https://doi.org/10.17116/terarkh201789793-98

© Коллектив авторов, 2017

Ассоциированная с имплантатом анапластическая крупноклеточная лимфома молочной железы: описание клинического случая и обзор литературы

Н.Г. ЧЕРНОВА, Е.Е. ЗВОНКОВ, А.М. КОВРИГИНА, А.Б. СУДАРИКОВ, Д.С. БАДМАЖАПОВА, Н.Г. ГАБЕЕВА, Т.Н. ОБУХОВА, С.Р. КАРАГЮЛЯН, В.Г. САВЧЕНКО

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Ассоциированная с имплантатом анапластическая крупноклеточная лимфома молочной железы будет выделена в отдельную нозологическую единицу в адаптированной классификации ВОЗ от 2017 г. в связи с различиями клинической картины, патогенеза и прогноза с нодальной и кожной анапластическими крупноклеточными лимфомами. В статье представлен обзор литературы и описано собственное клиническое наблюдение распространенной ассоциированной с имплантатом анапластической крупноклеточной лимфомы, протекающей с поражением ткани молочной железы, подмышечных лимфатических узлов, мышц передней грудной стенки и костного мозга. Выбранная нами тактика лечения позволила достигнуть полной ремиссии заболевания.

Ключевые слова: ассоциированная с имплантатом анапластическая крупноклеточная лимфома молочной железы, текстурированные силиконовые имплантаты, высокодозная химиотерапия, трансплантация аутологичных гемопоэтических клеток.

Breast implant-associated anaplastic large-cell lymphoma: A case report and a review of literature

N.G. CHERNOVA, E.E. ZVONKOV, A.M. KOVRIGINA, A.B. SUDARIKOV, D.S. BADMAZHAPOVA, N.G. GABEEVA, T.N. OBUKHOVA, S.R. KARAGYULYAN, V.G. SAVCHENKO

National Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Breast implant-associated anaplastic large-cell lymphoma will be identified as a separate nosological entity in the 2017 adapted WHO classification due to differences in its clinical presentations, pathogenesis, and prognosis with those of nodal and cutaneous anaplastic large-cell lymphomas. The paper gives a review of the literature and describes the authors' own clinical case of common breast implant-associated anaplastic large-cell lymphoma involving breast tissue, axillary lymph nodes, anterior chest muscles, and bone marrow. The treatment policy chosen by the authors could achieve complete remission.

Keywords: breast implant-associated anaplastic large-cell lymphoma, textured silicone implants, high-dose chemotherapy, autologous hematopoietic cell transplantation.

И-АККЛ — ассоциированная с имплантатом анапластическая крупноклеточная лимфома молочной железы
ИМЖ — имплантат молочной железы
КМ — костный мозг
ЛУ — лимфатические узлы
МЖ — молочная железа
МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография
ПЭТ — позитронно-эмиссионная томографияы
СКК — стволовые клетки крови
ХТ — химиотерапия
18F-ФДГ — 18F-фтордезоксиглюкоза
ALK — киназа анапластической лимфомы
–ALR-АККЛ — анапластическая крупноклеточная лимфома, негативная по ALK
FISH — fluorescence in situ hybridization
TCRB — β-цепь Т-клеточного рецептора
TCRG — γ-цепь Т-клеточного рецептора

В обновленной классификации ВОЗ от 2017 г. ассоциированная с имплантатом анапластическая крупноклеточная лимфома молочной железы (И-АККЛ) будет выделена в отдельную нозологическую единицу в связи с различиями клинической картины, патогенеза и прогноза по сравнению с нодальной и кожной анапластическими крупноклеточными лимфомами [1, 2]. В январе 2011 г. Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США признало связь между развитием анапластической крупноклеточной лимфомы, негативной по ALK (–ALR-АККЛ) и наличием имплантатов молочных желез (ИМЖ) [3]. Заболеваемость

Сведения об авторах:
Звонков Евгений Евгеньевич — д.м.н., зав. отд-нием
Ковригина Алла Михайловна — д.б.н., зав. лаб.
Судариков Андрей Борисович — д.б.н., зав. лаб.
Бадмажапова Дарима Сэмункоевна — аспирант
Габеева Нэлли Георгиевна — к.м.н., н.с.
Обухова Татьяна Никифоровна — к.м.н., зав. лаб.
Карагюлян Сурен Роландович — д.м.н., г.н.с.
Савченко Валерий Григорьевич — ген. дир., акад. РАН

Контактная информация:
Чернова Наталья Геннадьевна — к.м.н., н.с., 125167 Москва, Новый Зыковский пр-д, 4; тел.: +7(495)612-4810; e-mail: ngchernova@mail.ru

И-АККЛ, по данным разных авторов, составляет от 0,1 до 1,4 на 100 тыс. женщин в год [4, 5].

Первичная неходжкинская лимфома с поражением ткани молочной железы (МЖ) встречается редко и составляет около 0,5% от всех злокачественных новообразований МЖ и 1,7—2,2% от всех экстранодальных неходжкинских лимфом [6]. В-клеточные лимфомы МЖ составляют около 95% [6, 7], среди которых приблизительно в половине случаев диагностируют диффузную В-крупноклеточную лимфому [8]. По данным литературы, и первичное, и метастатическое лимфомное поражение ткани МЖ ассоциировано с неблагоприятным прогнозом [6—9]. Первая публикация о развитии –ALR-АККЛ после установления ИМЖ сделана в 1997 г. [10], позднее появилось более 60 подобных сообщений. D. Lazzeri и соавт. [11] проанализировали 40 хорошо документированных случаев и показали, что у 36 (90%) пациенток диагностированы Т-клеточные лимфомы, в 32 из 36 случаев верифицирована –ALR-АККЛ. При этом в большинстве случаев развитие И-АККЛ ассоциировано с текстурированным видом ИМЖ. Опухоль развивалась чаще после косметических, чем реконструктивных, операций. Период между установлением ИМЖ и развитием лимфомы колебался от 1 года до 23 лет. Клиническая картина зависела от распространенности опухолевого процесса. У большинства пациенток опухолевое поражение было локальным и проявлялось скоплением жидкости вокруг ИМЖ (серома), в некоторых случаях в ткани МЖ обнаруживали солидные образования [11, 12]. У 25% пациенток выявляли другие очаги опухолевого поражения, чаще всего наблюдали вовлечение подмышечных лимфатических узлов (ЛУ). При распространенном опухолевом процессе, помимо местных симптомов, таких как болезненность, увеличение размеров, изменение формы и уплотнение ткани МЖ, отмечали симптомы интоксикации. Для верификации диагноза выполняли морфологическое и иммунофенотипическое исследования опухолевого субстрата. При морфологическом исследовании биоптата опухолевой ткани выявляли лимфоидный инфильтрат из крупных анаплазированных клеток с эксцентрично расположенным ядром подковообразной формы. Иммунофенотипическое исследование биоптата опухоли/периимплантатной жидкости демонстрировало цитотоксический фенотип и экспрессию антигена CD30 опухолевыми клетками, экспрессия других антигенов (CD45, CD4, CD43, CD5, EMA) была вариабельной [11, 12]. При цитогенетическом исследовании опухолевого субстрата не выявляли хромосомных транслокаций, наблюдаемых при других лимфатических опухолях. При сопоставлении данных цитогенетических исследований субстрата И-АККЛ, приведенных в разных публикациях, не обнаружено патогномоничных аберраций, однако в большинстве случаев выявлены комплексные хромосомные нарушения, в том числе делеция короткого плеча 17-й хромосомы [13, 14]. При изучении клеточных линий И-АККЛ обнаружено повышение уровня экспрессии белка STAT3 опухолевыми клетками [14]. Полноэкзомное секвенирование выявило активирующие мутации генов *JAK1* и *STAT3* при И-АККЛ [15]. Вместе с тем прогностическое значение выявленных цитогенетических и молекулярных изменений пока неизвестно.

В связи с редкостью И-АККЛ подходы к лечению этого вида лимфомы в настоящее время не сформулированы. Информация об И-АККЛ представлена в основном в зарубежной литературе в виде описания клинических случаев и их анализа [11, 12]. Первым этапом лечения в большинстве случаев проводили удаление ИМЖ, дальнейшая терапевтическая тактика была различной. Наиболее часто применяли химиотерапевтический режим CHOP (циклофосфамид, доксорубицин, винкристин, преднизолон) в комбинации с лучевой терапией или без нее. В нескольких случаях серомы проводили только удаление ИМЖ и фиброзной капсулы или только лучевую терапию. Вне зависимости от метода проведенного лечения в большинстве случаев достигнуты длительные полные ремиссии заболевания. И-АККЛ демонстрировала менее агрессивное клиническое течение в отличие от системного аналога, больше напоминая кожную анапластическую крупноклеточную лимфому [16]. Однако в половине случаев солидного характера поражения и распространенного опухолевого процесса после лучевой и химиотерапии наблюдались резистентные рецидивы [17, 18].

В отечественной литературе публикации, посвященные проблеме развития И-АККЛ после установления ИМЖ, единичны и представлены пластическими хирургами [19, 20]. В этой статье мы приводим собственное наблюдение распространенной И-АККЛ МЖ.

Клинический случай. Женщина, 32 года, поступила в Гематологический научный центр МЗ РФ с жалобами на болезненное уплотнение правой МЖ, изменение ее формы и увеличение размеров **(рис. 1 см. на цв. вклейке)**. Три года назад пациентке с косметической целью выполнено эндопротезирование МЖ текстурированными силиконовыми имплантатами.

При осмотре правая МЖ увеличена в размерах по сравнению с левой, обычного цвета и температуры. При пальпации выявлены плотные, не смещаемые опухолевидные образования в верхненаружном, нижненаружном и нижневнутреннем квадрантах. В правой подмышечной области обнаружено несколько ЛУ плотной консистенции размером до 15 мм. Симптомы интоксикации отсутствовали. Показатели гемограммы в пределах нормы: гемоглобин 135 г/л, эритроциты $4{,}6 \cdot 10^{12}$/л, лейкоциты $9{,}7 \cdot 10^{9}$/л, тромбоциты $316 \cdot 10^{9}$/л; СОЭ 8 мм/ч, изменения в лейкоцитарной формуле не выявлены (палочкоядерные нейтрофилы 1%, эозинофилы 1%, сегментоядерные нейтрофилы 73%, лимфоциты 20%, моноциты 5%). Биохимические показатели оставались в пределах нормы, повышения активности лактатдегидрогеназы — 302 ед/л (норма 208—378 ед/л) и щелочной фосфатазы — 86 ед/л (норма 32—92 ед/л) не наблюдалось.

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости размеры печени селезенки и абдоминальных ЛУ не увеличены. При мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) от основания черепа до середины бедра выявлено несколько увеличенных ЛУ в правой подмышечной области размером до 16×13 мм. Между деформированным верхним отделом правого ИМЖ и правой большой грудной мышцей выявлен нечетко дифференцирующийся от прилежащих мягких тканей инфильтрат плотностью 26 HU, с нечеткими контурами, размером 80×28×50 мм. Аналогичный по плотностным характеристикам инфильтрат размером 25×60×70 мм обнаружен позади того же ИМЖ в нижнелатеральных отделах **(рис. 2, а—в)**. Других патологических нодулярных и инфильтра-

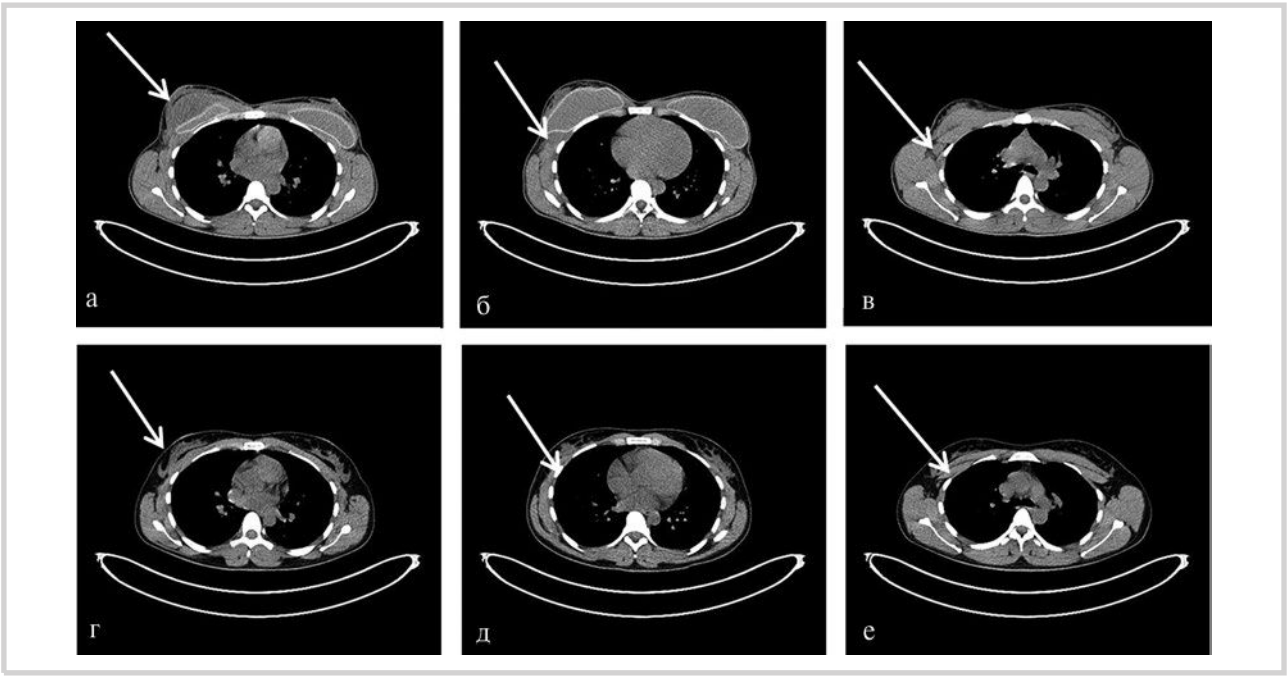


Рис. 2. **МСКТ органов грудной клетки.**

а — мягкотканное новообразование между ИМЖ и правой большой грудной мышцей; б — позади правого ИМЖ; в — лимфаденопатия правых подмышечных ЛУ; г—е — полная регрессия мягкотканного новообразования и нормализация размеров правых подмышечных ЛУ.

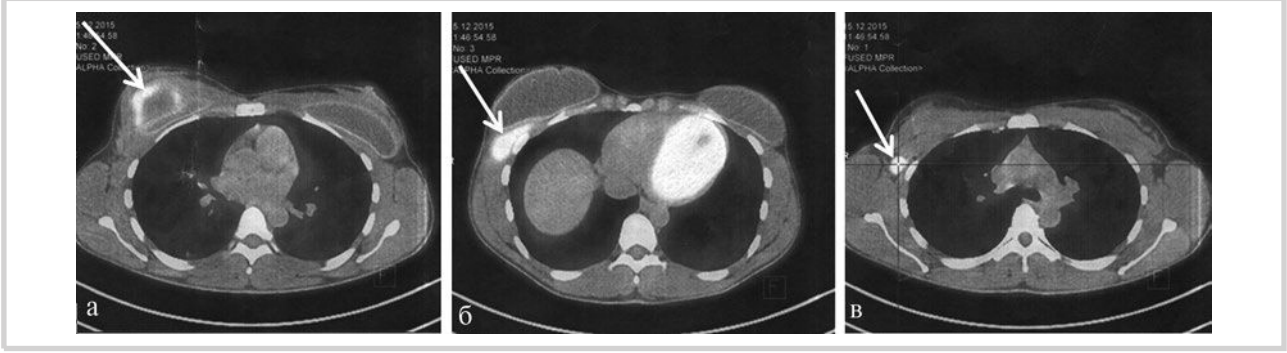


Рис. 3. **ПЭТ, совмещенная с МСКТ, с 18F-ФДГ.**

а — участок повышенного накопления 18F-ФДГ спереди от правого ИМЖ, б — позади правого ИМЖ, в — участок гиперметаболической активности в правом подмышечном ЛУ.

тивных изменений в зоне сканирования не выявлено. При позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), совмещенной с компьютерной томографией, получены данные о повышенном накоплении 18F-фтордезоксиглюкозы (18F-ФДГ) в указанных новообразованиях с SUV 5,04—8,04, свидетельствующие о наличии активной опухолевой ткани **(рис. 3)**.

С диагностической целью пациентке проведены биопсия правого подмышечного ЛУ и трепанобиопсия костного мозга (КМ). Морфологическое исследование биоптата ЛУ выявило полное стирание рисунка ЛУ за счет диффузного лимфоидного инфильтрата из средних и крупных клеток с округло-овальными, бобовидными и подковообразными ядрами. Некоторые крупные клетки напоминали клетки Ходжкина и Березовского—Штернберга, наблюдалась выраженная эозинофильная инфильтрация ткани ЛУ **(рис. 4 см. на цв. вклейке)**. Иммуногистохимическое исследование позволило верифицировать анапластическую крупноклеточную лимфому, ALK-негативную. Крупные опухолевые клетки экспрессировали CD30 (мембранная цитоплазматическая, dot-like-реакция), CD2 (мембранная реакция), CD45 (мембранная реакция), TIA-1 (гранулярная цитоплазматическая реакция), Granzyme B (гранулярная цитоплазматическая реакция), часть крупных клеток и EBER-позитивны и экспрессировали CD15 (мембранная, dot-like-реакция). Реакции с антителами к CD3, CD20, PAX5, CD5, CD7, ALK в опухолевых клетках были негативными. Индекс пролиферативной активности Ki-67 составлял 60—70% позитивных клеток опухолевого субстрата **(рис. 5 см. на цв. вклейке)**. При морфологическом исследовании КМ не выявлено специфического поражения. Стандартное цитоге-

Таблица 1. **Исследование клональных реаранжировок генов Т-клеточного рецептора (*TCRG* и *TCRB*)**

Ген	Биоптат опухоли МЖ	Биоптат подмышечного ЛУ	Кровь	КМ	Лейкоконцентрат
TCRG	Поли	Поли	Поли	Поли	Н/д
TCRB	Моно	Моно	Моно	Моно	Поли

Примечание. Н/д — нет данных; Поли — поликлональная картина, Моно — моноклональная картина.

Таблица 2. **Схема индукционной ХТ**

Период	Препарат	Доза	Дни
Предфаза	Циклофосфамид	200 мг/м^2 внутривенно капельно	1—3-й
	Дексаметазон	10 мг/м^2 внутрь	1—3-й
Блок А	Ифосфамид	800 мг/м^2 внутривенно капельно в течение 1 ч	1—5-й
	Винкристин	2 мг внутривенно	1-й
	Метотрексат	2000 мг/м^2 в течение 6 ч	1-й
	Цитарабин	150 мг/м^2 через каждые 12 ч внутривенно	4—5-й
	Этопозид	100 мг/м^2 внутривенно	4—5-й
	Дексаметазон	10 мг/м^2 внутрь	1—5-й
	Доксорубицин	50мг/м^2 внутривенно	3-й

нетическое исследование клеток КМ выявило нормальный кариотип. При FISH-исследовании на гистологических срезах подмышечного ЛУ с ДНК-зондом LSI ALK Dual Color, Break Apart Rearrangement Probe (ABBOT) транслокация с вовлечением локуса гена *ALK/2p23* не обнаружена, но выявлен дополнительный сигнал от локуса гена *ALK/2p23*, что может наблюдаться при трисомии 2-й хромосомы или дупликации локуса гена *ALK*.

При молекулярно-генетическом исследовании биоптата подмышечного ЛУ, образцов периферической крови и КМ Т-клеточная клональность по перестройкам генов γ-цепи Т-клеточного рецептора (TCRG) не выявлена. При исследовании реаранжировок генов β-цепи TCR (*TCRB*) обнаружена моноклональная картина в образцах периферической крови, КМ и ЛУ **(табл. 1)**.

При иммунофенотипическом исследовании образца КМ наблюдали нормальное соотношение основных популяций лимфоцитов, клеток с аберрантной экспрессией не выявлено.

При исследовании сыворотки крови не обнаружено серологических маркеров активных герпесвирусных инфекций, ДНК вируса Эпштейна—Барр в мононуклеарах периферической крови и пунктата КМ не определялись.

Таким образом, на основании проведенного исследования установлен диагноз И-АККЛ с поражением правой МЖ с прорастанием большой грудной мышцы, передней зубчатой мышцы, подмышечных ЛУ справа и КМ.

Перед началом химиотерапии (ХТ) выполнено удаление ИМЖ, во время операции проведена биопсия новообразования ткани МЖ. При гистологическом исследовании биоптата выявлена массивная диффузная лимфоидная пролиферация, инфильтрирующая ткань МЖ. Морфология опухолевых клеток, выявленных в биоптатах новообразования МЖ и подмышечного ЛУ, оказалась идентичной.

Через 3 нед после операции начато противоопухолевое лечение. В качестве индукционной терапии выбрана модифицированная программа NHL-BFM 90, блок А с увеличением дозы метотрексата до 2 г/м^2 **(табл. 2)**. На каждом курсе ХТ проводилась нейропрофилактика, интратекально вводили три цитостатических препарата. Во время ХТ получен положительный ответ, наблюдалось значительное уменьшение размеров новообразования в МЖ. После 1 курса проведены мобилизация и сбор периферических стволовых клеток крови (СКК), собрано $80{,}6 \cdot 10^6$/кг массы клеток CD34. При исследовании перестройки генов *TCRB* в образце заготовленного лейкоконцентрата выявлена поликлональная картина. В дальнейшем проведено еще 3 курса ХТ по той же схеме. При контрольной МСКТ после 2 курсов терапии отмечена нормализация размеров правых подмышечных ЛУ, полный регресс новообразований в правой маммарной области **(см. рис. 2 г—е)**. При ПЭТ с 18F-ФДГ после завершения четырех курсов индукционной терапии данных о наличии активной опухолевой ткани не получено **(рис. 6)**. Молекулярное исследование образцов КМ и крови после завершения индукционной терапии не выявило моноклональной популяции лимфоцитов.

Для консолидации полученного эффекта проведена высокодозная терапия по программе CEAM (CCNU, этопозид, Ara-C, мелфалан) **(табл. 3)** с последующей трансплантацией аутологичных СКК. Продолжительность миелотоксического агранулоцитоза составила 10 дней, тяжелых инфекционных и токсических осложнений не отмечено. При контрольном обследовании через 3 мес после завершения терапии сохранялась полная ремиссия И-ААКЛ. На момент написания статьи (февраль 2017 г.) срок наблюдения после трансплантации аутологичных СКК составлял 9 мес.

Обсуждение

И-ААКЛ МЖ является необычным видом лимфомы, поскольку ее развитие связано с наличием в организме человека инородного тела. До настоящего времени патогенез И-АККЛ неясен. Некоторые исследователи связывают развитие И-АККЛ с хроническим воспалением в результате бактериальной контаминации ИМЖ [21]. По их мнению, микроорганизмы способны инициировать и поддерживать хроническое воспаление. В литературе представлены примеры развития Т-клеточных кожных лимфом после

Таблица 3. **Схема режима кондиционирования СЕАМ**

Препарат	Доза	Дни
Ломустин	200 мг/м² внутрь	–7-й
Этопозид	150 мг/м² через каждые 12 ч внутривенно капельно	–6 — –3-й
Цитарабин	200 мг/м² через каждые 12 ч внутривенно капельно	–6 — –3-й
Мелфалан	140 мг/м² внутривенно капельно	–2-й
Реинфузия СКК	Внутривенно струйно	0

реактивных доброкачественных процессов, например после укуса членистоногих [22] или установления металлических ортопедических имплантатов [23]. Кроме того, приведены случаи развития Т-клеточных кожных лимфом, в частности кожной анапластической крупноклеточной лимфомы и синдрома Сезари, у женщин с ИМЖ [24, 25]. В некоторых зарубежных работах обсуждается непосредственно роль иммунологических процессов в патогенезе И-АККЛ. Авторы считают, что инородное тело (ИМЖ) является первичным фактором, инициирующим иммунный ответ. В результате постоянной длительной антигенной стимуляции накапливаются множественные онкогенные мутации в иммунокомпетентных клетках, что приводит к злокачественной трансформации реактивного процесса [26]. По нашему мнению, приоритетна иммунологическая гипотеза патогенеза И-АККЛ, инфекционно-воспалительный процесс является дополнительным, но не обязательным условием развития лимфатической опухоли.

Принципы и подходы к лечению больных с И-АККЛ пока не сформулированы. По мнению большинства авторов, первым этапом лечения необходимо удалить ИМЖ для ликвидации первопричины развития лимфомы. Дальнейшая лечебная тактика согласно принципам онкологии должна определяться характером и объемом опухолевого поражения. Выделение двух форм опухолевого поражения (серома и солидная опухоль) при И-АККЛ имеет принципиальное значение для выбора лечебной тактики. В литературе представлены случаи обратного развития И-АККЛ только после удаления ИМЖ и фиброзной капсулы [27]. Серома, вероятно, представляет собой индолентный опухолевый процесс, для лечения которого может быть применено неинтенсивное противоопухолевое воздействие после удаления ИМЖ. Солидный характер поражения и распространенный опухолевый процесс в ряде случаев И-АККЛ характеризуются резистентным течением подобно системной –ALR-АККЛ [17, 18]. Подходы к терапии этих форм И-АККЛ должны быть такими же, как при лечении нодальной –ALR-АККЛ.

В представленном нами случае выявлено поражение ткани правой МЖ, регионарных ЛУ, мышц передней

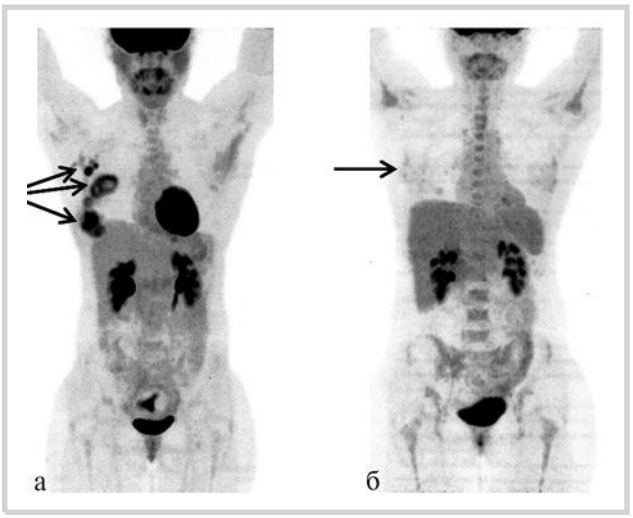


Рис. 6. **ПЭТ с 18F-ФДГ.**

а — зоны повышенного накопления вокруг правого ИМЖ и в правой подмышечной области до лечения; б — отсутствие зон повышенного накопления 18F-ФДГ после лечения.

грудной стенки. Распространенный опухолевый процесс, солидный характер роста, вовлечение КМ, высокий индекс пролиферативной активности свидетельствовали об агрессивном клиническом течении лимфомы. Молодой возраст и сохранный соматический статус больной позволили провести интенсивную индукционную терапию. Модифицированная программа NHL-BFM 90, помимо препаратов, входящих в схему CHOP, включает метотрексат и этопозид, что позволяет увеличить эффективность лечения агрессивных В- и Т-клеточных лимфом [9, 28, 29]. Для профилактики метастатического поражения органов центральной нервной системы на каждом курсе ХТ осуществляли интратекальное введение 3 цитостатических препаратов. Принимая во внимание положительный ответ на индукционную терапию, молодой возраст, агрессивное клиническое течение И-АККЛ, больной проведена консолидирующая высокодозная ХТ с последующей трансплантацией аутологичных гемопоэтических клеток.

Заключение

В статье представлен случай диагностики и лечения И-АККЛ МЖ. Учитывая характер и объем опухолевого поражения, мы определили тактику лечения этого редкого вида Т-клеточной лимфомы. Первым этапом лечения выполнено удаление ИМЖ. Интенсивная индукционная и консолидирующая высокодозная ХТ позволили достигнуть полной ремиссии заболевания.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, Advani R, Ghielmini M, Salles GA, Zelenetz AD, Jaffe ES. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127(20):2375-2390. https://doi.org/10.1182/blood-2016-01-643569.
2. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW. *WHO classification of tumor of haematopoietic and lymphoid tissues*. Lyon: IARC; 2008:317-319.
3. Kim B, Roth C, Young VL, Chung KC, van Busum K, Schnyer C, Mattke S. Anaplastic large cell lymphoma and breast implants:

results from a structured expert consultation process. *Plast Reconstr Surg*. 2011;128(3):629-639. https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e31821f9f23

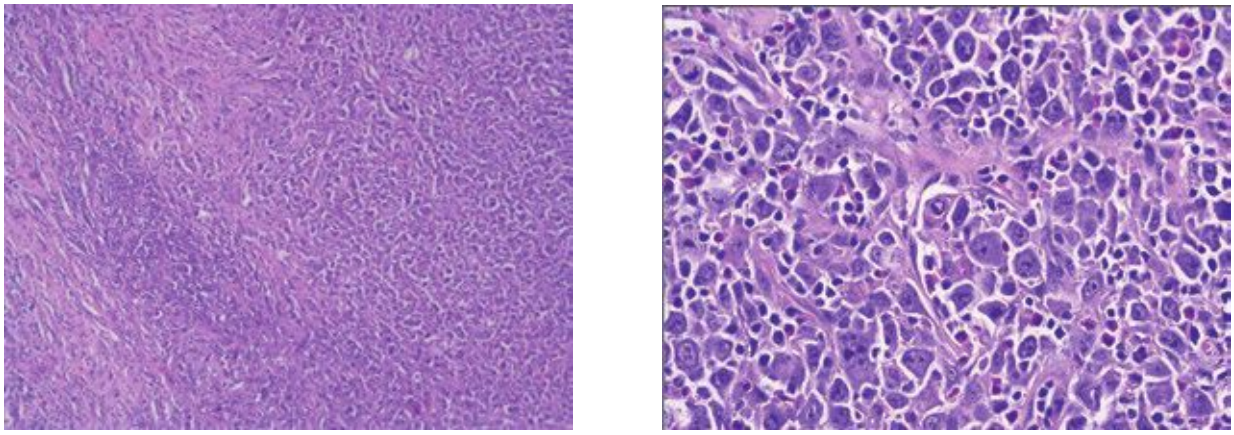
4. de Jong D, Vasmel WL, de Boer JP, Verhave G, Barbé E, Casparie MK, van Leeuwen FE. Anaplastic large-cell lymphoma in women with breast implants. *JAMA*. 2008;300(17):2030-2035. https://doi.org/10.1001/jama.2008.585
5. Spear S, Largent J, Kaplowitz H, Kaplan H, Oefelein M, Beddingfield F. Occurrence of anaplastic large cell lymphoma (ALCL) among large multi-center prospective clinical studies of breast implant patients. *Plast Reconstr Surg*. 2010;126:68.
6. Wiseman C, Liao KT. Primary lymphoma of the breast. *Cancer*. 1972;29(6):1705-1712.
7. Cohen PL, Brooks JJ. Lymphomas of the breast. A clinicopathologic and immunohistochemical study of primary and secondary cases. *Cancer*. 1991;67(5):1359-1369.
8. Ganjoo K, Advani R, Mariappan MR, McMillan A, Horning S. Non-Hodgkin lymphoma of the breast. *Cancer*. 2007;110(1):25-30. https://doi.org/10.1002/cncr.22753
9. Звонков Е.Е. *Первичные экстранодальные В-клеточные лимфатические опухоли: клиника, диагностика, лечение:* Дисс. ... д-ра мед. наук. М.; 2009.
10. Keech JA Jr, Creech BJ. Anaplastic T-cell lymphoma in proximity to a saline-filled breast implant. *Plast Reconstr Surg*. 1997; 100(2):554-555.
11. Lazzeri D, Agostini T, Bocci G, Giannotti G, Fanelli G, Naccarato AG, Danesi R, Tuccori M, Pantaloni M, D'Aniello C. ALK-1-negative anaplastic large cell lymphoma associated with breast implants: a new clinical entity. *Clin Breast Cancer*. 2011;11(5):283-296. https://doi.org/10.1016/j.clbc.2011.03.020
12. Story SK, Schowalter MK, Geskin LJ. Breast implant-associated ALCL: a unique entity in the spectrum of CD30+ lymphoproliferative disorders. *Oncologist*. 2013;18(3):301-307. https://doi.org/10.1634/theoncologist.2012-0238
13. George EV, Pharm J, Houston C, Al-Quran S, Brian G, Dong H, Hai W, Reeves W, Yang LJ. Breast implant-associated ALK-negative anaplastic large cell lymphoma: a case report and discussion of possible pathogenesis. *Int J Clin Exp Pathol*. 2013;6(8):1631-1642.
14. Lechner MG, Megiel C, Church CH, Angell TE, Russell SM, Sevell RB, Jang JK, Brody GS, Epstein AL. Survival signals and targets for therapy in breast implant-associated ALK--anaplastic large cell lymphoma. *Clin Cancer Res*. 2012;18(17):4549-4559. https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-0101
15. Blombery P, Thompson ER, Jones K, Arnau GM, Lade S, Markham JF, Li J, Deva A, Johnstone RW, Khot A, Prince HM, Westerman D. Whole exome sequencing reveals activating JAK1 and STAT3 mutations in breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma anaplastic large cell lymphoma. *Haematologica*. 2016;101(9):e387-e390. https://doi.org/10.3324/haematol.2016.146118
16. Bekkenk MW, Geelen FA, van Voorst Vader PC, Heule F, Geerts ML, van Vloten WA, Meijer CJ, Willemze R. Primary and secondary cutaneous CD30(+) lymphoproliferative disorders: a report from the Dutch Cutaneous Lymphoma Group on the long-term follow-up data of 219 patients and guidelines for diagnosis and treatment. *Blood*. 2000;95(12):3653-3661.
17. Parthasarathy M, Orrell J, Mortimer C, Ball L. Chemotherapy-resistant breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma. *BMJ Case Rep*. 2013;2013.pii:bcr2013201950. https://doi.org/10.1136/bcr-2013-201950
18. Carty MJ, Pribaz JJ, Antin JH, Volpicelli ER, Toomey CE, Farkash EA, Hochberg EP. A patient death attributable to implant-related primary anaplastic large cell lymphoma of the breast. *Plast Reconstr Surg*. 2011;128(3):112e-118e. https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e318221db96
19. Малыгин С.Е. Анапластическая крупноклеточная лимфома у женщин с силиконовыми имплантами молочной железы. *Пластическая хирургия и косметология*. 2011;4:599-604.
20. Виноградова Ю.Е., Луценко И.Н., Кременецкая А.М., Капланская И.Б., Самойлова Р.С., Шкловский-Корди Н.Е., Гилязитдинова Е.А., Губкин А.В., Джулакян У.Л., Марголин О.В., Марьин Д.С., Чернова Н.Г., Кравченко С.К. Структура Т/NK-клеточных лимфатических опухолей в Гематологическом научном центре РАМН. *Проблемы гематологии и переливания крови*. 2005;4:30-34.
21. Hu H, Johani K, Almatroudi A, Vickery K, Van Natta B, Kadin ME, Brody G, Clemens M, Cheah CY, Lade S, Joshi PA, Prince HM, Deva AK. Bacterial Biofilm Infection Detected in Breast Implant-Associated Anaplastic Large-Cell Lymphoma. *Plast Reconstr Surg*. 2016;137(6):1659-1669. https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000002010
22. Lamant L, Pileri S, Sabattini E, Brugières L, Jaffe ES, Delsol G. Cutaneous presentation of ALK-positive anaplastic large cell lymphoma following insect bites: Evidence for an association in five cases. *Haematologica*. 2010;95:449-455. https://doi.org/10.3324/haematol.2009.015024
23. Palraj B, Paturi A, Stone RG, Alvarez H, Sebenik M, Perez MT, Bush LM. 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;49:561-564. https://doi.org/10.1053/j.jfas.2010.08.009
24. Duvic M, Moore D, Menter A, Vonderheid EC. Cutaneous T-cell lymphoma in association with silicone breast implants. *J Am Acad Dermatol*. 1995;32(6):939-942.
25. Sendagorta E, Ledo A. Sézary syndrome in association with silicone breast implant. *J Am Acad Dermatol*. 1995;33(6):1060-1061.
26. Воробьев А.И., Воробьев И.А., Грецов Е.М., Кременецкая А.М., Корнева Е.П., Магомедова А.У. Харазишвили Д.В., Худолеева О.А., Чернова Н.Г. Вопросы теоретической гематологии. *Терапевтический архив*. 2003;75(9):22-29.
27. Roden AC, Macon WR, Keeney GL, Myers JL, Feldman AL, Dogan A. Seroma-associated primary anaplastic large-cell lymphoma adjacent to breast implants: an indolent T-cell lymphoproliferative disorder. *Mod Pathol*. 2008;21(4):455-463. https://doi.org/10.1038/modpathol.3801024
28. Магомедова А.У., Кравченко С.К., Кременецкая А.М., Звонков Е.Е., Барях Е.А., Мангасарова Я.К., Капланская И.Б., Самойлова Р.С., Воробьев И.А., Обухова Т.Н., Карагюлян С.Р., Шулутко Е.М., Галстян Г.М., Марьин Д.С., Габеева Н.Г., Воробьев А.И. Девятилетний опыт лечения больных диффузной В-крупноклеточной лимфосаркомой. *Терапевтический архив*. 2011;83(7):5-10.
29. Виноградова Ю.Е., Луценко И.Н., Капланская И.Б., Воробьев И.А., Самойлова Р.С., Горгидзе Л.А., Рыжикова Н.В., Валиев Т.Т., Гилязитдинова Е.А., Джулакян У.Л., Егорова Е.К., Звонков Е.Е., Красильникова Б.Б., Магомедова А.У., Марголин О.В., Марьин Д.С., Кременецкая А.М., Кравченко С.К., Воробьев А.И. Эффективность терапии различных вариантов анаплазированных Т-крупно-клеточных лимфом. *Терапевтический архив*. 2008;80(7):33-37.

Поступила 16.03.17

К статье *Н.Г. Черновой и соавт.* «Ассоциированная с имплантатом анапластическая крупноклеточная лимфома молочной железы: описание клинического случая и обзор литературы»



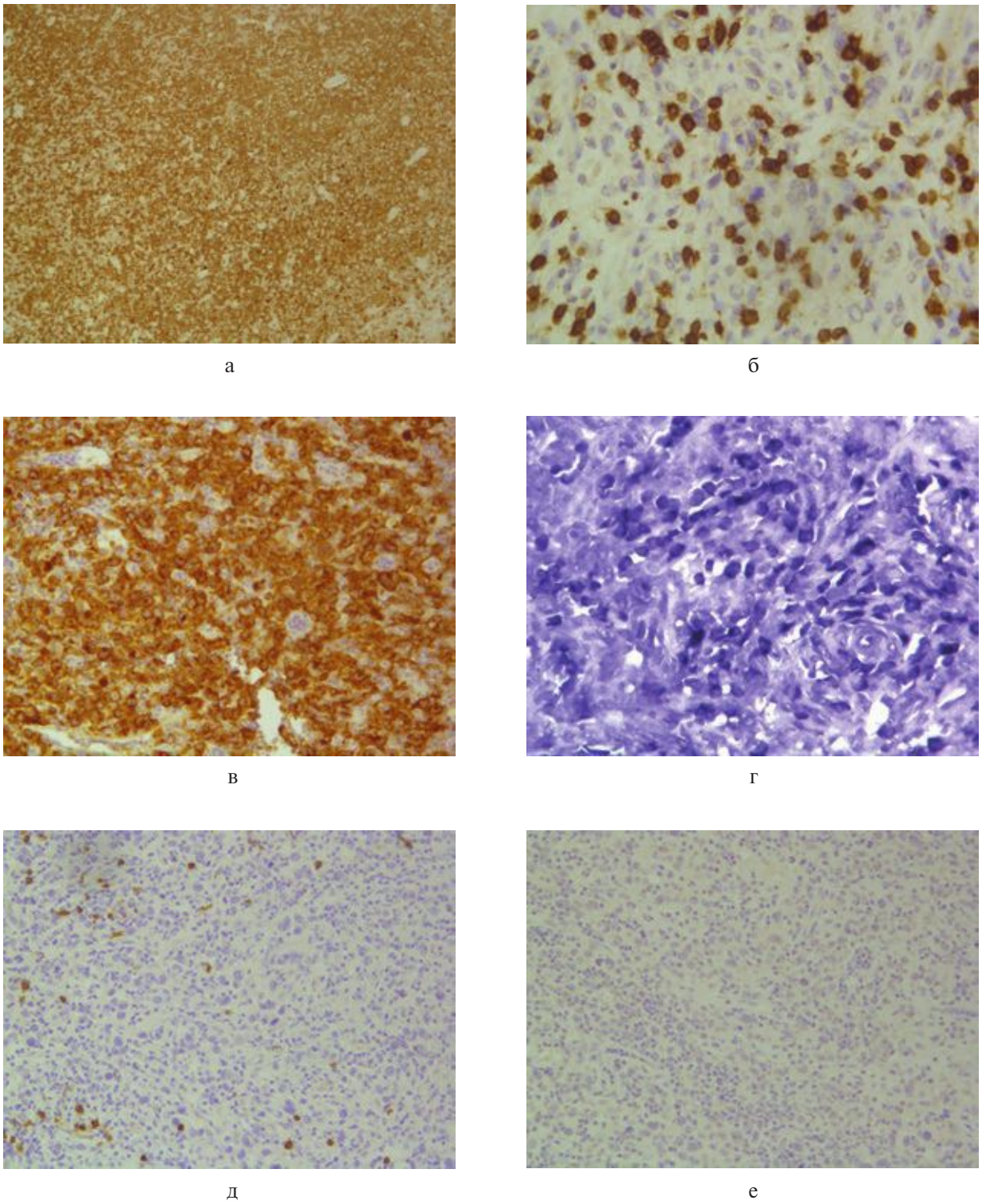
Рис. 1. **Внешний вид больной: изменение формы и увеличение размеров правой МЖ.**



а б

Рис. 4. **Гистологическое исследование биоптата подмышечного ЛУ, окраска эозином и гематоксилином.**
а — ув. 100; б — ув. 400.

К статье *Н.Г. Черновой и соавт.* «Ассоциированная с имплантатом анапластическая крупноклеточная лимфома молочной железы: описание клинического случая и обзор литературы» *(продолжение)*



а б в г д е

***Рис. 5.* Иммуногистохимическое исследование биоптата подмышечного ЛУ.**
а — экспрессия CD2; б — экспрессия CD3ε, в — экспрессия CD30, г — экспрессия EBER; д — опухолевые клетки не экспрессируют CD20; е — опухолевые клетки негативны по ALK («внешний» контроль позитивен).