

DOI: <https://doi.org/10.17650/2618-7019-2024-7-3-33-42>

ИМПЛАНТАССОЦИИРОВАННАЯ АНАПЛАСТИЧЕСКАЯ КРУПНОКЛЕТОЧНАЯ ЛИМФОМА (BIA-ALCL) МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ЦИТОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Богомолова А. А.¹, Федосеева Е. С.², Сидорин А. В.³, Крючков И. Р.³, Фурминская Е. Ю.², Гриневич В. Н.^{2,4}

¹ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 115446 Москва, Коломенский проезд, 4;

²Медицинский радиологический научный центр им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249036 Обнинск, ул. Королева, 4;

³филиал компании «Хадасса Медикал Лтд»; Россия, 121205 Москва, территория инновационного центра «Сколково», Большой бульвар, 46/1;

⁴Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3

Контакты: Богомолова Анастасия Андреевна anastasia.shewtsowa@yandex.ru

В статье представлены клиническое наблюдение и обзор актуальной научной литературы по имплантассоциированной анапластической крупноклеточной лимфоме (BIA-ALCL) молочной железы, развившейся у пациентки спустя 8 лет после установки текстурированного импланта фирмы Allergan. Диагноз был впервые установлен при цитологическом исследовании перипротезной жидкости, подтвержден гистологически, иммуногистохимически и методом проточной цитометрии.

Ключевые слова: BIA-ALCL, анапластическая крупноклеточная лимфома, рак молочной железы, цитологическое исследование, тонкоигольная аспирационная биопсия

Для цитирования: Богомолова А. А., Федосеева Е. С., Сидорин А. В. и др. Имплантассоциированная анапластическая крупноклеточная лимфома (BIA-ALCL) молочной железы в цитологической практике. Онкопатология 2024;7(3):33–42. DOI: <https://doi.org/10.17650/2618-7019-2024-7-3-33-42>

Implant-associated anaplastic large cell lymphoma (BIA-ALCL) of the breast in cytopathology

Bogomolova A. A.¹, Fedoseeva E. S.², Sidorin A. V.³, Kryuchkov I. R.³, Furminskaya E. Yu.², Grinevich V. N.^{2,4}

¹City Clinical Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department; 4 Kolomenskiy Proyezd, Moscow 115446, Russia;

²A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – a branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 4 Koroleva St., Obninsk 249036, Russia;

³Clinic Hadassah Medical Moscow – a branch of Israeli hospital at the Skolkovo innovation centre; 46/1 Bol'shoi Bul'var, Moscow, 143026, Russia;

⁴P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – a branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinsky Proezd, Moscow 125284, Russia

Contacts: Bogomolova Anastasia Andreevna anastasia.shewtsowa@yandex.ru

This article presents a clinical case and a comprehensive review of the current scientific literature on breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma (BIA-ALCL) that developed in a patient eight years after the implantation of a textured Allergan breast prosthesis. The initial diagnosis was made through cytological analysis of the periprosthetic fluid and subsequently confirmed by histological examination, immunohistochemistry, and flow cytometry.

Keywords: BIA-ALCL, anaplastic large cell lymphoma, breast cancer, cytology, fine-needle aspiration biopsy

For citation: Bogomolova A. A., Fedoseeva E. S., Sidorin A. V. et al. Implant-associated anaplastic large cell lymphoma (BIA-ALCL) of the breast in cytopathology. Onkopatologiya = Oncopathology 2024;7(3):33–42. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2618-7019-2024-7-3-33-42>

ВВЕДЕНИЕ

Анапластические крупноклеточные лимфомы (ALCL) представляют собой группу зрелых Т-клеточных лимфом, которые имеют общие цитоморфологические и иммунофенотипические признаки, но гетерогенны клинически, патологически и генетически [1]. Эта группа, согласно последнему пересмотру классификации гематолимфоидных опухолей Всемирной организацией здравоохранения 2022 г. [2], помимо ALK-позитивной и ALK-негативной ALCL, включает ассоциированную с грудным имплантом анапластическую крупноклеточную лимфому (BIA-ALCL).

BIA-ALCL впервые была выделена в самостоятельную нозологическую единицу в 2016 г. [3] и представляет собой зрелую CD30-позитивную, ALK-негативную Т-клеточную лимфому, которая развивается в ответ на присутствие грудного импланта с текстурированной поверхностью. Среди всех злокачественных новообразований молочной железы (МЖ) первичные лимфомы являются редким явлением, хотя, по некоторым данным, в последние десятилетия частота их возникновения возросла более чем в 4 раза. При этом на долю BIA-ALCL приходится всего 2 % всех лимфом МЖ, причем риск ее развития не связан с возрастом пациента [4, 5].

Централизованный сбор данных по заболеваемости BIA-ALCL начался в 2012 г. с подачи Американского общества пластических хирургов (American Society of Plastic Surgeons, ASPS). Согласно статистике, приведенной на сайте организации, по состоянию на 1 мая 2024 г. в мире зарегистрировано 1567 случаев (из них 435 – в США) заболевания. Для сравнения: в 2019 г. таких случаев было всего 573. Предполагаемый риск развития BIA-ALCL варьирует от 1:1000 до 1:10000 среди женщин с текстурированными грудными имплантами [6–8]. Вариабельность статистических данных, вероятно, отражает генетические различия между популяциями и доступность самих имплантатов (особенно макротекстурированных, таких как полиуретановые или Biocell от компании Allergan, Ирландия).

В России подобного реестра нет, известно лишь о единичных случаях, собираемых усилиями отдельных специалистов и публикуемых в виде клинических примеров [9–11]. Отсутствие точных сведений также во многом связано с недостаточной информированностью медицинского сообщества и пациентов о возможности появления данной патологии после установки протезов МЖ.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

BIA-ALCL рассматривают как полиэтиологическое заболевание, имеющее различные триггеры и сложные патогенетические механизмы [12–14]. К наиболее вероятным причинам на сегодняшний день относят генетические aberrации и хроническое воспаление как ответ на ряд раздражающих факторов:

образование бактериальных пленок на поверхности текстурированных имплантатов, их механическое трение, частицы силикона, вымываемые из импланта или попадающие в капсулу при его разрыве. Мультифакториальность процесса подтверждается и тем, что в формировании этого варианта лимфомы гендерная принадлежность, например, не имеет принципиального значения – имеются данные о возникновении заболевания у трансгендерных персон [15, 16].

На генетическую предрасположенность указывает наличие у пациентов с BIA-ALCL соматических мутаций, активирующих сигнальный путь JAK-STAT. Эта система включает в себя внутриклеточные нерецепторные тирозинкиназы/янус-киназы (JAK) и белок-активатор транскрипции (STAT) и играет значительную роль в развитии злокачественных новообразований, ассоциированных с воспалением, за счет осуществления взаимодействия интерлейкинов (ИЛ) с цитокиновыми рецепторами и передачи сигнала к ядру клетки (в частности, Т-лимфоцита) [17, 18]. Соответственно, активация пути JAK-STAT может привести к моноклональной пролиферации Т-лимфоцитов и клинической картине BIA-ALCL. Изучение генетического профиля BIA-ALCL позволило обнаружить ее сходство с системными ALCL: например, в наличии мутаций в генах *JAK1* и *STAT3* в части случаев [19, 20]. При этом для данного варианта лимфомы характерно отсутствие ряда aberrаций, встречаемых в других подтипах ALCL, что делает BIA-ALCL генетически более гомогенной и, в дополнение к уникальной клинической картине, позволяет выделить ее в отдельное заболевание.

Предполагается, что хроническую Т-клеточную стимуляцию (о чем свидетельствует экспрессия CD30 в опухолевых клетках) обеспечивает также провоспалительное микроокружение – характерная черта BIA-ALCL. Лимфоидные клетки врожденного иммунитета (innate lymphoid cells, ILC), привлеченные в капсулу импланта как первое звено иммунной реакции, вырабатывают цитокины (в частности, ИЛ-1 β и ИЛ-6), индуцирующие пролиферацию и дифференцировку Th17 (разновидности Т-хелперов), которые, в свою очередь, поддерживают воспалительный ответ [21].

В формирование и поддержание провоспалительного микроокружения значительный вклад вносит микробиологический фактор. Молочная железа обладает собственным уникальным микробиомом [22], поэтому инфекционные агенты на поверхности имплантов могут иметь как эндогенную, так и экзогенную природу (контаминация при хирургическом вмешательстве) [23]. Адгезия бактерий к твердой поверхности, их размножение и образование колоний приводят к формированию биопленок (бактериальных пленок). При этом бактерии выделяют в межклеточное пространство своеобразную субстанцию, содержащую белки, полисахариды, липиды и нуклеиновые кислоты, которая одновременно является питательной

средой, обеспечивает их взаимодействие, дальнейший рост колоний и защиту от иммунной системы. Формирование бактериальных пленок является значительной клинической проблемой, и их наличие связывают с таким осложнением, как контрактура капсулы импланта. Исследования, проведенные на удаленных протезах МЖ, обнаружили биопленки в подавляющем большинстве таких случаев. Они также позволили выявить прямую корреляцию между количеством бактерий и количеством лимфоцитов (с преобладанием Т-клеток), привлеченных в капсулу [24, 25]. Кроме того, ряд наблюдений на *in vitro* и *in vivo* моделях указывают на увеличение бактериальной нагрузки при использовании текстурированных имплантов в сравнении с более гладкими и на то, что инфекционный агент является пусковым фактором для BIA-ALCL [26, 27].

Этиологическая роль бактериальных пленок в развитии BIA-ALCL предполагает хроническую антигенную стимуляцию в ответ на колонизацию поверхности импланта (с преодолением определенного количественного порога) у людей с генетической предрасположенностью [28], например, с упомянутой ранее мутацией в сигнальном пути JAK-STAT. В результате продолжительной активации иммунитета происходит злокачественная трансформация Т-лимфоцитов, а именно появляется клон CD30-позитивных ALK-негативных клеток, рост числа которых и манифестирует в итоге в виде BIA-ALCL.

Еще одним пусковым фактором для развития данного варианта лимфомы теоретически могут быть частицы силикона, высвобождаемые при повреждении импланта. Наиболее вероятным механизмом возникновения BIA-ALCL в таком случае является активация макрофагов, захватывающих инородные частицы и вырабатывающих провоспалительные цитокины, что, в свою очередь, индуцирует привлечение и пролиферацию Т-лимфоцитов [29]. Подобная иммунная реакция на инородное тело и его компоненты, возможно, вызывает активацию Th1 и Th17 субпопуляций лимфоцитов, обнаруживаемых в фиброзной капсуле вокруг силиконового импланта [30, 31]. Тем не менее доказательств в пользу того, что компоненты грудных имплантов, вымываемые с их поверхности в виде растворимых низкомолекулярных форм силикона (силоксанов) или частиц платины, самостоятельно способны вызывать развитие BIA-ALCL, на сегодняшний день недостаточно.

Известно, что риск развития лимфом также повышен у пациентов с хроническими воспалительными состояниями после эндопротезирования металлическими имплантатами [32]. Однако в сравнении с МЖ в других локализациях (тазобедренные, зубные, ягодичные импланты) CD30-позитивная ALK-негативная анапластическая крупноклеточная лимфома развивается еще реже — для них более типично возникновение диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы

(DLBCL) [33, 34]. В отношении BIA-ALCL МЖ гипотеза механического трения пока не имеет уверенных подтверждений, поскольку поверхность грудных имплантов обычно более гладкая, чем у стальных пластин.

Резюмируя данный раздел, следует отметить, что достижения молекулярной генетики в последние десятилетия позволили пролить свет и на такую редкую патологию, как имплантассоциированная анапластическая крупноклеточная лимфома. Однако в силу недостаточного количества данных степень достоверности доказательств в пользу той или иной гипотезы возникновения BIA-ALCL остается средней (*moderate weight of evidence*). Поэтому, несмотря на существующие клинические рекомендации, Научный комитет Европейского союза по здоровью, окружающей среде и возникающим рискам (Scientific Committee on Health, Environmental and Emerging Risks, SCHEER) в отчете 2021 г. признает необходимость дальнейших исследований для лучшего понимания этиологии и патогенеза BIA-ALCL [35].

КЛИНИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ И ДИАГНОСТИКА

Чаще всего клинически BIA-ALCL проявляется в виде выпота между имплантом и ограничивающей его фиброзной капсулой, которая формируется вокруг установленного импланта в результате реакции иммунной системы на инородное тело (рис. 1). Такой вариант лимфомы имеет благоприятный прогноз и хорошо поддается лечению на ранней стадии, после удаления имплантата вместе с капсулой. Инвазия BIA-ALCL в капсулу или за ее пределы, в окружающие мягкие

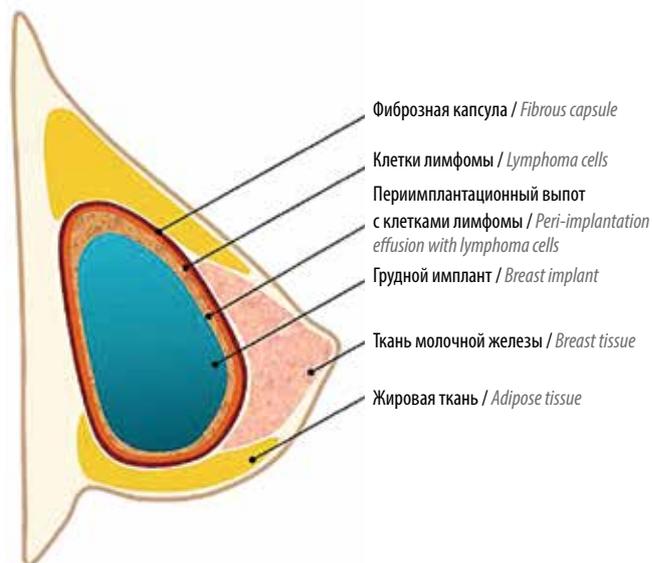


Рис. 1. Клиническое проявление BIA-ALCL в виде выпота, ограниченного фиброзной капсулой вокруг грудного импланта

Fig. 1. Clinical manifestation of BIA-ALCL as an effusion limited to a fibrous capsule around the breast implant

ткани или паренхиме МЖ, происходит значительно реже и сопряжена с более высоким риском летального исхода, в части случаев в процесс вовлекаются регионарные лимфатические узлы (обычно подмышечные и надключичные) [36]. С момента установки импланта до манифестации лимфомы, по данным разных авторов, проходит от 2 до 44 лет (медиана составляет от 10 до 11 лет) [6, 7, 13, 37].

В большинстве случаев периимпантационный выпот бывает односторонним, сопровождается увеличением размеров МЖ, подмышечной или системной лимфаденопатией. Отсроченная послеоперационная серома у пациенток (через год или более после реконструкции МЖ имплантами) уже сама по себе является основанием для подозрения на ВИА-ALCL [38, 39]. На более поздней стадии заболевания в МЖ может выявляться пальпируемое образование. К редким первичным проявлениям имплантассоциированной лимфомы относят капсулярную контрактуру (что приводит к деформации МЖ), высыпания и изъязвления на коже с гиперемией и зудом. В научной литературе также отмечены случаи манифестации ВИА-ALCL в виде плеврального выпота и боли в грудной клетке [40].

Пациенту с соответствующим анамнезом, обратившемуся в медицинское учреждение с любым из этих симптомов, после физикального осмотра проводят ультразвуковое исследование (УЗИ) МЖ и регионарных лимфатических узлов. При обнаружении перипротезной жидкости проводится тонкоигольная аспирационная биопсия (ТИАБ) под ультразвуковым контролем. Эвакуированную перипротезную жидкость (не менее 20 мл) приоритетно направляют на цитологическое исследование (желательно в течение 12 ч), где ее центрифугируют и получают осадок. Цитологическое исследование является золотым стандартом для своевременной диагностики ВИА-ALCL [41].

При достаточном объеме и клеточности материала изготавливают не только цитологические препараты, но и клеточный блок с дальнейшим проведением иммуногистохимического (ИГХ) исследования. Для клеток ВИА-ALCL, как и для других ALK-негативных анапластических крупноклеточных лимфом, характерна выраженная экспрессия CD30. Также клетки опухоли обычно экспрессируют CD4, CD43, CD25, IRF4 (MUM1), GATA3 и цитотоксические маркеры (TIA1, гранзим-В, перфорин); около 20 % таких лимфом могут экспрессировать Т-клеточные рецепторы; CD3, CD5, CD7 обычно негативны или могут быть фокально позитивны [42]. ВИА-ALCL можно предполагать, если в серозной жидкости по меньшей мере 10 % клеток представлено CD30+ лимфоидными клетками с атипичной или анапластической морфологией [43]. Иммунофенотип опухоли можно подтвердить и с помощью метода проточной цитофлуориметрии [41]. Часть полученной при ТИАБ серозной жидкости

также может быть направлена на микробиологическое исследование. На этапе диагностики заболевания при соответствующих показаниях могут быть проведены морфологическая и ИГХ-оценка лимфатических узлов, узловых образований МЖ, удаление импланта при контрактуре капсулы. Признаки разрыва импланта при УЗИ могут быть основанием для магнитно-резонансной томографии.

При подтверждении ВИА-ALCL для полноценного системного обследования и стадирования патологического процесса рекомендуется проведение позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией. Хирургическое вмешательство проводится в объеме капсулэктомии en-block (единым блоком). По показаниям также может быть назначена биопсия костного мозга [43]. Дальнейший протокол наблюдения и схема лечения пациента определяются степенью распространения лимфомы.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка, 56 лет, обратилась в клинику с жалобами на ощущение распирания в левой МЖ. Из анамнеза известно, что за 8 лет до момента обращения ей была диагностирована мультицентрическая форма протоковой карциномы левой МЖ T2N0M0 IIa стадии G2-градации по Ноттингемской классификации. Пациентке была проведена радикальная мастэктомия слева с биопсией сторожевого лимфатического узла (в нем были выявлены микрометастазы карциномы), одномоментной реконструкцией имплантом фирмы Allergan, назначена адъювантная химиотерапия гозерелином и эвезместаном.

На момент обращения: при осмотре левая МЖ отекает, напряжена, кожные покровы не изменены, сосок удален, узловое образование не определяется, регионарные зоны при пальпации не изменены. По данным УЗИ: целостность импланта сохранена, паракapsулярная серома до 15 мм толщиной. С учетом клинических данных и онкологического анамнеза, с подозрением на имплантассоциированную лимфому, пациентке проведена тонкоигольная аспирационная биопсия. Полученная серозная жидкость в объеме 12 мл разделена на 2 порции и направлена на цитологическое исследование и на проточную цитометрию.

Порция, доставленная в цитологическую лабораторию, макроскопически была описана как густая, мутная жидкость киселевидной консистенции. После центрифугирования жидкость выглядела более прозрачной, на поверхности образовалась белесая маслянистая пленка. Микроскопически отмечалась высокая клеточность, материал был преимущественно представлен крупными атипичными клетками лимфоидного ряда с деформированными, полиморфными ядрами (бобовидной, подковообразной, лопастной формы), искривлениями ядерной мембраны (вдавляниями, разрывами контура); с четкими нуклеолами, иногда множественными; мелко вакуолизированной, четко очерченной цитоплазмой различного

объема, от темно- до светло-базофильной, иногда от- ростчатой, с зоной просветления вокруг ядер; зернистым хроматином (рис. 2). Также наблюдались явления ауто- фагии, высокая митотическая активность. Фон препа- рата был чистый, представленный немногочисленными нейтрофилами, зрелыми лимфоцитами.

Исходя из морфологической картины и с учетом клинических и анамнестических данных было выдано ци- тологическое заключение о лимфопролиферативном за- болевании, не исключающем анапластическую крупно- клеточную лимфому, ассоциированную с имплантом МЖ (BIA-ALCL). Из клеточного осадка также был сформи- рован клеточный блок методом спирт-формалиновой

фиксации [44], проведено ИГХ-исследование с антите- лами к CD3, CD5, CD30, ALK (рис. 3).

По результатам проточной цитофлуориметрии от- деляемого перипротезной области левой МЖ был выявлен 81 % клеток с иммунофенотипом CD30+, CD3-/+ , CD5+, CD71+, CD4-/+ , CD15-/+ , CD45+/- и высоки- ми показателями бокового светорассеивания, что ука- зывало на высокую вероятность наличия ассоциированной с грудным имплантом анапластической крупноклеточной лимфомы.

С учетом полученных данных лабораторных и визуаль- ных методов исследований (помимо УЗИ проведена маг- нитно-резонансная томография с контрастированием),

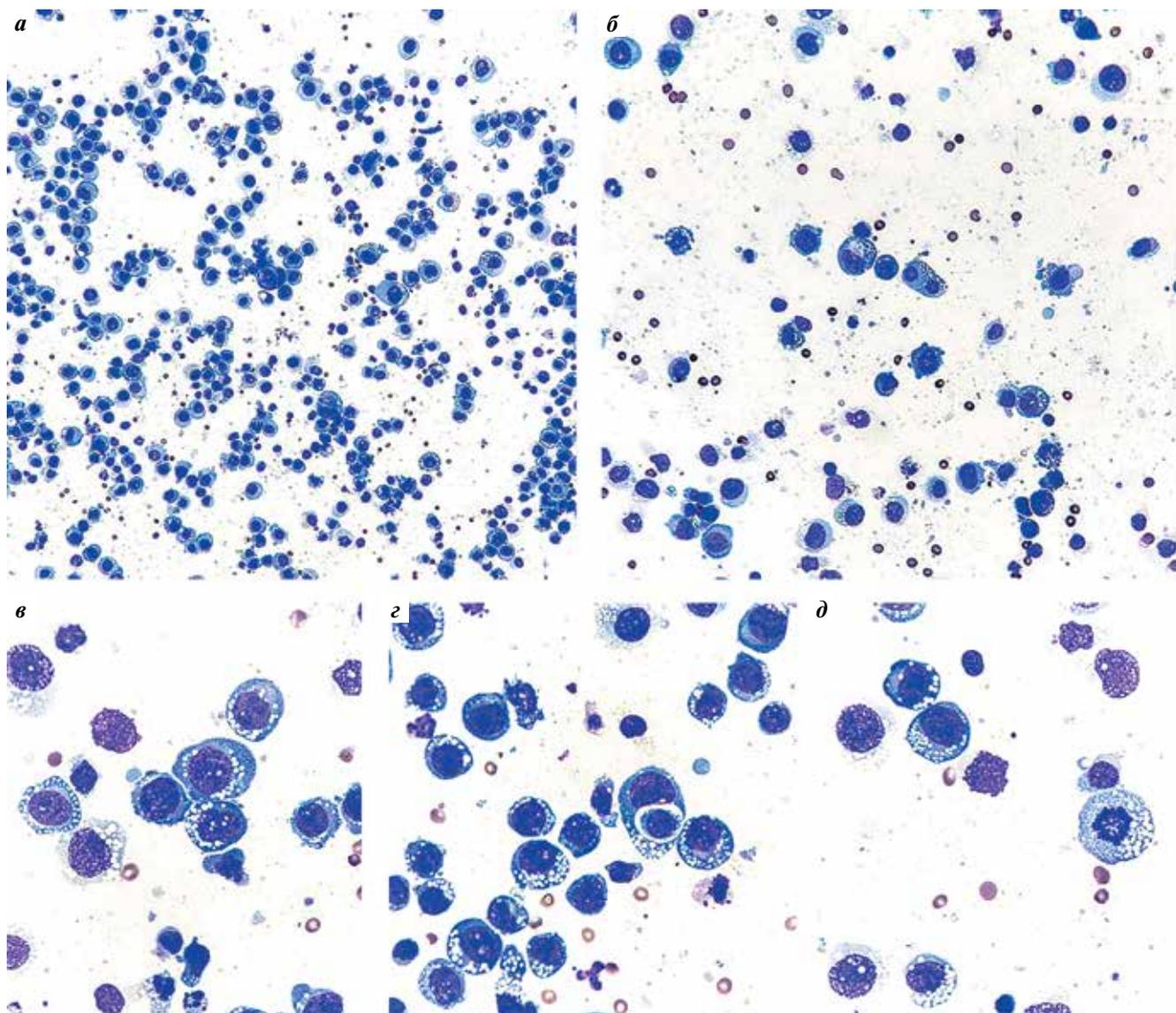


Рис. 2. Серозная жидкость, полученная при тонкоигльной аспирационной биопсии левой молочной железы. Традиционный цитологический пре- парат, окраска по Романовскому. Лимфопролиферативное заболевание, не исключающее анапластическую крупноклеточную лимфому, ассоци- рованную с имплантом молочной железы (BIA-ALCL): а – $\times 100$; б – $\times 200$; в–д – $\times 400$

Fig. 2. Serous fluid obtained from fine-needle aspiration biopsy of the left breast. Traditional cytological preparation, Romanovsky staining. Lymphoproliferative disease that does not exclude breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma (BIA-ALCL): а – $\times 100$; б – $\times 200$; в–д – $\times 400$

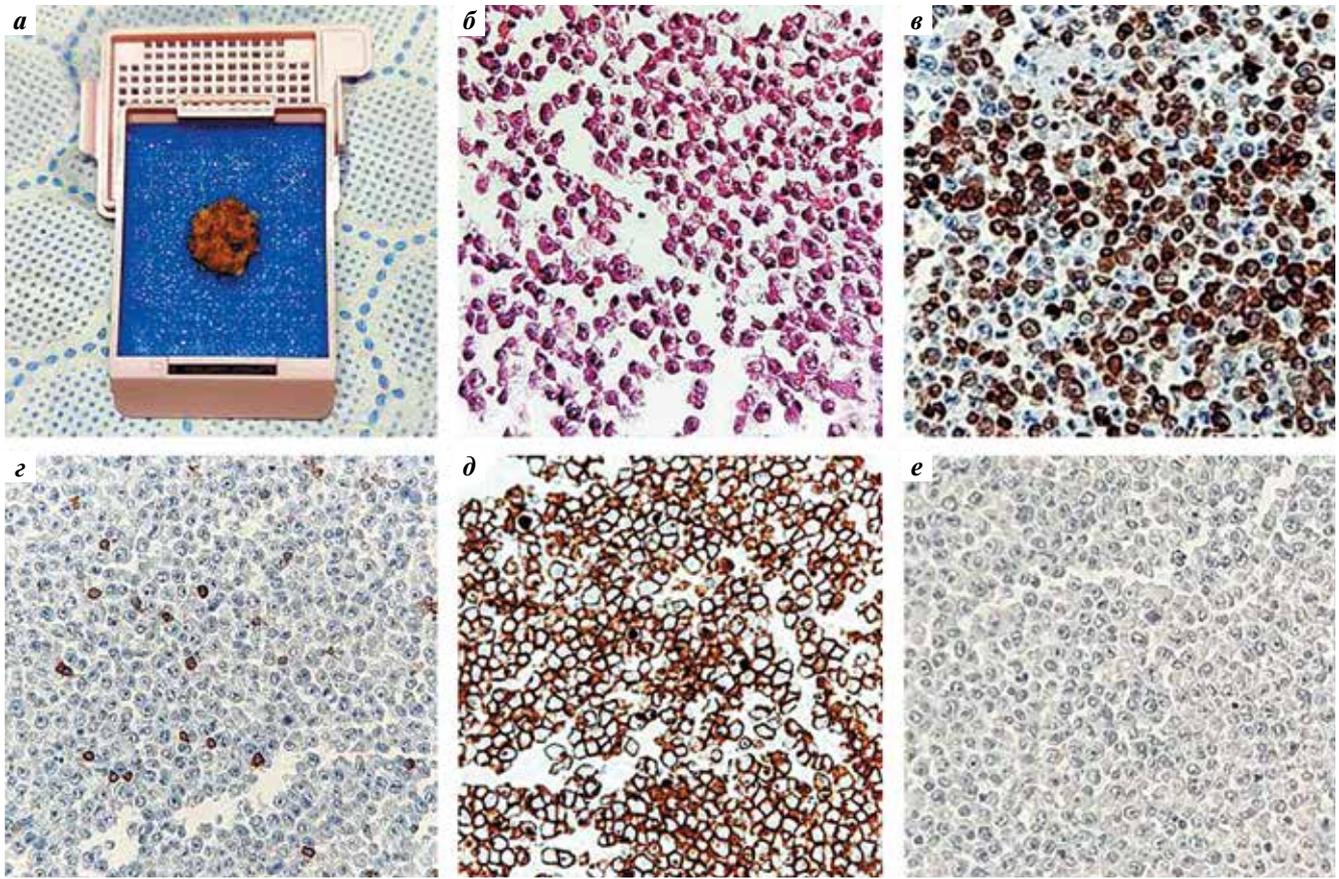


Рис. 3. Серозная жидкость, полученная при тонкоигольной аспирационной биопсии левой молочной железы: а – вид клеточного блока перед гистологической проводкой; б – микропрепарат клеточного блока, окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$; в – реакция с антителами к CD3 (позитивная в части атипичных лимфоидных клеток), $\times 200$; г – реакция с антителами к CD5 (позитивная в отдельных атипичных лимфоидных клетках), $\times 200$; д – реакция с антителами к CD30 (позитивная в атипичных лимфоидных клетках), $\times 200$; е – реакция с антителами к ALK (негативная), $\times 200$

Fig. 3. Serous fluid obtained from fine-needle aspiration biopsy of the left breast: а – view of a cell block before histological examination; б – microscopic specimen of a cell block, hematoxylin-eosin staining, $\times 200$; в – reaction with antibodies to CD3 (positive for atypical lymphoid cells), $\times 200$; г – reaction with antibodies to CD5 (positive in some atypical lymphoid cells), $\times 200$; д – reaction with antibodies to CD30 (positive in atypical lymphoid cells), $\times 200$; е – reaction with antibodies to ALK (negative), $\times 200$

клинической картины и анамнеза пациентке было проведено оперативное вмешательство по абляции капсулы с имплантом левой МЖ. При гистологическом исследовании материала макроскопически на капсуле импланта были отмечены множественные белесоватые наложения (рис. 4, а). Микроскопически капсула была представлена фиброзной тканью с рассеянной лимфоплазмоцитарной инфильтрацией, примесью эозинофилов, отмечалась пролиферация мелких полнокровных сосудов. Между внутренней стенкой капсулы импланта и содержимым капсулы импланта была обнаружена инфильтрация полиморфными клетками с гиперхромными ядрами, местами с крупными эозинофильными ядрышками, глыбчатым хроматином, множественными патологическими митозами, обильной слабобазофильной цитоплазмой, множественными апоптотическими тельцами (рис. 4, б); отмечались участки некроза, на отдельных участках – опухолевые агрегаты, инфильтрирующие капсулу импланта. На данном материале также было проведено ИГХ-исследова-

ние: CD20–, CD3+/-, CD2+, CD4-/+, CD5+/-, CD15–, CD30+, CD43+, ALK–, Ki-67 98 % (рис. 4, в–г). С учетом морфологической картины и иммунофенотипа опухолевых клеток было выдано заключение об имплантассоциированной ALK-негативной анапластической крупноклеточной лимфоме МЖ.

Также на отдельных участках определялся рост опухоли трабекулярного и тубулярного строения из атипичных клеток с гиперхромными ядрами, подозрительных в отношении инвазивной карциномы (рис. 5, а). Проведенное ИГХ-исследование (CK7+, GATA3+, E-cadherin+ в клетках опухоли, ER+ (8 баллов по Allred), PR+ (8 баллов по Allred), HER2 – (0 баллов), Ki-67 19 %) подтвердило наличие рецидива инвазивной неспецифицированной (протоковой) карциномы МЖ (рис. 5, б–г).

Таким образом, в нашем клиническом наблюдении представлена еще более редкая ситуация: сочетание BIA-ALCL с рецидивом инвазивной карциномы МЖ (рис. 6). Данные научной литературы о подобных случаях крайне

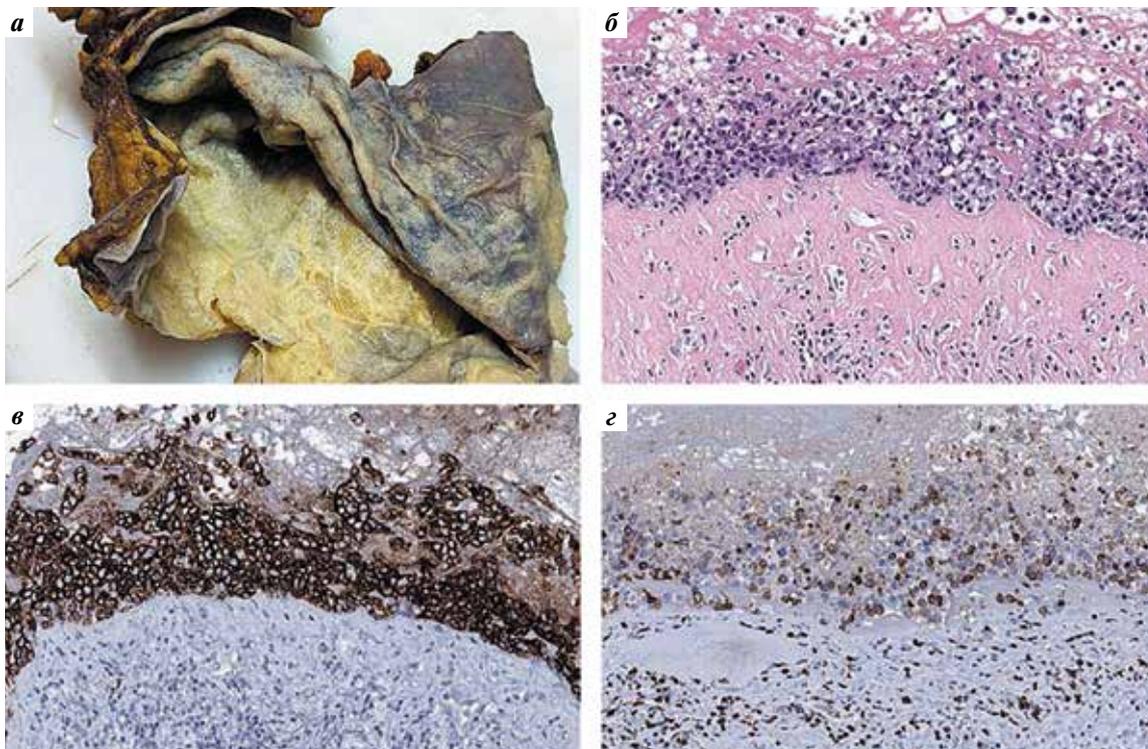


Рис. 4. Гистологическое исследование удаленной капсулы импланта: а – макроскопический вид операционного материала (видны обильные белесоватые наложения на внутренней поверхности капсулы); б – микропрепарат капсулы импланта, инфильтрированной опухолевыми клетками, окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$; в – реакция с антителами к CD30 (позитивная в опухолевых клетках), $\times 100$; г – реакция с антителами к CD3 (позитивная в части опухолевых клеток), $\times 100$

Fig. 4. Histological examination of the removed implant capsule: a – macroscopic view of the surgical material (abundant whitish deposits are visible on the inner surface of the capsule); б – microscopic specimen of an implant capsule infiltrated with tumor cells, stained with hematoxylin-eosin, $\times 100$; в – reaction with antibodies to CD30 (positive in tumor cells), $\times 100$; г – reaction with antibodies to CD3 (positive for tumor cells), $\times 100$

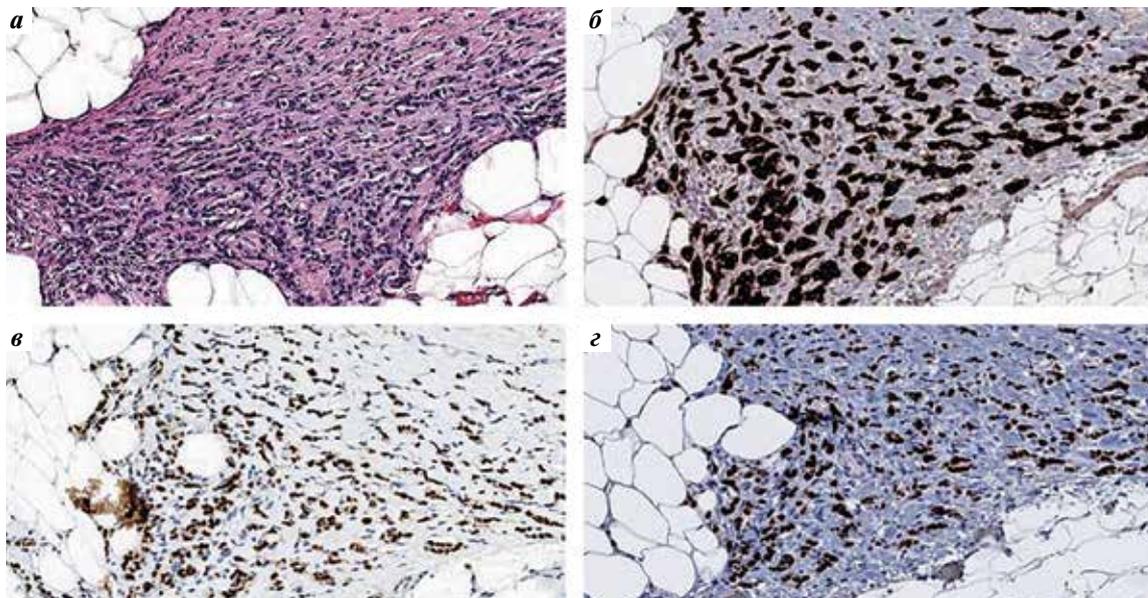


Рис. 5. Гистологическое исследование удаленной капсулы импланта: а – микропрепарат капсулы импланта с фокусом инвазивной карциномы, окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$; б – реакция с антителами к CK7 (позитивная мембранно-цитоплазматическая в опухолевых клетках); в – реакция с антителами к GATA3 (позитивная в ядрах опухолевых клеток), $\times 100$; г – реакция с антителами к рецепторам эстрогенов (выраженная позитивная в ядрах опухолевых клеток), $\times 100$

Fig. 5. Histological examination of the removed implant capsule: а – microscopic specimen of an implant capsule with a focus of invasive carcinoma, hematoxylin-eosin staining, $\times 100$; б – reaction with antibodies to CK7 (positive membrane-cytoplasmic in tumor cells); в – reaction with antibodies to GATA3 (positive in tumor cell nuclei), $\times 100$; г – reaction with antibodies to estrogen receptors (pronounced positive in the nuclei of tumor cells), $\times 100$

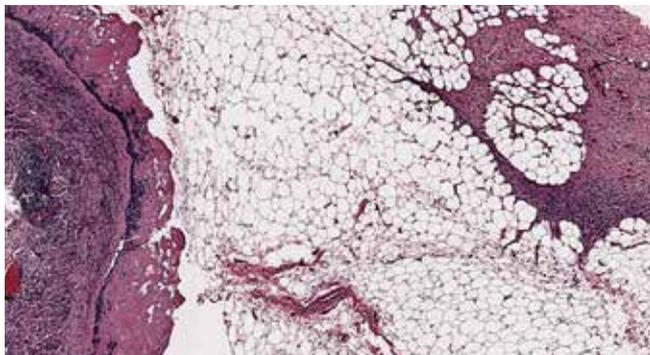


Рис. 6. Гистологическое исследование удаленной капсулы имплантата: микропрепарат капсулы имплантата с фокусом BIA-ALCL (слева) и фокусом инвазивной карциномы молочной железы (справа), окраска гематоксилином-эозином, $\times 40$

Fig. 6. Histological examination of the removed implant capsule microscopic specimen of the implant capsule with a BIA-ALCL focus (left) and an invasive breast carcinoma focus (right), hematoxylin-eosin staining, $\times 40$

скудны [45, 46]. По данным отдельных онкологических учреждений, у пациенток, подвергшихся протезированию

текстурированными имплантатами, именно после мастэктомии по поводу рака МЖ встречаемость BIA-ALCL существенно выше – 1 на 355 женщин [47].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диагностика BIA-ALCL – нетривиальная задача, требующая от клинициста и морфолога осведомленности о современном состоянии проблемы. Данный вариант лимфомы активно изучается в мире в последнее десятилетие, но мало освещен в России, а отсутствие единого реестра затрудняет своевременную диагностику. Для цитолога особенно актуально, что исследование клеточного состава отсроченной парапротезной серомы может оказаться первым звеном в постановке точного диагноза. Пациенты с реконструктивной маммопластикой в анамнезе нуждаются не только в более тщательном наблюдении в послеоперационном периоде, но и в информировании о возможных осложнениях. Это позволит выявлять заболевание на ранней стадии и получать наиболее щадящее лечение.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Stein H., Foss H.D., Dürkop H. et al. CD30(+) anaplastic large cell lymphoma: a review of its histopathologic, genetic, and clinical features. *Blood* 2000;96(12):3681–95.
- D’Orsi G., Giacalone M., Calicchia A. et al. BIA-ALCL and BIA-SCC: updates on clinical features and genetic mutations for latest recommendations. *Medicina (Kaunas)* 2024;60(5):793. DOI: 10.3390/medicina60050793
- Swerdlow S.H., Campo E., Pileri S.A. et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016;127(20):2375–90. DOI: 10.1182/blood-2016-01-643569
- Thomas A., Link B.K., Altekruse S. et al. Primary breast lymphoma in the United States: 1975–2013. *J Natl Cancer Inst* 2017;109(6):djw294. DOI: 10.1093/jnci/djw294
- Oliveira A.C.P., Maino M., Zanin E.M. et al. Breast implants follow-up: results of a cross-sectional study on patients submitted to MRI breast examinations. *Aesthetic Plast Surg* 2021;45(1):27–34. DOI: 10.1007/s00266-020-01962-1
- de Boer M., van Leeuwen F.E., Hauptmann M. et al. Breast implants and the risk of anaplastic large-cell lymphoma in the breast. *JAMA Oncol* 2018;4(3):335–41. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.4510
- Collett D.J., Rakhorsh H., Lennox P. et al. Current risk estimate of breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma in textured breast implants. *Plast Reconstr Surg* 2019;143(3S A review of breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma):30S–40S. DOI: 10.1097/PRS.0000000000005567
- De Jong D., Vasmel W.L., de Boer J.P. et al. Anaplastic large-cell lymphoma in women with breast implants. *JAMA* 2008;300(17):2030–5. DOI: 10.1001/jama.2008.585
- Мантурова Н.Е., Абдулаев Р.Т., Устюгов А.Ю. Ассоциированная с грудным имплантом анапластическая крупноклеточная лимфома. *Пластическая хирургия и эстетическая медицина* 2020;(2):5–14. DOI: 10.17116/plast.hirurgia20200215
- Мантурова Н.Е., Абдулаев Р.Т., Устюгов А.Ю. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma. *Plasticheskaya khirurgiya i estheticheskaya meditsina = Plastic Surgery and Aesthetic Medicine* 2020;(2):5–14. (In Russ.). DOI: 10.17116/plast.hirurgia20200215
- Борисова О.В., Петров А.Н. Цитологическая диагностика анапластической крупноклеточной лимфомы молочной железы, ассоциированной с имплантом. *Новости клинической цитологии России* 2023;27(1):11–4. (In Russ.). DOI: 10.24412/1562-4943-2023-1-0002
- Борисова О.В., Петров А.Н. Cytological diagnosis of breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma. *Novosti klinicheskoy tsitologii Rossii = Russian News of Clinical Cytology* 2023;27(1):11–4. DOI: 10.24412/1562-4943-2023-1-0002
- Чернова Н.Г., Звонков Е.Е., Ковригина А.М. и др. Ассоциированная с имплантатом анапластическая крупноклеточная лимфома молочной железы: описание клинического случая и обзор литературы. *Терапевтический архив* 2017;89(7):93–8. DOI: 10.17116/terarkh201789793-98
- Чернова Н.Г., Звонков Е.Е., Ковригина А.М. et al. Breast implant-associated anaplastic large-cell lymphoma: a case report and a review of literature. *Terapevticheskii arkhiv = Therapeutic Archive* 2017;89(7):93–8. DOI: 10.17116/terarkh201789793-98
- Deva A.K., Turner S.D., Kadin M.E. et al. Etiology of breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma (BIA-ALCL): Current directions in research. *Cancers (Basel)* 2020;12(12):3861. DOI: 10.3390/cancers12123861
- Alotaibi S., Hamadani M., Al-Mansour M., Aljurf M. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2021;21(3):e272–6. DOI: 10.1016/j.clml.2020.12.005
- Rastogi P., Riordan E., Moon D., Deva A.K. Theories of etiopathogenesis of breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma. *Plast Reconstr Surg* 2019;143(3S A review of breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma):23S–9S. DOI: 10.1097/PRS.0000000000005566
- de Boer M., van der Sluis W.B., de Boer J.P. et al. Breast implant-associated anaplastic large-cell lymphoma in a transgender woman. *Aesthet Surg J* 2017;37(8):NP83–7. DOI: 10.1093/asj/sjx098

16. Ali N., Sindhu K., Bakst R.L. A rare case of a transgender female with breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma treated with radiotherapy and a review of the literature. *J Investig Med High Impact Case Rep* 2019;7:2324709619842192. DOI: 10.1177/2324709619842192
17. Yu H., Pardoll D., Jove R. STATs in cancer inflammation and immunity: a leading role for STAT3. *Nat Rev Cancer* 2009;9(11):798–809. DOI: 10.1038/nrc2734
18. Turner S.D., Inghirami G., Miranda R.N., Kadin M.E. Cell of origin and immunologic events in the pathogenesis of breast implant-associated anaplastic large-cell lymphoma. *Am J Pathol* 2020;190(1):2–10. DOI: 10.1016/j.ajpath.2019.09.005
19. Oishi N., Brody G.S., Ketterling R.P. et al. Genetic subtyping of breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma. *Blood* 2018;132(5):544–7. DOI: 10.1182/blood-2017-12-821868
20. Blombery P., Thompson E.R., Jones K. et al. Whole exome sequencing reveals activating JAK1 and STAT3 mutations in breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma. *Haematologica* 2016;101(9):e387–90. DOI: 10.3324/haematol.2016.146118
21. Wolfram D., Rabensteiner E., Grundtman C. et al. T regulatory cells and TH17 cells in peri-silicone implant capsular fibrosis. *Plast Reconstr Surg* 2012;129(2):327e–37e. DOI: 10.1097/PRS.0b013e31823aeaf
22. Hieken T.J., Chen J., Hoskin T.L. et al. The microbiome of aseptically collected human breast tissue in benign and malignant disease. *Sci Rep* 2016;6:30751. DOI: 10.1038/srep30751
23. Bartsich S., Ascherman J.A., Whittier S. et al. The breast: a clean-contaminated surgical site. *Aesthet Surg J* 2011;31(7):802–6. DOI: 10.1177/1090820X11417428
24. 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(2):319–29. DOI: 10.1097/PRS.0000000000000886
25. Ajdic D., Zoghbi Y., Gerth D. et al. The relationship of bacterial biofilms and capsular contracture in breast implants. *Aesthet Surg J* 2016;36(3):297–309. DOI: 10.1093/asj/sjv177
26. Jacombs A., Tahir S., Hu H. et al. In vitro and in vivo investigation of the influence of implant surface on the formation of bacterial biofilm in mammary implants. *Plast Reconstr Surg* 2014;133(4):471e–80e. DOI: 10.1097/PRS.0000000000000020
27. Alessandri-Bonetti M., Jeong T., Vaienti L. et al. The role of microorganisms in the development of breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma. *Pathogens* 2023;12(2):313. DOI: 10.3390/pathogens12020313
28. Loch-Wilkinson A., Beath K.J., Knight R.J.W. et al. Breast Implant-associated anaplastic large cell lymphoma in Australia and New Zealand: High-surface-area textured implants are associated with increased risk. *Plast Reconstr Surg* 2017;140(4):645–54. DOI: 10.1097/PRS.0000000000003654
29. Pearle A.D., Crow M.K., Rakshit D.S. et al. Distinct inflammatory gene pathways induced by particles. *Clin Orthop Relat Res* 2007;458:194–201. DOI: 10.1097/BLO.0b013e3180320ae8
30. Fleury E.F., Rêgo M.M., Ramalho L.C. et al. Silicone-induced granuloma of breast implant capsule (SIGBIC): similarities and differences with anaplastic large cell lymphoma (ALCL) and their differential diagnosis. *Breast Cancer (Dove Med Press)* 2017;9:133–40. DOI: 10.2147/BCTT.S126003
31. Bizjak M., Selmi C., Praprotnik S. et al. Silicone implants and lymphoma: The role of inflammation. *J Autoimmun* 2015;65:64–73. DOI: 10.1016/j.jaut.2015.08.009
32. Lidgren L. Chronic inflammation, joint replacement and malignant lymphoma. *J Bone Joint Surg Br* 2008;90(1):7–10. DOI: 10.1302/0301-620X.90B1.19823
33. Kellogg B.C., Hiro M.E., Payne W.G. Implant-associated anaplastic large cell lymphoma: beyond breast prostheses. *Ann Plast Surg* 2014;73(4):461–4. DOI: 10.1097/SAP.0b013e31827faff2
34. Palraj B., Paturi A., Stone R.G. et al. Soft tissue anaplastic large T-cell lymphoma associated with a metallic orthopedic implant: case report and review of the current literature. *J Foot Ankle Surg* 2010;49(6):561–4. DOI: 10.1053/j.jfas.2010.08.009
35. De Jong W.H., Panagiotakos D., Proykova A. et al. Final opinion on the safety of breast implants in relation to anaplastic large cell lymphoma: Report of the scientific committee on health, emerging and environmental risks (SCHEER). *Regul Toxicol Pharmacol* 2021;125:104982. DOI: 10.1016/j.yrtph.2021.104982
36. Evans M.G., Medeiros L.J., Marques-Piubelli M.L. et al. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma: clinical follow-up and analysis of sequential pathologic specimens of untreated patients shows persistent or progressive disease. *Mod Pathol* 2021;34(12):2148–53. DOI: 10.1038/s41379-021-00842-6
37. Miranda R.N., Aladily T.N., Prince H.M. et al. Breast implant-associated anaplastic large-cell lymphoma: long-term follow-up of 60 patients. *J Clin Oncol* 2014;32(2):114–20. DOI: 10.1200/JCO.2013.52.7911
38. Roden A.C., Macon W.R., Keeney G.L. et al. Seroma-associated primary anaplastic large-cell lymphoma adjacent to breast implants: an indolent T-cell lymphoproliferative disorder. *Mod Pathol* 2008;21(4):455–63. DOI: 10.1038/modpathol.3801024
39. Aladily T.N., Medeiros L.J., Amin M.B. et al. Anaplastic large-cell lymphoma associated with breast implants: A report of 13 cases. *Am J Surg Pathol* 2012;36(7):1000–8. DOI: 10.1097/PAS.0b013e31825749b1
40. Miranda P., Moita F., Vargas Moniz J., Rodrigues Dos Santos C. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma: Two distinct clinical presentations. *Acta Med Port* 2022;35(11):835–9. DOI: 10.20344/amp.16578
41. Di Napoli A., Pepe G., Giarnieri E. et al. Cytological diagnostic features of late breast implant seromas: From reactive to anaplastic large cell lymphoma. *PLoS ONE* 2017;12(7):e0181097. DOI: 10.1371/journal.pone.0181097
42. Quesada A.E., Medeiros L.J., Clemens M.W. et al. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma: a review. *Mod Pathol* 2019;32(2):166–88. DOI: 10.1038/s41379-018-0134-3
43. Longo B., Di Napoli A., Curigliano G. et al. Clinical recommendations for diagnosis and treatment according to current updated knowledge on BIA-ALCL. *Breast* 2022;66:332–41. DOI: 10.1016/j.breast.2022.11.009
44. Desai K.M., Angadi P.V., Kale A.D., Hallikerimath S. Modified alcohol-formalin cell block technique in head and neck pathology diagnosis. *Acta Cytologica* 2018;62:39–43. DOI: 10.1159/000484195
45. Mukhtar R.A., Holland M., Sieber D.A. et al. Synchronous breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma and invasive carcinoma: Genomic profiling and management implications. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 2019;7(4):e2188. DOI: 10.1097/GOX.0000000000002188
46. Safari A., Hamza S., Paton D. A rare case: synchronous ipsilateral breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma and invasive ductal carcinoma. *J Surg Case Rep* 2023;2023(6):rjad338. DOI: 10.1093/jscr/rjad338
47. Cordeiro P.G., 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(5):841–6. DOI: 10.1016/j.bjps.2019.11.064

Вклад авторов

Богомолова А. А., Федосеева Е. С.: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;

Сидорин А. В., Крючков И. Р.: получение данных для анализа;

Фурминская Е. Ю., Гриневич В. Н.: рецензирование, редактирование.

Contribution of the authors

Bogomolova A. A., Fedoseeva E. S.: review of publications on the topic of the article, writing the text of the manuscript;

Sidorin A. V., Kryuchkov I. R.: obtaining data for analysis;

Furminskaya E. Yu., Grinevich V. N.: reviewing, editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Богомолова А. А. / Bogomolova A. A.: <https://orcid.org/0009-0004-4597-9635>

Федосеева Е. С. / Fedoseeva E. S.: <https://orcid.org/0000-0003-0812-5601>

Сидорин А. В. / Sidorin A. V.: <https://orcid.org/0000-0003-1804-5189>

Крючков И. Р. / Kryuchkov I. R.: <https://orcid.org/0000-0002-7561-2584>

Фурминская Е. Ю. / Furminskaya E. Yu.: <https://orcid.org/0000-0003-3705-6094>

Гриневич В. Н. / Grinevich V. N.: <https://orcid.org/0000-0003-1908-2256>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of her data.