

*Онгерубов Николай Александрович, профессор медицинских наук, заведующий  
кафедрой онкологии ТГУ имени Г.Р. Державина*

*Сафаии Хуссам, ординатор 2 года обучения, специальность онкология,  
кафедра онкологии ТГУ имени Г.Р. Державина*

## **КЛЕТОЧНАЯ ЛИМФОМА ПРИ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ - СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ**

**Аннотация:** статье посвящена описанию крупноклеточной имплантат-ассоциированной лимфомы. Рассмотрена современная информация, полученная из всемирного регистра PROFILE, а также государственных регистров Австралии, Франции, Италии и Великобритании. Представлены сведения о основных методах диагностики, лечения, стадировании данного заболевания.

**Ключевые слова:** анапластическая крупноклеточная имплантат-ассоциированная лимфома (BIA-ALCL), эндопротезирование молочной железы, неходжкинская лимфома, лимфома.

**Annotation:** the article is devoted to the description of large-cell implant-associated lymphoma. The modern information obtained from the PROFILE world register, as well as the state registers of Australia, France, Italy and the United Kingdom is considered. Information about the main methods of diagnosis, treatment, and staging of this disease is presented.

**Keywords:** anaplastic large-cell implant-associated lymphoma (BIA-ALCL), breast replacement, non-Hodgkin's lymphoma, lymphoma.

Лимфома — это злокачественное новообразование, состоящее из лимфатической ткани, которое характеризуется поражением лимфатических

узлов или внутренних органов. Этот тип онкологических заболеваний воздействует на иммунную систему и лимфоузлы.

Лимфомы - часто встречающийся тип гемобластозам. Считается, что лимфомы генерируются из лимфоидной ткани и могут иметь виды клеточного происхождения, такие как В- и Т-.

Существует два основных вида лимфом:

- лимфома Ходжкина (лимфогранулематоз);
- неходжкинские лимфомы.

В 2017 г. на территории России было зафиксировано: 3117 случаев лимфом Ходжкина и 9883 случаев неходжкинских лимфом.

По данным медицинской литературы, большинство неходжкинских лимфом состоит из В-лимфоцитов.

Т-клеточные лимфомы встречаются не так часто и характеризуются широкой клинической картиной и, в основном, имеют агрессивное течение.

Первый случай лимфомы после пластической хирургии молочной железы был зафиксирован медицинской общественностью около 20 лет назад [1]. Но, в последнее время — это заболевание становится все более актуальным и вызывает новую волну беспокойства среди медиков и социума в целом.

Анапластическая крупноклеточная Т-лимфома относится к подгруппе анапластических крупноклеточных лимфом (Anaplastic large cell lymphomas - ALCL), составляющей 2% от всех диагностированных в последнее время неходжкинских лимфом в мире. Существуют также три основных варианта строения ALCL [2]. К ним относятся:

- анапластическая киназа-позитивная лимфома (Anaplastic lymphoma kinase+ - ALK+);
- киназа-негативная (ALK-) лимфома;
- первичная кожная лимфома ALCL [2].

Современное состояние проблемы

В январе 2018 г. было зафиксировано 414 случаев BIA-ALCL, в их число входит 9 летальных. В феврале этого года 518 случаев в 25 странах мира, включая 16 смертельных исходов.

По состоянию на 1 декабря 2018 г. PROFILE привел данные примерно о 250 пациентах с BIA-ALCL, а реестр ASPS представил примерно 573 случая, 33 из них летальных.

И уже 3 сентября 2019 г. зарегистрировано 779 таких заболеваний по всему миру [2].

#### Этиология заболевания

По многим данным медицинских исследований предполагается, что происхождение лимфом такого типа связано именно с текстурой поверхности имплантата и считается наиболее опасным у генетически предрасположенных к этой болезни женщин.

Так, «текстурированные имплантаты подвержены образованию на их поверхности биопленок, представляющих собой сообщества бактерий, которые образуются на поверхности раздела фаз, например, твердое вещество/ жидкость. Бактерии биопленки примечательны тем, что окружены слизисто-полимерным матриксом из продуцируемых ими внеклеточных веществ и чрезвычайно устойчивы к воздействию ультрафиолетового излучения, дегидратации и вирусам, антибиотикам и факторам иммунной защиты» [2; 3].

М. Kadin и его соавторы в своем научном изыскании предполагают, что заболевание BIA-ALCL связано с хронической бактериальной стимуляцией Th1/Th17- антигенуправляемых Т-клеток памяти в тканях перипротезной капсулы и, таким образом, устойчивой пролиферацией Т-клеток с последующими генетическими изменениями в патогенезе BIA-ALCL [4].

В другом научном издании Н. Ну и соавторы сравнивают капсулы имплантатов пациентов с BIA-ALCL с капсулярной контрактурой. Авторы утверждают, что выявленное ими большое количество бактерий *Ralstonia pickettii* могут играть значительную роль в этиологии таких заболеваний [5].

#### Диагностика заболевания

По данным регистра PROFILE, основанных на анализе 89 случаев, наиболее часто встречающимися симптомами BIA-ALCL является:

- перипротезная серома — у 73 (85,9%) пациентов;
- капсулярная контрактура;
- пальпируемые опухолевые массы;
- боль, повреждения кожи и покраснение [2].

Системные симптомы включали:

- лихорадку,
- ночную потливость,
- потерю массы тела,
- поражения кожи за пределами области молочных желез.

У 2 (2%) пациентов на момент постановки диагноза данные симптомы отсутствовали [6].

Кроме того, стоит отметить, что приблизительно через 10 лет после протезирования молочной железы у 2/3 женщин с BIA-ALCL развивалась поздняя серома [2].

По данным других источников медицинской литературы, от 8-24% пациентов имели пальпируемую опухоль, а 4-12% - лимфопатию. Приблизительно около <5% случаев имели такие симптомы, как кожная сыпь, лихорадка и капсулярная контрактура.

Издание В. Adrada и других соавторов пишет о 44 случаях BIA-ALCL, выявленных с использованием различных методов визуального обследования. Это такие методы, как:

- ультразвук в 84 и 75% случаев;
- компьютерная томография (КТ) в 55 и 83%;
- магнитно-резонансная томография (МРТ) в 82 и 33%;
- позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ)/КТ в 38 и 83% [7].

Чувствительность и специфичность определения опухолей методом

- УЗИ - 46 и 100%,
- КТ - 50 и 100%,

- МРТ -82 и 33%,
- ПЭТ/КТ - 64 и 88% [7].

Было замечено, что метод маммографии является недостаточно информативным для визуализации и поэтому считается не приемлемым методом при диагностике ВИА-ALCL. Следуя этим данным, метод УЗИ может быть использован в качестве скрининга, а ПЭТ/КТ уже непосредственно после установления данного диагноза для обследования перед оперативным вмешательством [7].

После установления диагноза ВИА-ALCL у конкретного пациента ведущему специалисту рекомендовано проведение консилиума для определения дальнейшей тактики и схемы лечения. Пациенту с агрессивной локальной инвазией или метастазированием в лимфатические узлы также рекомендуется проведение биопсии костного мозга для исключения варианта системной ALCL [2].

Всем пациентам с поставленным диагнозом ВИА-ALCL необходимо сделать предоперационное сканирование при помощи метода ПЭТ/КТ. От данных которого будет зависеть стратегия оперативного вмешательства и определены сроки проведения операции.

#### Стадирование заболевания

Является несомненным тот факт, что заболевание ВИА-ALCL развивается достаточно медленно и редко имеет генерализованную симптоматику, но все же оно является злокачественным заболеванием на любой стадии развития.

М. Anderson описывает заболевание, подразделяя его на следующие стадии:

- IA (35,6%),
- IB (11,5%),
- IC (13,8%),
- IIA (25,3%),
- IIB (4,6%),
- III (9,2%),

- IV (0-9%).

По результатам исследования 87 пациентов с BIA-ALCL, M. Clemens и соавторы его научного исследования утверждают, что общая выживаемость через 3 года после проведения оперативного вмешательства составляет примерно 94%, через 5 лет - 91%. В рамках этого изыскания стадирование по TNM более точно предсказывало выживаемость и частоту рецидивирования BIA-ALCL, чем система стадирования A ( $p=0,01$ ) [8].

#### Лечение

Как отмечалось выше, при подтверждении диагноза BIA-ALCL смеху обследования и лечения такого пациента рекомендуется вести в составе разно специализированных врачей. Сюда обязательно входит хирург-онколог, патоморфолог, пластический хирург и химиотерапевт.

Основным методом лечения BIA-ALCL является полная резекция опухолевой массы. При проведении оперативного лечения необходимо единым блоком удалять имплант вместе с окружающей его фиброзной капсулой, любое объемное образование, а также клинически измененные лимфатические узлы [2].

Подобное лечение будет способствовать увеличению общей выживаемости по сравнению с другими терапевтическими методами и подходами. Материал, взятый при хирургическом лечении нужно обязательно промаркировать с целью определения точной анатомической локализации.

После выполнения полной резекции опухоли на I—IIA стадиях заболевания дальнейшее лечение не проводится [9; 10].

Опираясь на опыт лечения первичных системных видов ALCL, пациентам, которые имеют остаточную опухоль и опухолевые клетки в краях резекции или неоперабельной опухолью с инвазией в грудную стенку рекомендуется проведение локальной лучевой терапии.

А также использование антрациклинсодержащую схему химиотерапии, либо химиотерапию с включением брентуксимаба ведотина.

После окончания лечения на протяжении 2 лет пациенты должны наблюдаться у онколога в каждые 3-6 месяцев, а затем только по клиническим показаниям [10].

#### Заключение

Таким образом, анапластическая крупноклеточная имплантат-ассоциированная Т-клеточная лимфома – это медленно прогрессирующее злокачественное заболевание. Оно связано с хроническим воспалением вокруг оболочки текстурированного имплантата и клональной активацией Т-лимфоцитов. Заболевание всегда является киназа-негативным (ALK<sup>-</sup>) и имеет иммуногистохимический маркер CD30.

На сегодняшний день главной задачей является повышение уровня осведомленности врачей и пациентов о BIA-ALCL, возможно, полный отказ от макротекстурированных имплантатов, а также профилактика бактериального загрязнения при установке эндопротеза.

Технически диагностика BIA-ALCL крайне затруднена в связи с низкой осведомленностью врачей об этом заболевании.

На ранних стадиях BIA-ALCL имеет благоприятный прогноз и зачастую требует исключительно хирургического лечения.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### **Библиографический список:**

1. Keech J, Creech B. Anaplastic T-cell Lymphoma in Proximity to a Saline-filled Breast Implant. *Plastic & Reconstructive Surgery*. 1997;100(2):554-555. <https://doi.org/10.1097/00006534-199708000-00065>.

2. Мантурова Н.Е., Мельников Д.В., Старцева О.И., Прудникова Д.К., Петручук В.А. Крупноклеточная имплант-ассоциированная лимфома – современное состояние проблемы. *Пластическая хирургия и эстетическая медицина*. 2020; 1:69-78. <https://doi.org/10.17116/plast.hirurgia202001169>.

3. Collett D, Rakhorst H, Lennox P, Magnusson M, Cooter R, Deva A. Current Risk Estimate of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma in

Textured Breast Implants. *Plast Reconstr Surg.* 2019; 143:30-40. <https://doi.org/10.1097/prs.00000000000005567>.

4. Kadin ME, Deva A, Xu H, Morgan J, Khare P, MacLeod RA, Van Natta BW, Adams WP Jr, Brody GS, Epstein AL. Biomarkers Provide Clues to Early Events in the Pathogenesis of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma. *Aesthet Surg J.* 2016; 36(7):773-781. <https://doi.org/10.1093/asj/sjw023>.

5. Hu H, Jacombs A, Vickery K, Merten S, Pennington D, Deva A. Chronic Biofilm Infection in Breast Implants Is Associated with an Increased T-Cell Lymphocytic Infiltrate. *Plast Reconstr Surg.* 2015;135(2):319-329. <https://doi.org/10.1097/prs.0000000000000886>.

6. Carthy CM, Loyo-Berríos N, Qureshi AA, Mullen E, Gordillo G, Pusic AL, Ashar BS, Sommers K, Clemens MW. Patient Registry and Outcomes for Breast Implants and Anaplastic Large Cell Lymphoma Etiology and Epidemiology (PROFILE). *Plast Reconstr Surg.* 2019; 143:65-73. <https://doi.org/10.1097/prs.00000000000005571>.

7. Adrada BE, Miranda RN, Rauch GM, Arribas E, Kanagal-Shamanna R, Clemens MW, Fanale M, Haideri N, Mustafa E, Larrinaga J, Reisman NR, Jaso J, You MJ, Young KH, Medeiros LJ, Yang W. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma: sensitivity, specificity, and findings of imaging studies in 44 patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2014; 147(1):1-14. <https://doi.org/10.1007/s10549-014-3034-3>.

8. Clemens MW, Medeiros LJ, Butler CE, Hunt KK, Fanale MA, Horwitz S, Weisenburger DD, Liu J, Morgan EA, Kanagal-Shamanna R, Parkash V, Ning J, Sohani AR, Ferry JA, Mehta-Shah N, Dogan A, Liu H, Thormann N, Di Napoli A, Lade S, Piccolini J, Reyes R, Williams T, McCarthy CM, Hanson SE, Nastoupil LJ, Gaur R, Oki Y, Young KH, Miranda RN. Complete Surgical Excision Is Essential for the Management of Patients With Breast Implant-Associate Anaplastic Large-Cell Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology.* 2016;34(2):160-168. <https://doi.org/10.1200/jco.2015.63.341>.



9. Maxwell G, Scheflan M, Spear S, Nava M, Hedén P. Benefits and Limitations of Macrot textured Breast Implants and Consensus Recommendations for Optimizing Their Effectiveness. *Aesthet Surg J.* 2014; 34(6):876-881. <https://doi.org/10.1177/1090820x14538635>.

10. Danino MA, Efanov JI, Dimitropoulos G, Moreau M, Maalouf C, Nelea M, Izadpanah A, Giot JP. Capsular Biofilm Formation at the Interface of Textured Expanders and Human Acellular Dermal Matrix. *Plast Reconstr Surg.* 2018;141(4):919-928. <https://doi.org/10.1097/prs.0000000000004216>.