia pode ser classificada em forma primária cutânea e forma primária sistêmica; o tipo cutâneo tem apresentação indolente e sobrevida de 90% em 5 anos, enquanto o sistêmico se divide em ALK negativo (60-85% dos sistêmicos, com diagnóstico em idade média de 58 anos e apresentação agressiva, que resulta em sobrevida de aproximadamente 40% em 5 anos) e ALK positivo (diagnóstico com menos de 30 anos em média e sobrevida de 80% em 5 anos)¹⁴. As pacientes com doença ALK positivo costumam cursar com apresentação de seroma tardio, enquanto as com ALK negativo apresentam massas sólidas. Os primeiros relatos de linfoma não-Hodgkin com sítio primário em região mamária datam de 1995 e 1997, quando, respectivamente, Duvic, *et al.*⁷, descreveu três casos de linfoma cutâneo de células T em mulheres com implantes mamários; e, Keech e Creech, em 1997⁸, relataram a existência de linfoma anaplásico de células T próximo a uma prótese salina.

OBJETIVO

O objetivo primário deste trabalho visa estudar a relação entre linfoma anaplásico e prótese mamária. Ademais, também almejamos, diante da literatura revisada, propor uma conduta de acompanhamento as pacientes submetidas à mamoplastias de aumento, mastopexias e reconstruções mamárias com o uso de próteses siliconadas, além de uma conduta frente aos casos suspeitos.

MÉTODO

Foram realizadas buscas nas bases de dados PubMed, EMBASE e Web of Science. Utilizou-se uma estratégia de busca específica para cada base de dados, porém todas com o mesmo refinamento de período (2012-2017).

Na base PubMed foi utilizada a estratégia de busca: (lymphoma, T-Cell OR lymphoma*[tiab]) AND (breast implants/adverse effects OR silicone gels/adverse effects OR silicones/adverse effects) OR breast AND (implant or implants or prosthes* or endoprosthes*) AND lymphoma*; na Web of Science: (breast AND lymphoma* AND implant* OR prosthes* OR endoprosthes* OR silicon*); e na EMBASE, (breast AND

RESUMO

O linfoma primário de mama se insere como uma entidade rara que representa a minoria tanto dos linfomas não-Hodgkin (menos de 1%), quanto das neoplasias de mama (entre 0,7 e 0,04% da totalidade)^{1,2,3,4}. Destes, 90% são linfomas de celularidade B e, apenas 10% de T, dentre os quais encontra-se o linfoma anaplásico de grandes células (LAGC)^{1,5}. Apesar da crescente relevância desta neoplasia, em raros países os cirurgiões plásticos a incluem como uma possível complicação em seus termos de consentimento pré-operatório⁶.

Descritores: Implante mamário; Linfoma anaplásico de células grandes; Próteses e implantes; Seroma; Patologia.

endoprosthesis/exp OR breast AND 't cell lymphoma' OR lymphoma* NOT coronary stent AND [2012-2017]/py).

Excetuaram-se estudos não relacionados a seres humanos.

RESULTADOS

A incidência estimada do LAGC gira em torno de 1 a 3 em cada 1.000.000 de mulheres por ano². Sua prevalência segue incerta, uma vez que a documentação de novos casos apresenta dificuldades devido à sua raridade e ainda pelos muitos casos não relatados ou duplamente publicados⁶. Nos Estados Unidos, não foi demonstrado excesso de linfoma não-Hodgkin em mama na população com implantes mamários¹¹.

Já em se tratando de fisiopatologia, são discutidas como possíveis causas isoladas ou associadas do LAGC a resposta inflamatória autoimune, o procedimento de texturização das próteses e ainda a formação de um biofilme em seu entorno^{4,12,17,14,18} (Figuras 1,2 e 3).

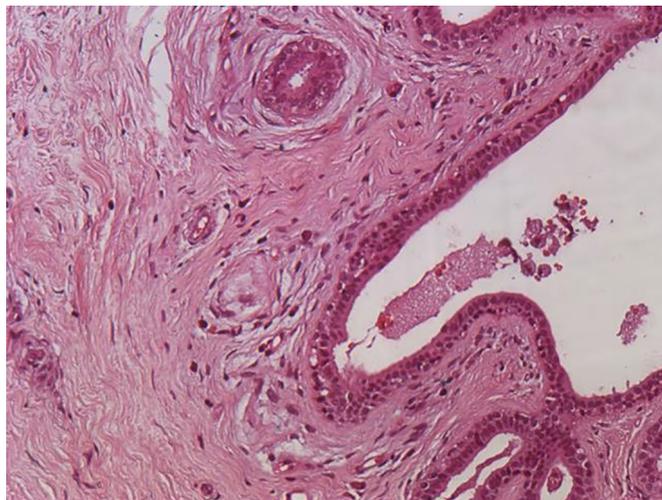


Figura 1. Mama normal – 400x

Sabe-se que, tradicionalmente, o risco para o desenvolvimento de neoplasias malignas hematológicas se dá por fatores como genética, idade, sexo e exposição à radiação;

¹ Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil.

² Sociedade Brasileira de Cirurgia Plástica, Brasil.

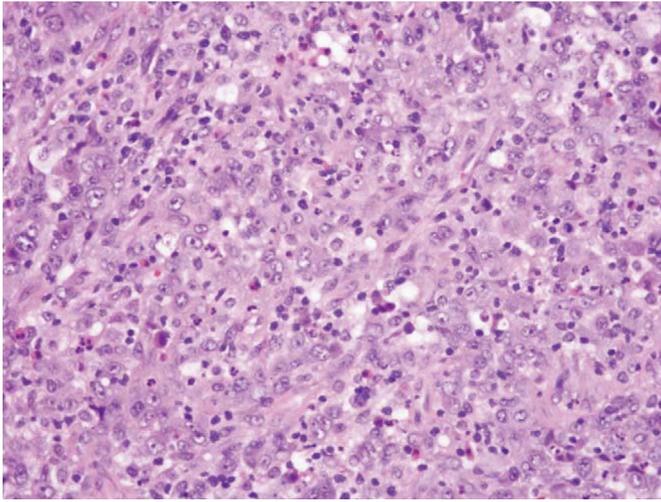


Figura 2. Linfoma anaplásico de células grandes em mama – HE 400x.

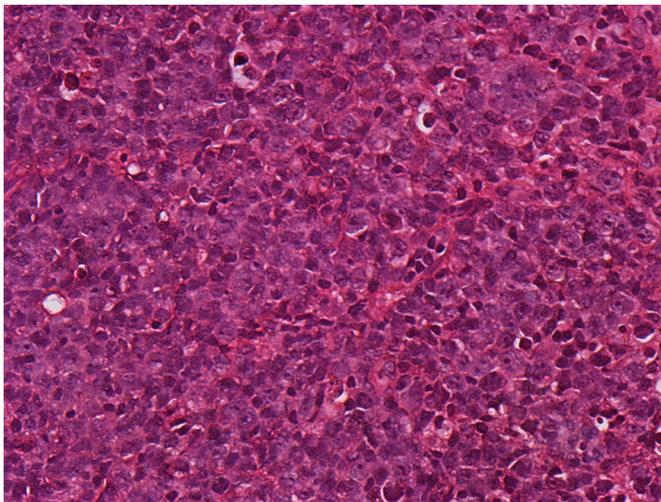


Figura 3. Linfoma não Hodgkin difuso de células grandes B. .

mais recentemente, entretanto, fatores como inflamação crônica e infecções foram acrescentados a esta lista¹⁴. Neste âmbito, a teoria relativa à inflamação crônica se justifica também por estudos que apontam o produto da degradação do poliuretano (substância presente na superfície das próteses) como agente carcinogênico em ratos¹⁸. A superfície da prótese pode influenciar no desenvolvimento tumoral de animais, porém originando sarcomas. Esta informação se faz relevante devido à semelhante origem embriológica mesodérmica dos linfomas e sarcomas²⁰.

Quanto à teoria da formação do biofilme, esta justifica-se por um estudo de Adams, *et al.*, que contabilizou a quantidade de bactérias encontradas na cápsula de próteses mamárias excisadas. Quando se comparou a quantidade de bactérias da prótese associada à neoplasia com a contralateral da mesma paciente, sem evidência de envolvimento neoplásico, ($4,7 \times 10^6$ versus $7,6 \times 10^5$ bactérias por mg de tecido mamário, respectivamente), ficou evidente a discrepância entre as culturas de ambas as mamas, levando a afirmar a possibilidade de envolvimento de biofilme na reação de gênese tumoral¹⁷.

Atualmente, a teoria que contempla fatores de todas as anteriores sugere que uma fase linfoproliferativa antecede a fase maligna desta patologia, na qual ocorreria reação inflamatória autoimune induzida por uma infecção, o que resultaria na superexpressão de CD30 e, conseqüente, recrutamento de células T. Aqui reside a semelhança

entre o desenvolvimento de LACG na cutis e no seroma pericapsular¹⁶.

Em revisão, Kim B, *et al.*, demonstrou que dentre os casos relatados na literatura até 2011, 48% apresentaram seroma tardio (citologia para células malignas positiva em 79% destes); 24%, massa palpável; 31% massa evidenciada na cirurgia; 21% dor; 14% rubor; e, 7% contratura capsular². O volume de seroma se situa entre 200 e 1000ml e a efusão drenada é tipicamente fibrinóide¹³.

De surgimento anos após a colocação da prótese, a apresentação clínica desta patologia é heterogênea – por vezes se dá por erupções cutâneas na região do implante ou por lesões pré-Sézary, provenientes de ruptura da prótese com conseqüente evolução para a própria síndrome de Sézary. Isso leva a crer que a estimulação antigênica persistente deve estar envolvida com a fisiopatologia desta doença^{11,32}. Andrada demonstrou que exames de imagem de ultrassonografia e ressonância magnética são os mais sensíveis para detectar efusões em torno de implantes. Entretanto, para massas sólidas o PET-CT se mostrou mais sensível²⁰.

A mamografia é efetiva em evidenciar alterações dos implantes mamários, como espessamento e irregularidades da cápsula fibrosa, porém sua sensibilidade tanto para detecção de massas quanto de efusões é inferior aos outros exames de imagem^{12,16}. Em comparação, para o diagnóstico de LACG – entre ultrassonografia, tomografia computadorizada, mamografia, PET-CT e ressonância magnética – a maior sensibilidade para efusões é alcançada pela ultrassonografia e para massas pela ressonância magnética.

O diagnóstico costuma ser dado pelo exame patológico¹⁸. Não raro as efusões são paucibacilares, no que Wu sugere a análise por citometria de fluxo². O diagnóstico diferencial entre LACG e processos inflamatórios crônicos benignos não é difícil. Enquanto a citologia de efusões periprotéticas benignas demonstra células inflamatórias, o estado das efusões provenientes de LACG demonstra células linfóides, grandes, CD30 positivas, altamente atípicas e com expressão CD40 relativamente aumentada, ou, segundo Hoda, aglomerados de histiócitos e raros aglomerados de células pleomórficas com núcleos irregulares e nucléolos proeminentes^{1,20}. Ainda no contexto histológico, um estudo francês evidenciou que o LACG ALK negativo pode apresentar dois subtipos histológicos: *in situ* e infiltrativo, sendo o último o mais agressivo e que necessita de terapias adicionais, além da remoção do implante¹⁶.

O American Joint Committee on Cancer propõe o estadiamento desta patologia no formato TNM onde: T representa a extensão do tumor, sendo T1 tumor confinado à efusão ou à camada luminal pericapsular, T2 infiltração superficial capsular, T3 infiltração capsular e T4 infiltração além da cápsula; N representa a invasão linfonodal, sendo N0 a ausência de envolvimento linfonodal, N1 o envolvimento de 1 linfonodo regional e N2 o envolvimento de múltiplos linfonodos locais; e M representa a existência de metástase, sendo M0 a ausência de metástase e M1 a presença em qualquer sítio^{15,13}.

Até a data atual, não há consenso com relação ao tratamento do LACG. Dentre as opções recomendadas estão a excisão cirúrgica completa sem adjuvante; a radioterapia; quimioterapia (CD30-alvo); e a quimioterapia neoadjuvante seguida de excisão cirúrgica. O prognóstico é mais favorável naquelas que não apresentavam massa palpável; nestes casos, Miranda, *et al.*¹⁰, sugere que o tratamento conservador, representado pela capsulectomia total, seria o mais adequado. Já as pacientes com tumor ou massa associada são candidatas a remoção da prótese, capsulectomia total e associação com alguma terapia sistêmica^{4,18}. A remissão parece ocorrer com

maior frequência em pacientes com doença restrita à cápsula fibrosa¹⁴. Estima-se que 30,6% das pacientes apresentam recorrência, segundo revisão de 58 casos¹⁸ e que a sobrevida total seja de 12 anos, segundo revisão de 60 casos⁵. Felizmente, na minoria dos casos, há apresentação tumoral sólida e, destas, apenas 17% morrem como resultado da doença¹⁴.

Um dos parâmetros indispensáveis é a sua inclusão em Termos de Consentimento Livre e Esclarecido. Nestes, idealmente, não apenas a existência do seroma e a possibilidade de neoplasia como complicações tardias do procedimento deveriam ser incluídas, mas também seus principais sinais e sintomas, de forma a promover maiores chances de diagnóstico precoce^{10,18}. A ciência da paciente aos riscos que está submetida e à possibilidade de futuras complicações e gastos com exames e tratamento é um direito seu e, portanto, não deveria ser encoberta¹¹. Surpreendentemente, a inclusão do LAGC nos termos de consentimento ocorre sabidamente de forma majoritária em apenas 3 países – França, Austrália e Alemanha –, sendo este último o país que alcança o maior índice de inclusão, com 77,8%⁶.

DISCUSSÃO

Acreditamos na necessidade de adaptação dos termos de consentimento aplicados às pacientes no momento pré-operatório, mencionando a ocorrência rara desta patologia. Ademais, a redução dos riscos de infecção transoperatória e o acompanhamento da paciente submetida à colocação de próteses mamárias também se mostram claramente valiosos.

Na tentativa da redução da incidência de biofilme, deve-se ter em mente a crescente virulência dos microrganismos, o que justifica maior atenção à profilaxia antibiótica e medidas de cuidado especial no momento cirúrgico. Dentre as recomendações propostas, destacamos a realização de hemostasia minuciosa; a troca de luvas ao manipular a prótese; o uso de luvas sem talco; o fechamento da incisão em camadas; a redução do uso de drenos; o uso de aspirador dentro da loja, em detrimento ao uso de compressas¹⁶.

Para um apropriado seguimento das pacientes em uso de próteses mamárias as recomendações são claras quanto a realização de exame físico bimanual anual de mama e exame de imagem - este preferencialmente bi ou trianual, a ser realizado com ultrassonografia. Em casos de seroma tardio, deve-se considerar a suspeita de LAGC e realizar punção aspirativa com pesquisa citológica, além de imunohistoquímica para ALK e CD30, a fim de definir prognóstico em caso de positividade para LAGC.

De forma a colaborar com o levantamento de dados em relação à origem, ao melhor tratamento e à verdadeira incidência do LAGC, os autores concordam com a proposição do FDA que orienta a notificação ou o relato, na comunidade científica, de todos os casos.

CONCLUSÃO

Enquanto os cirurgiões plásticos aguardam respostas definitivas, é imprescindível que se tome conhecimento de todos os dados possíveis e que sejam aplicados os melhores métodos para seu diagnóstico e tratamento. As recomendações da ASAPS e ISAPS incluem rastreamento ultrassonográfico a cada 3 anos em todas as pacientes submetidas a implantes mamários e rastreamento por ressonância magnética apenas nos casos suspeitos.

Os autores se posicionam a favor da adequação dos Termos de Consentimento Livre e Esclarecido de forma a alertar a população que deseja realizar aumento mamário, além de consultas anuais para revisão das próteses por exame físico e de orientações sobre a busca imediata de atendimento médico em caso de seroma, e rastreamento por ultrassonografia e ressonância magnética em casos suspeitos.

REFERÊNCIAS

1. Chai SM, Kavangh S, Ooi SS, Sterrett GF, Cull G, Plunkett M, Amanuel B, et al. Anaplastic large-cell lymphoma associated with breast implants: a unique entity within the spectrum of peri-implant effusions. *Diagn Cytopathol*. 2014 Nov;42(11):929-38. PMID: 24687769 DOI: <https://doi.org/10.1002/dc.23152>
2. Kim B, Roth C, Chung KC, Young VL, van Busum K, Schnyer C, et al. Anaplastic large cell lymphoma and breast implants: a systematic review. *Plast Reconstr Surg*. 2011 Jun;127(6):2141-50. PMID: 21358562 DOI: <https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e3182172418>
3. Olack B, Gupta R, Brooks GS. Anaplastic large cell lymphoma arising in a saline breast implant capsule after tissue expander breast reconstruction. *Ann Plast Surg*. 2007 Jul;59(1):56-57. DOI: <https://doi.org/10.1097/SAP0b013e31804d442e>
4. Brody GS, Deapen D, Taylor CR, Pinter-Brown L, House-Lightner SR, Andersen JS, et al. Anaplastic large cell lymphoma occurring in women with breast implants: analysis of 173 cases. *Plast Reconstr Surg*. 2015 Mar;135(3):695-705. PMID: 25490535 DOI: <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000001033>
5. Singh E, Frost E, Morris EJ, Raza S. Anaplastic lymphoma masquerading as breast abscess in a patient with silicone implants. *Breast J*. 2013 Sep/Oct;19(5):543-5. DOI: <https://doi.org/10.1111/tbj.12161>
6. Pittman TA, Fan KL, Rudolph MA. Anaplastic large cell lymphoma: emerging consent and management patterns among American and International board certificated plastic surgeons. *Plast Reconstr Surg*. 2016 Nov;138(5):811e-818e. DOI: <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000002622>
7. Duvic M, Moore D, Menter A, Vonderheid EC. Cutaneous T-cell lymphoma n association with silicone breast implants. *J Am Acad Dermatol*. 1995 Jun;32(6):939-42. DOI: [https://doi.org/10.1016/0190-9622\(95\)91328-9](https://doi.org/10.1016/0190-9622(95)91328-9)
8. Keech JA, Creech BJ. Anaplastic T-cell lymphoma in proximity to a saline-filled breast implant. *Plast Reconstr Surg*. 1997 Aug;100(2):554-5. PMID: 9252643 DOI: <https://doi.org/10.1097/00006534-199708000-00065>
9. U.S. Food and Drug Administration. Anaplastic Large Cell Lymphoma (ALCL) in Women With Breast Implants: Preliminary FDA Findings and Analyses. Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services; 2011.
10. Clemens MW, Miranda RN, Butler CE. Breast implant informed consentment should include the risk of anaplastic large cell lymphoma. *Plast Reconstr Surg*. 2016 Apr;137(4):1117-22. PMID: 27018666 DOI: <https://doi.org/10.1097/01.prs.0000481103.45976.b1>
11. Brinton LA. The relationship of silicone breast implants and cancer at other sites. *Plast Reconstr Surg*. 2007 Dec;120(7 Suppl 1):94S-102S. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.prs.0000286573.72187.6e>
12. Brody GS. The Case against Biofilm as The Primary Initiator of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma. *Plast Reconstr Surg*. 2016 Apr;137(4):766e-7e. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.prs.0000480003.80422.03>
13. Swanson E. Textured breast implants, anaplastic large-cell lymphoma (alcl), and conflict of interest. *Plast Reconstr Surg*. 2017 Feb;139(2):558e-9e. DOI: <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000002966>
14. Bizjak M, Selmi C, Praprotnik S, Bruck O, Perricone C, Ehrenfeld M, et al. Silicone implants and lymphoma: the role of inflammation. *J Autoimmun*. 2015 Dec;65:64-73. PMID: 26330346 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2015.08.009>
15. 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 Jan;34(2):160-8. PMID: 26628470 DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.63.3412>

16. Laurent C, Delas A, Gaulard P, Haioun C, Moreau A, Xerri L, et al. Breast implant associated anaplastic large cell lymphoma: two distinct clinicopathological variants with different outcomes. *Ann Oncol.* 2016 Feb;27(2):306-14. DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv575>
17. Adams Junior WP. Discussion: bacterial biofilm infection detected in breast implant-associated anaplastic cell lymphoma. *Plast Reconstr Surg.* 2016 Jun;137(6):1670-2. DOI: <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000002170>
18. Hart AM, Lechowicz MJ, Peters KK, Holden J, Carlson GW. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma: report of 2 cases and review of the literature. *Aesthet Surg J.* 2014 Aug;34(6):884-94. PMID: 24938778 DOI: <https://doi.org/10.1177/1090820X14539503>
19. Montandon RE. Estudo de complicações em próteses mamárias: avaliação de 546 casos em oito anos. *Rev Bras Cir Plast.* 2014;29(3):352-60.
20. Deva AK, Adams Junior WP, Vickery K. The role of bacterial biofilms in device-associated infection. *Plast Reconstr Surg.* 2013 Nov;132(5):1319-28. DOI: <https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e3182a3c105>

***Endereço Autor:**

Marcelo Lopes Dias Kolling

Avenida Alberto Bins 456 Apto.21, Centro histórico, Porto Alegre, RS, Brasil.
CEP 90030-140

E-mail: marcelokolling91@gmail.com