

Les lymphomes anaplasiques à grandes cellules associés aux prothèses mammaires : du diagnostic au séquençage moléculaire

Camille Laurent, Département de Pathologie, CHU de Toulouse, Institut Universitaire du Cancer de Toulouse, Toulouse, France; Inserm, U.1037, centre de recherche en cancérologie de Toulouse-Purpan, laboratoire d'excellence Toucan, Toulouse, F-31100 France

Corinne Haioun, Unité hémopathies lymphoïdes, groupe hospitalier Henri Mondor, Créteil, France; Inserm U955 et université Paris-Est, Créteil, France

Philippe Gaulard, Inserm U955 et université Paris-Est, Créteil, France; Département de pathologie, groupe hospitalier Henri Mondor, Créteil, France

Tirés à part : P. Gaulard philippe.gaulard@aphp.fr

Liens d'intérêt : PG et CH ont exercé des activités de consultant pour Takeda et ont participé à une étude clinique soutenue par Takeda ; PG a reçu des financements pour des projets de recherche de la part de Takeda.

Anaplastic large cell lymphomas associated with breast implants: from diagnosis to molecular sequencing

BI-ALCL, sous-types histologiques, profil moléculaire, profil mutationnel, mécanismes physiopathologiques, facteurs étiopathogéniques, prise en charge thérapeutique, registre national des BI-ALCL

BI-ALCL, in situ and infiltrating subtypes, pathogenesis, genomic alterations and molecular profiling, therapeutic management, BI-ALCL French registry

Résumé

e lymphome anaplasique à grandes cellules sans expression de la kinase du lymphome anaplasique (ALK) développé sur implants mammaires (BI-ALCL) est une nouvelle entité récemment individualisée dans la classification de l'Organisation mondiale santé de 2017. Décrit pour la première fois en 1997, l'incidence des BI-ALCL est estimée entre 0,1 et 5 pour 100 000 femmes porteuses d'implants mammaires. Le diagnostic de BI-ALCL repose sur l'analyse histologique exhaustive de la capsule et/ou du liquide périprothétique montrant une prolifération lymphomateuse à grandes cellules

Abstract

reast implant-associated anaplastic large-cell lymphoma (BI-ALCL) is a new entity recently recognized in the updated WHO classification of Haematologic neoplasms in 2017. Following its first description in 1997, the prevalence of BI-ALCL is estimated at 0.1 or 5 to 100,000 women with breast implants. The diagnosis of BI-ALCL is based on the pathological examination of the capsule or peri-prosthetic effusion showing a proliferation of large cytotoxic tumor T cells expressing CD30 and EMA. In 2016, the first French series of BIALCL patients has described for the first time two BI-ALCL



de phénotype T cytotoxique exprimant les marqueurs CD30 et EMA. En 2016, la première série française de patientes atteintes de BI-ALCL a permis de caractériser deux sous-types histologiques, in situ et « tumoral », qui sont les plus souvent corrélés à la présentation clinique : dans la forme in situ, les patientes présentent un épanchement isolé et adjacent à l'implant, et ont une évolution clinique indolente. Dans 20 % des cas, le BI-ALCL peut être de type tumoral, de plus mauvais pronostic, dans lequel les patientes développent une masse tumorale mammaire pouvant disséminer. La prise en charge thérapeutique et le pronostic dépendent de l'extension locale et/ou à distance de la tumeur, évaluée par un score TNM récemment proposé. Le BI-ALCL est traité efficacement par capsulectomie totale dans sa forme localisée/in situ, mais nécessite néanmoins une approche thérapeutique plus intensive dans la forme tumorale. Son pronostic est toutefois excellent avec une survie globale à trois et à cinq ans de 93 et 89 %, respectivement. L'étiopathogénie des BI-ALCL s'explique par de multiples facteurs intrinsèques et extrinsèques comme la stimulation antigénique chronique secondaire à l'immunogénicité et/ou au microbiote des implants, une susceptibilité génétique individuelle et l'acquisition d'altérations moléculaires. L'ensemble favoriserait l'expansion clonale de lymphocytes T et entraînerait l'apparition de BI-ALCL. En 2020, le séquençage exomique entier de la plus large cohorte de BI-ALCL a permis de caractériser le paysage mutationnel des BI-ALCL en identifiant pour la première fois une prépondérance d'altérations moléculaires ciblant les mécanismes de régulation épigénétique auxquelles s'associent de fréquentes mutations activant la voie de signalisation JAK/STAT dont certaines avaient été précédemment décrites. Si la fréquence des BI-ALCL reste faible, son incidence a presque doublé en sept ans en France, ce qui a suscité une surveillance accrue des femmes porteuses d'implants par l'Agence nationale de sécurité du médicament, aboutissant, en 2019, au retrait du marché des implants mammaires macrotexturés ou en polyuréthane. Enfin, la mise en place en 2018 d'un registre clinicobiologique national promu par la Lymphoma Study Association/Lymphoma Academic Research Organisation (LYSA/LYSARC) et adossé à la réunion nationale de concertation pluridisciplinaire des BI-ALCL mise en place à la demande de l'Institut national du cancer (INCa) et le réseau Lymphopath, recense les caractéristiques biocliniques et les facteurs étiopathogéniques des BI-ALCL ayant pour but d'identifier les causes ou facteurs de risque associés et d'améliorer leur prise en charge.

histological subtypes that correlated with the two main clinical presentations: in situ BI-ALCL found in patients with seroma. characterized by lymphoma cells lining the capsule border and/ or suspended in a serous/fibrinoid material, which is associated to an excellent outcome; ii) tumor-type BI-ALCL mostly found in patients with tumor mass, characterized by capsule invasion and having the worse prognosis. The therapeutic management and prognosis of BI-ALCL depend on tumor extend evaluated by a recent proposed TNM staging system. BI-ALCL has an excellent prognosis with overall survival at 3 years and 5 years at 93 % and 89 %, respectively. Whereas in situ BI-ALCL (80%) are efficiently treated with capsulectomy alone, BI-ALCL with tumor mass (20% of BI-ALCL) are more aggressive and require a more intensive therapeutic approach. The pathogenesis of BI-ALCL could be explained by multiple intrinsic and extrinsic factors such as chronic antigenic stimulation by the implant immunogenicity or microbiome, host genetic susceptibility and acquired genetic alterations. Several distinct steps likely result in the transformation of a reactive cytotoxic T cell, to a polyclonal T-cell proliferation then, to BI-ALCL clonal lymphoma. In 2020, the genomic characterization of a large series of BI-ALCL using whole-exome sequencing has confirmed the key role of the IAK/STAT pathway, but also highlighted the importance of epigenetic dysregulation in BI-ALCL pathogenesis. Although BI-ALCL is a rare disease, its incidence has doubled in 7 years in France leading to the recall from the French market of macro-textured and polyurethane implants by the National Agency for the Safety of Medicines (ANSM). Since 2018, in France, a BIA-ALCL registry sponsored by the LYSA/LYSARC collects all clinical and biological data of BIALCL patients via a national multidisciplinary tumor board meeting and Lymphopath network funded by French National Cancer Institute (INCa) that will provide new therapeutic guidelines for improving therapeutic management of BI-ALCL patients and delineate the genetic and environmental risk factors of this disease.

e lymphome anaplasique à grandes cellules (ALCL) sans expression de la kinase du lymphome anaplasique (ALK´) associé aux implants mammaires (BI-ALCL), décrit pour la première fois en 1997 par Keech et Creech [1], est une entité provisoire récemment individualisée dans la nouvelle classification de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) en 2017 [2]. Il s'apparente aux autres sous-types d'ALCL, incluant les ALCL systémiques ALK´ ou ALK⁺ et les ALCL primitivement cutanés, et partage avec eux des caractéristiques morphologiques et phénotypiques basées sur une prolifération tumorale de cellules de grande taille, au noyau souvent réniforme, et sur l'expression constante de CD30 [2].

Le BI-ALCL reste une entité rare, représentant 0,06 % des lymphomes non cutanés enregistrés dans le réseau de relecture nationale des lymphomes (Lymphopath)



financé par l'INCa [3-5]. Cependant, depuis sa description initiale, en 1997, on observe une augmentation constante du nombre de cas de BI-ALCL avec, à ce jour, plus de 70 patientes atteintes en France. Cette incidence croissante a suscité une veille des organismes nationaux de santé (Institut national du cancer [INCa], Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [ANSM], Direction générale de la santé [DGS]) qui ont intensifié le suivi et la surveillance des patientes porteuses de prothèses mammaires. Récemment, de nombreuses études, notamment moléculaires, ont permis de mieux caractériser ce nouveau sous-type d'ALCL et ont également identifié certains facteurs de risques relevant du type de prothèses implantées. De nouvelles investigations restent à entreprendre afin de mieux comprendre la pathogenèse de cette maladie et d'identifier l'ensemble des facteurs de risques génétiques ou environnementaux qui permettront, à terme, de limiter et de prévenir le développement de BI-ALCL chez les femmes ayant des implants [6].

Épidémiologie

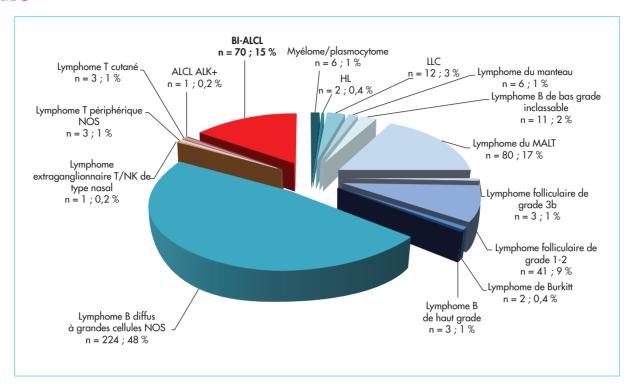
Les lymphomes primitifs du sein représentent 1 à 2 % de l'ensemble des lymphomes non hodgkiniens et moins de 0,5 % des cancers du sein. L'incidence des BI-ALCL reste faible, variant de 0,1 à 5 cas pour 100 000 femmes avec implants mammaires selon les séries [7-10]. Le premier cas a été décrit par Keech et Creech en 1997 [1], qui ont rapporté un cas d'ALCL survenu dans un épanchement périprothétique autour d'un implant mammaire rempli de sérum physiologique. En 2008, de Jong *et al.* [11] ont montré l'association entre la survenue d'un ALCL et la pose de prothèses mammaires, entraînant l'émission d'une alerte par la Food and Drug Administration en 2011 [12]. Depuis, près de 600 cas ont été enregistrés dans le monde. Dans la cohorte Lymphopath [3], représentant à ce jour la plus large cohorte prospective de lymphomes, avec plus de 90 000 primodiagnostics de lymphomes enregistrés depuis 2010, 468 lymphomes du sein ont été diagnostiqués (figure 1). Parmi eux, les lymphomes à cellules B sont de loin les plus fréquents (n = 392), avec une majorité de lymphomes diffus à grandes cellules B (DLBCL) (n = 224, 48%), suivis des lymphomes extra-ganglionnaires de la zone marginale du tissu lymphoïde associé à la muqueuse (lymphome du MALT) (n = 80, 17%) et des lymphomes folliculaires de grade 1-2 (n = 41, 9%). Les lymphomes T ne représentent que 16 % (n= 78) des lymphomes primitifs du sein mais avec une grande majorité d'ALCL ALK- (n = 70 ; 15% des lymphomes du sein et 90 % des lymphomes T), tous associés à des implants mammaires. Alors qu'initialement, certains suggéraient que cette association pouvait être fortuite, le nombre croissant de cas rapportés dans la littérature tend à prouver le contraire [4, 7-11], Selon de Boer et al. [9], le risque relatif de développer un BI-ALCL chez les femmes ayant des implants mammaires était de 421,8 avec une probabilité de survenue (risque absolu) augmentant avec l'âge, passant de 29 sur 1 million à 50 ans à 82 sur 1 million à 70 ans. Ce risque de survenue semble être plus élevé chez les patientes porteuses d'implants mammaires texturés que chez celles avant des implants lisses [4, 9, 10, 13]. Cela a également été observé dans notre série française où la quasi-totalité des patientes BI-ALCL étaient porteuses de prothèses texturées [4, 13], le plus souvent de type Biocell Allergan – lesquelles ont ainsi été retirées du marché en 2019, en France et dans le monde.

Présentation clinique

L'âge moyen au diagnostic de BI-ALCL est de 61 ans (compris entre 28 et 87 ans). Par définition, toutes les patientes atteintes de BI-ALCL sont porteuses d'implants mammaires, mis en place dans les suites d'une mammectomie pour cancer du sein ou pour des raisons esthétiques.



FIGURE 1



Fréquence et distribution des BI-ALCL parmi les 468 lymphomes primitifs du sein enregistrés dans la cohorte Lymphopath de 2010-2019. ALCL : lymphome anaplasique à grandes cellules, LH : lymphome de Hodgkin, LLC : leucémie lymphoïde chronique, MALT : lymphome extraganglionnaire de la zone marginale du tissu lymphoïde associé à la muqueuse.

Dans la majorité des cas, les implants mammaires associés au BI-ALCL sont de type texturé et le plus souvent remplis de gel de silicone [4, 13]. L'intervalle de temps médian entre la pose de l'implant et le diagnostic de BI-ALCL est d'environ huit à 10 ans, allant de 0,2 à 30 ans [4-6, 13] – il est cependant parfois difficile de le déterminer formellement car (c'était le cas par exemple dans notre série française) certaines patientes BI-ALCL ont été réimplantées plusieurs fois et parfois avec des types d'implants différents ; cela explique également qu'il est parfois difficile d'incriminer tel ou tel type d'implant [5, 13].

Sur le plan clinique, le BI-ALCL peut présenter, au moment du diagnostic, deux formes cliniques distinctes [4, 13, 14]. La plupart des patientes (80 %) présentent un épanchement périprothétique, appelé BI-ALCL seroma sans masse tumorale et sans extension à distance ; celles-là ont un excellent pronostic. Une minorité de patientes (20 %) présentent une masse tumorale mammaire (BI-ALCL *tumor mass*) pouvant disséminer en dehors du sein et ayant un pronostic plus péjoratif [4, 13, 14].

Diagnostic histopathologique du lymphome anaplasique à grandes cellules associé aux implants mammaires

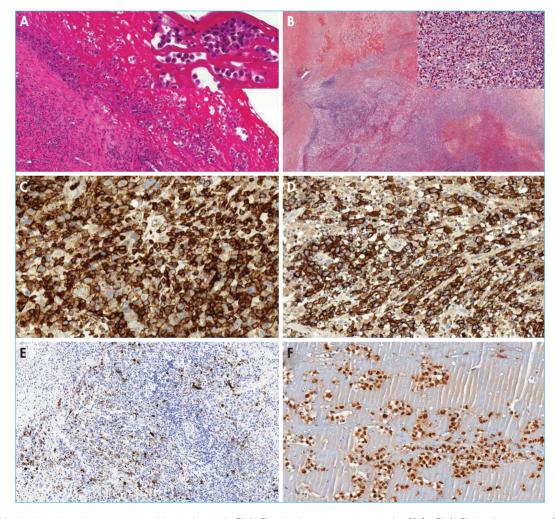
Le diagnostic des BI-ALCL se réalise par l'analyse cytologique d'un épanchement périprothétique et/ou l'analyse histologique des fragments de capsule périprothétique Ce diagnostic est parfois difficile nécessitant un bon échantillonnage de la capsule et des examens immunohistochimiques (IHC) voir moléculaires complémentaires. Il s'accompagne, en France, d'une déclaration à l'ANSM via le réseau national INCa de relecture des lymphomes Lymphopath [3].



Sur le plan morphologique, il existe deux sous-types histologiques [4] :

– le sous-type *in situ*, le plus fréquent, observé chez les patientes ayant au diagnostic un épanchement périprothétique isolé. Les prélèvements de capsules prothétiques sont souvent remaniés par de la fibrose inflammatoire chronique avec des éléments lymphoplasmocytaires et/ou des histiocytes réactionnels. Leur surface interne est tapissée d'une prolifération tumorale formant des couches uniou pluricellulaires souvent mêlées à un matériel sérofibrineux (*figure 2*). L'aspect cytologique montre des cellules tumorales de taille moyenne à grande, au noyau atypique souvent hyperchromatique, ovoïde ou incurvé, parfois réniforme ou en fer à cheval, leur conférant les caractéristiques cytologiques des cellules de type *hallmark cells*.

Figure 2



Diagnostic histologique des deux sous-types histologiques de BI-ALCL : in situ et masse tumorale. **A) le** BI-ALCL in situ se caractérise par une lymphoprolifération de cellules tumorales pléomorphes avec des noyaux irréguliers entourés d'un halo clair avec un nombre variable de cellules à noyau réniforme dites hallmark cells. Ces cellules tumorales sont confinées à la surface interne de la capsule ou mêlées à un matériel sérofibrineux tapissant la capsule (H&E \times 100 et \times 400). **B)** le BI-ALCL de type tumoral infiltre largement la capsule et est constitué de grandes cellules tumorales au noyau ovoïde avec un nombre variable de cellules de type Hodgkin ou Reed-Sternberg situées dans un stroma inflammatoire abondant riche en polynucléaires éosinophiles (H&E \times 40 et \times 150). **C-F)** L'étude immunohistochimique montre l'expression homogène de CD30 (**C**, \times 200), CD4 (**D**, \times 200) et granzyme B (**E**, \times 100) par les cellules tumorales ainsi qu'une surexpression nucléaire de phospho-STAT3 (**F**, \times 150) soulignant l'activation de la voie JAK/STAT dans les cellules tumorales de Bi-ALCL.



– le sous-type « infiltrant », observé chez les patientes ayant une masse mammaire au diagnostic, est une prolifération tumorale infiltrant la capsule, mal limitée, étendue parfois au parenchyme mammaire ou au muscle pectoral. Cette prolifération tumorale est constituée de cellules de grande taille au noyau monoou binucléé fortement nucléolé ressemblant à des cellules de Hodgkin ou de Reed-Sternberg parfois nombreuses (*figure 2*). Ces cellules tumorales sont souvent accompagnées de nécrose et parfois d'une sclérose dans laquelle est mêlée une population inflammatoire réactionnelle constituée d'histiocytes, de lymphocytes, de plasmocytes et d'assez nombreux éosinophiles.

Plus rarement décrit, le sous-type « mixte » combine les deux aspects morphologiques suggérant un continuum lésionnel entre les deux sous-types histologiques.

Indépendamment du sous-type histologique, les cellules tumorales sont fortement et uniformément positives pour CD30 (*figure 2*). Les cellules néoplasiques sont également souvent positives pour l'EMA. L'anti-ALK est toujours négatif. Le BI-ALCL a presque constamment un phénotype T incomplet avec perte de un ou plusieurs marqueurs de T (CD3, CD2, CD5, CD7) dans la majorité des cas, à l'exception du CD4 (*figure 2*), qui est généralement présent (*figure 2*). Les cellules tumorales ont un profil cytotoxique activé avec l'expression du granzyme B et/ou de la perforine en plus de TiA1 (*figure 2*). Les anticorps anti-CD43 et CD45 sont presque constamment positifs. L'hybridation *in situ* détectant le virus Epstein-Barr (EBV) est négative. Enfin, les cellules tumorales sont majoritairement positives avec l'anticorps anti-phospho-*signal transducer and activator of transcription 3* (p-STAT3) illustrant l'activation constitutive de STAT3 dans cette pathologie (*figure 2*) [4].

Caractéristiques moléculaires et génétiques

L'étude du réarrangement des gènes du récepteur T (T-cell receptor) γ et/ou β montre le plus souvent un réarrangement clonal. Ce réarrangement est parfois absent ou oligoclonal probablement en relation avec la faible proportion de cellules tumorales présentes dans l'échantillon, notamment dans les formes in situ de BI-ALCL.

Contrairement aux ALCL ALK⁺, les BI-ALCL ne présentent pas de réarrangement *ALK*. Ils ne présentent pas non plus de réarrangement des gènes *DUSP22-IRF4* ou *TP63*, qui sont présent chez respectivement 20 et 8 % des ALCL ALK⁻ [2].

Néanmoins, comme les ALCL, les BI-ALCL présentent une activation de la voie Janus kinase (JAK)/STAT, liée notamment à la présence de mutations récurrentes du gène *STAT3* initialement observées dans 26 à 64 % des cas par séquençage à haut débit de petites séries ou de cas isolés (pour revue : [5]) mais pouvant être également liée à l'environnement cytokinique des BI-ALCL riche en IL-6 et IL-10 secrétés *in vitro* par les cellules tumorales (pour revue : [5]).

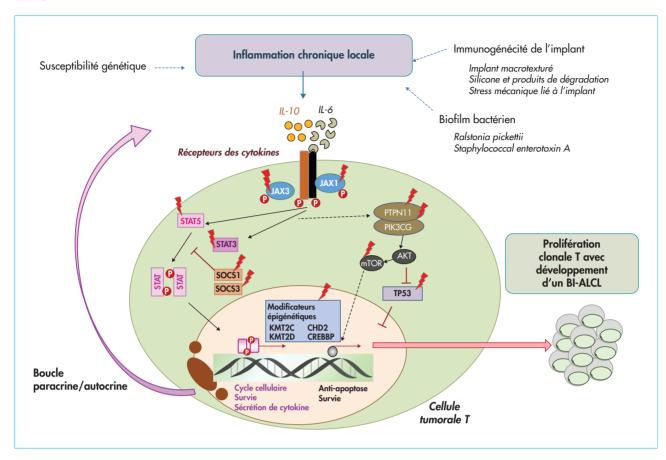
Plus récemment, le séquençage exomique entier de la plus grande série BI-ALCL a permis :

d'une part, d'établir la fréquence de mutation dans les gènes impliqués dans la voie JAK/STAT (59 % des cas), plus fréquentes dans les formes tumorales qu'in situ, et qui incluent des mutations activatrices de STAT3 (38 %), de JAK1 (18 %) et de STAT5B (3 %) mais également des mutations des régulateurs négatifs de la voie JAK/STAT tels que SOCS3 (6 %), SOCS1 (3 %) et PTPN1 (3 %) (figure 3) [15],

– d'autre part, de montrer la prépondérance des altérations moléculaires des régulateurs de l'épigénétique observés dans 74 % des cas, avec notamment des mutations somatiques des gènes *KMT2C* (26 %), *KMT2D* (9 %), *CHD2* (15 %) et *CREBBP* (15 %). D'autres mutations touchant les gènes impliqués dans la différenciation lymphocytaire *EOMES* (12 %) ou dans la voie phosphatidylinositol-



FIGURE 3



Mécanismes physiopathologiques impliqués dans le développement des BI-ALCL. La surexpression des cytokines IL-6 et IL-10 liée à une réaction inflammatoire secondaire à une stimulation antigénique chronique et/ou l'acquisition ultérieure de mutations somatiques pourraient être responsables de l'activation constitutive de STAT3 dans les BI-ALCL. L'activation de JAK/STAT est exacerbée par un rétrocontrôle positif des cellules tumorales secrétant également IL-6 et IL-10. Des taux élevés de cytokines peuvent être seuls responsables de certaines lésions précoces de 3BI-ALCL in situ auxquelles peuvent s'ajouter des altérations moléculaires des régulateurs de l'épigénétique, tandis que la forme agressive de type tumoral pourrait être favorisée par l'accumulation de mutations activatrices de la voie JAK/STAT.

kinase de type 3 (PI3K)-AKT/mTOR (6 %) ainsi que des mutations perte de fonction de *TP53* (12 %) ont également été identifiées. Enfin, dans cette étude, il a été observé des anomalies cytogénétiques récurrentes telles que des gains sur les chromosomes 2, 9p, 12p et 21 et des délétions sur 4q, 8p, 15, 16 et 20 [15]. D'autres analyses des variations du nombre de copies dans un cas isolé ont montré des gains de 19p et une perte du chromosome 10p et 1p (pour revue : [5]).

L'analyse comparative de l'expression génique entre BI-ALCL et ALCL avait initialement montré des similitudes entre les lignées issues de patientes atteintes de BI-ALCL et les ALCL cutanés, avec un profil cytokinique T_H17/T_H1 comparable et une surexpression des facteurs de transcription *SOCS3*, *SATB1* et *JunB*. Plus récemment, l'analyse transcriptomique d'échantillons de patientes atteintes de BI-ALCL a montré que les BI-ALCL et les ALCL ont un profil d'expression génique distinct à l'exception de l'activation commune de STAT3 et de l'inhibition conjointe de la signalisation induite par l'engagement du TCR [16, 17]. En effet, le BI-ALCL se distinguerait des ALCL par une surexpression de gènes impliqués dans l'hypoxie (l'anhydrase carbonique *CA9*, *VEGFA*, *VEGFB*, *SLC2A3*) [16], la mobilité cellulaire



(*CCR6*, *MET* et *HGF*), la différenciation myéloïde (*PPARG* et *JAK2*) et la transcription virale (*RPS10*) [17].

Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel se fait avec les autres lymphoproliférations T CD30⁺.

Lymphome anaplasique à grandes cellules ALK⁺ systémique

Il s'agit d'une prolifération tumorale de cellules de grande taille au noyau réniforme ou en fer à cheval appelées *hallmark cells*. On observe plusieurs soustypes :

- sous-type conventionnel (hallmark cells avec infiltration sinusale marquée),
- sous-type à petites cellules,
- sous-type lymphohistiocytaire,
- sous-type Hodgkin-like,
- autres formes composites.

Sur le plan immunohistochimique, les cellules tumorales sont ALK⁺ par définition, secondaire au réarrangement du gène *ALK*, et expriment également le CD30 et l'EMA. Les cellules sont le plus souvent négatives pour les marqueurs T en dehors du CD4 ou du CD43. On retrouve une expression fréquente des protéines associées aux granules cytotoxiques (granzyme, perforine et TIA1). Enfin, sur le plan moléculaire, on note un réarrangement du gène *ALK* dont le partenaire le plus fréquent est le gène codant la nucléophosmine (NPM) secondaire à la translocation t(2;5) et donnant un marquage nucléocytoplasmique avec l'anticorps anti-ALK [2].

Lymphome anaplasique à grandes cellules ALK systémique

Il s'agit d'une prolifération tumorale de morphologie comparable aux ALCL ALK⁺ de sous-type conventionnel. Sur le plan phénotypique, les cellules sont également CD30⁺ et EMA⁺, parfois CD3⁺ ou positives pour un autre marqueur T et expriment les protéines associées aux granules cytotoxiques. Elles sont ALK-. Sur le plan moléculaire, on observe dans 20 % des cas une mutation de *JAK1* ou de *STAT3* entraînant une activation de la voie JAK/STAT. Récemment, ont été décrits deux sous-groupes de patients ALCL ALK⁻ aux pronostics sensiblement différents : les ALCL ALK⁻ porteurs du réarrangement *DUSP22-IRF4* (locus 6p25) ayant un bon pronostic (25 % des cas) et ceux ayant un réarrangement *TP63* (8 % des cas) qui semblent être associés à un plus mauvais pronostic [2]. Des fusions impliquant notamment les gènes *ROS* ou *TYK*, pouvant conduire à l'activation de STAT3, ont également été rapportées [18].

Lymphoproliférations T CD30⁺ cutanées

Les lymphoproliférations CD30⁺ primitivement cutanées comprennent essentiellement l'ALCL primitivement cutané (c-ALCL) et la papulose lymphomatoïde (PL). Entre ces deux extrémités du spectre lésionnel des lymphoproliférations T CD30 cutanées, il existe des formes frontières difficiles à classer. Cliniquement, le c-ALCL se caractérise le plus souvent par un volumineux nodule unique ou quelques nodules localisés à une aire, souvent ulcérés et pouvant régresser mais jamais complètement. Histologiquement, le c-ALCL est constitué d'un infiltrat constitué de grandes cellules anaplasiques CD30⁺ dans le derme et parfois l'hypoderme. Les cellules tumorales sont de phénotype T CD3⁺, CD4⁺, CD8⁻ (parfois CD8⁺), EMA⁻ et ALK⁻. Sur le plan moléculaire, les réarrangements *DUSP22-IRF4* sont observés dans 25 % des cas. D'autres anomalies moléculaires ont été décrites, telles que le réarrangement *NPM1-TYK2* entraînant l'activation de la voie JAK/STAT [2].



La PL se manifeste cliniquement par une éruption chronique et récurrente de papules de petite taille d'âges différents, parfois ulcérées et pouvant être plus ou moins généralisées. Les caractéristiques histologiques de la PL sont variables. On distingue plusieurs formes histopathologiques dont les plus fréquentes sont :

- PL de type A (PL conventionnelle), caractérisée par une lésion d'aspect triangulaire renfermant de grandes cellules anaplasiques accompagnées d'un infiltrat polymorphe histiocytoïdes,
- PL de type B (mycosis fongoïde-like),
- PL de type C (c-ALCL-like),
- PL de type D (cutaneous aggressive epidermotropic $CD8^+$ cytotoxic T-cell lymphoma-like),
- PL de type E (angiocentrique),
- PL de type F (folliculaire).

Ces cellules sont CD30⁺, et de phénotype T CD3⁺ et CD4⁺, plus rarement CD8⁺ (essentiellement dans la PL de type D). Sur le plan moléculaire, les réarrangements *DUSP22* sont moins fréquemment retrouvés que dans les c-ALCL.

Sur le plan clinique, la PL et c-ALCL se caractérisent par un excellent pronostic et un traitement peu agressif et attentiste.

En dehors de la PL et c-ALCL, le mycosis fongoïde transformé $CD30^+$ représente une autre lymphoprolifération T $CD30^+$ de plus mauvais pronostic.

Autres lymphomes CD30⁺

Le lymphome de Hodgkin classique se caractérise par la présence de cellules de Hodgkin ou de Reed-Sternberg CD30⁺, CD15⁺, de phénotype B « aberrant », faiblement PAX5⁺ CD20⁻ et CD79a⁻.

Le lymphome T/natural killer (NK) extraganglionnaire de type nasal T est une prolifération lymphomateuse de phénotype NK (le plus souvent) $CD3\epsilon^+$, $CD56^+$, $CD30^+$, exprimant les molécules cytotoxiques, généralement $CD8^-$ ou plus rarement T $CD8^+$ cytotoxique ($TCR\gamma\delta$ ou $\alpha\beta$). Les cellules tumorales sont EBER $^+$ [2].

Stade TNM, traitement et pronostic

La prise en charge des patientes et le pronostic de cette maladie sont étroitement liés à la présentation clinique du BI-ALCL au diagnostic (seroma *versus* masse tumorale) et au degré d'extension locale ou à distance de la tumeur, évalué selon le score TNM (pour *tumor node metastasis*) [12, 19]. Le T est évalué par l'analyse histologique minutieuse et complète des capsules périprothétiques et détermine l'envahissement tumoral local du BI-ALCL :

- T1 correspond à une prolifération tumorale confinée à l'épanchement périprothétique ou tapissant la surface interne la capsule sans l'infiltrer,
- T2 correspond à un franchissement capsulaire minime,
- T3 correspond à un envahissement franc de la capsule,
- T4 correspond à une infiltration tumorale au-delà de la capsule, avec ou sans atteinte ganglionnaire.

L'atteinte ganglionnaire (N) et métastatique (M) est évaluée par imagerie incluant l'IRM mammaire et la tomographie avec émission de positons (TEP-TDM). En France, la prise en charge et le suivi des BI-ALCL sont discutés, selon les recommandations de l'INCa, lors de la réunion de concertation pluridisciplinaire nationale des BI-ALCL avec un enregistrement dans le registre national des BI-ALCL sous l'égide de la Lymphoma Study Association (LYSA) [13]. Le traitement repose sur un traitement chirurgical avec capsulectomie totale et dépose de



prothèses pour les formes in situ avec épanchement ou atteinte périprothétique isolée. En revanche, les patientes présentant une masse au diagnostic nécessitent une capsulectomie totale associée à une chimiothérapie adjuvante. Récemment, l'utilisation de brentuximab vedotin (anticorps anti-CD30 couplé à la monométhyl auristatine) en combinaison à la chimiothérapie, a été recommandée, tenant compte du bénéfice démontré de l'adjonction de cette drogue dans les lymphomes anaplasiques systémiques. Le BI-ALCL a un excellent pronostic, avec une survie globale à trois et à cinq ans de 93 et 89 % respectivement [19] et est considéré comme une maladie indolente qui, dans sa forme localisée, est traitée efficacement par une capsulectomie seule [14, 19]. Dans notre série, la plupart des patientes atteintes de BI-ALCL in situ lié à un épanchement périprothétique isolé sont considérées comme guéries et indemnes de maladie après cinq ans de suivi médian [4, 13], Néanmoins, le sous-type infiltrant associé une masse mammaire semble être de plus mauvais pronostic, avec une survie globale de 75 % à cinq ans, nécessitant une approche thérapeutique plus intensive, avec des chimiothérapies à base d'anthracycline [4, 13]. Dans les deux cas, un suivi à moyen et à long terme est préconisé.

Physiopathologie

Les principales études soulignent le rôle potentiel d'une stimulation antigénique chronique dans la pathogénèse des BI-ALCL. En effet, la réaction inflammatoire chronique secondaire à une stimulation antigénique chronique peut favoriser la libération de radicaux oxygénés, une instabilité des micro-ARN et des modifications épigénétiques, pouvant conduire à une instabilité génétique et favoriser l'émergence d'un clone tumoral. En pathologie lymphomateuse, le meilleur exemple illustrant ce mécanisme est celui du lymphome extraganglionnaire de la zone marginale (de type MALT) pour lequel une infection chronique sous-jacente ou des phénomènes auto-immuns jouent un rôle pathogène clé dans l'évolution et la progression tumorale. Dans le cadre des BI-ALCL, cette réponse immunitaire chronique peut être secondaire à l'immunogénicité de l'implant ou à son produit de remplissage lors de sa rupture. Cette dernière hypothèse a été soulignée par certaines études montrant que le gel de silicone et ses produits de dégradation sont directement toxiques en provoquant une fibrose et une inflammation dans les tissus et pouvaient contribuer à maintenir la prolifération des lymphocytes T (pour revue : [5]). Cependant, si les premières hypothèses tendaient à incriminer préférentiellement le gel de remplissage de silicone, il n'est pas le seul responsable étant donné qu'à ce jour la plupart des cas décrits sont survenus sans rupture prothétique et d'autres, plus rares, se sont développés sur une prothèse mammaire remplie de sérum physiologique [4]. Plus récemment, le biofilm bactérien de la poche de l'implant provenant de la flore cutanée ou des canaux mammaires contaminant l'implant lors de la pose chirurgicale, a été incriminé. Ces micro-organismes déclencheraient une réaction immunitaire, par exemple via la stimulation des récepteurs toll-like présents à la surface des cellules immunitaires, et induiraient l'activation et la prolifération lymphocytaire T pouvant favoriser leur expansion clonale (pour revue : [5]). Certaines analyses récentes du biofilm bactérien ont suggéré une forte proportion de Ralstonia pickettii, un contaminant commun à Gram négatif de l'eau potable, dans les échantillons avec BI-ALCL par rapport aux capsules non tumorales, suggérant un rôle pathogène du microbiote spécifique associé aux BI-ALCL [20]. De plus, les implants macrotexturés (implant texturé Biocell), décrits comme ayant une charge bactérienne plus élevée que les prothèses lisses, seraient associés à une prolifération T plus marquée et à un risque plus important de développement de BI-ALCL [21].

L'hypothèse d'une stimulation antigénique chronique est renforcée par l'étude *in vitro* de Kadin *et al.* [22] montrant un profil cytokinique et transcriptionnel des lignées tumorales dérivées de patientes atteintes de BI-ALCL (TLBR1, TBR2 et TLBR3) comparable à celui retrouvé dans les lymphocytes T après stimulation bactérienne, avec notamment une polarisation des cellules T de type T *helper* (Th) 1/Th17 associée à une forte expression des interleukines (IL)-17 et de l'interféron γ (IFN- γ).

Le microenvironnement immunitaire participe *in vitro* à la survie des cellules tumorales de lignées de BI-ALCL (TLBR1, TBR2 et TLBR3) via les cytokines IL-2, IL-6 et IL-10 présentes dans milieu de culture. D'autre part, la sécrétion autocrine de cytokines immunosuppressives telles que l'IL-6, le facteur de croissance transformant β (TGF β) et l'IL-10 par les cellules tumorales favoriserait l'échappement tumoral en induisant une expansion de cellules régulatrices protumorales telles que les T régulateurs (T-reg), les TAM (pour *tumor associated macrophages*) et les cellules myéloïdes peu différenciées à fonction suppressive MDSC (pour *myeloid derived suppressive cell*) (pour revue : [5]).

Enfin, l'activation de la voie de signalisation JAK/STAT – secondaire à la réponse aux cytokines IL-6 et IL-10, ou directement, via des altérations moléculaires activant la voie JAK/STAT – participerait au développement des BI-ALCL [5, 15]. D'autres facteurs de transcription tels que JunB et STATB1 (pour *special AT-rich sequence-binding protein-1*), favorisant la prolifération de cellules T CD30⁺ surexprimés dans les BI-ALCL et d'autres mutations récemment décrites impliquant les régulateurs épigénétiques et *TP53* pourraient être directement impliqués dans l'oncogenèse des BI-ALCL [5, 15].

En définitif, un ensemble de facteurs intrinsèques et/ou extrinsèques impliquant un processus inflammatoire chronique lié à l'immunogénicité des implants ou de leur produit de remplissage, au microbiote, à une susceptibilité génétique (notamment l'antigène HLA A26) et l'acquisition de mutations ou d'altérations moléculaires favoriseraient une expansion clonale de lymphocytes T et entraîneraient l'apparition de BI-ALCL (figure 3).

Conclusion

BI-ALCL est une maladie rare récemment individualisée dans la nouvelle classification de l'OMS 2017 en tant que nouvelle entité de lymphome T mature de l'adulte développé électivement sur implant mammaire [2]. Son diagnostic repose sur l'analyse morphologique de la capsule ou de l'épanchement périprothétique avec étude immunohistochimique voire moléculaire devant toute suspicion clinique de BI-ALCL. La présentation clinique peut prendre la forme d'un épanchement périprothétique (seroma) ou d'une masse tumorale chez une femme porteuse de prothèse mammaire, quel que soit l'intervalle de temps ou la raison de mise en place des prothèses mammaires : esthétique ou dans le cadre d'une reconstruction après mammectomie pour cancer du sein. À noter qu'une plus grande fréquence de BI-ALCL est rapportée sur les prothèses macrotexturées de la marque Allergan avec une texturation Biocell aujourd'hui retirées du marché sur décision de l'ANSM. Les facteurs de causalité sont environnementaux et génétiques, impliquant à la fois le système immunitaire de l'hôte en réponse à une stimulation antigénique chronique (implants texturés ? biofilm bactérien ? prédisposition génétique ?), une activation de la voie de signalisation JAK/STAT, secondaire à des mutations ou liée à l'environnement cytokinique, et la présence prépondérante d'anomalies moléculaires ciblant les gènes impliqués dans la régulation épigénétique. L'ensemble de ces facteurs conduirait à une activation et à une prolifération des cellules T cytotoxiques qui à terme entraîneraient une expansion clonale favorisant le développement du BI-ALCL. Le pronostic de la maladie est globalement bon avec une survie globale à trois ans de plus de 90 %.



Références

- [1] Keech Jr JA, Creech BJ. Anaplastic T-cell lymphoma in proximity to a saline-filled breast implant. *Plast Reconstr Surg* 1997; 100 (2): 554-5.
- [2] Swerdlow S, Campo E, Harris NL, Jaffe ES. World health organization classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues, 4th edition, Lyon: IARC, 2017.
- [3] Laurent C, Baron M, Amara N, et al. Impact of expert pathologic review of lymphoma diagnosis: study of patients from the french lymphopath network. J Clin Oncol 2017; 35 (18): 2008-17.
- [4] Laurent C, Delas A, Gaulard P, et al. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma: two distinct clinicopathological variants with different outcomes. *Ann Oncol* 2016; 27 (2): 306-14.
- [5] Laurent C, Haioun C, Brousset P, Gaulard P. New insights into breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma. *Curr Opin Oncol* 2018; 30 (5): 292-300.
- [6] Srinivasa DR, Miranda RN, Kaura A, et al. Global adverse event reports of breast implant-associated alcl: an international review of 40 government authority databases. Plast Reconstr Surg 2017; 139 (5): 1029-39.
- [7] Brody GS, Deapen D, Taylor CR, et al. Anaplastic large cell lymphoma occurring in women with breast implants: analysis of 173 cases. *Plast Reconstr Surg* 2015; 135 (3): 695-705.
- [8] Leberfinger AN, Behar BJ, Williams NC, et al. Breast implant-associated anaplastic

- large cell lymphoma: a systematic review. JAMA Surg 2017; 152 (12): 1161-8.
- [9] de Boer M, van Leeuwen FE, Hauptmann M, et al. Breast implants and the risk of anaplastic large-cell lymphoma in the breast. *JAMA Oncol* 2018; 4 (3): 335-41.
- [10] Doren EL, Miranda RN, Selber JC, et al. U.S. epidemiology of breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma. *Plast Reconstr Surg* 2017; 139 (5): 1042-50.
- [11] de Jong D, Vasmel WL, de Boer JP, et al. Anaplastic large-cell lymphoma in women with breast implants. *JAMA* 2008; 300 (17): 2030-5.
- [12] Jaffe ES, Ashar BS, Clemens MW, Feldman AL. Best practices guideline for the pathologic diagnosis of breast implant associated anaplastic large-cell lymphoma. J Clin Oncol 2020; 38 (10): 1102-11.
- [13] Le Bras F, Bosc R, Laurent C, et al. Breast implant associated-anaplastic large cell lymphoma (BIA-ALCL): the lymphoma study association (LYSA) registry data. ASCO 2019, abstract number 129123.
- [14] Miranda RN, Aladily TN, Prince HM, et al. Breast implant-associated anaplastic large-cell lymphoma: long-term follow-up of 60 patients. *J Clin Oncol* 2014; 32 (2): 114-20.
- [15] Laurent C, Nicolae A, Le Bras F, et al. Gene alterations in epigenetic modifiers and JAK-STAT signaling are frequent in breast implant-associated ALCL. *Blood* 2020; 135 (5): 360-70.
- [16] Oishi N, Hundal T, Phillips JL, *et al.* Molecular profiling reveals a hypoxia signature in breast implant-associated anaplastic

- large cell lymphoma. *Haematologica* 2020 May 15:haematol.2019.245860. doi: 10.3324/haematol.2019.245860. Epub ahead of print. PMID: 32414854.
- [17] Di Napoli A, De Cecco L, Piccaluga PP, et al. Transcriptional analysis distinguishes breast implant-associated anaplastic large cell lymphomas from other peripheral T-cell lymphomas. *Mod Pathol* 2019; 32 (2): 216-30
- [18] Crescenzo R, Abate F, Lasorsa E, et al. Convergent mutations and kinase fusions lead to oncogenic STAT3 activation in anaplastic large cell lymphoma. *Cancer Cell* 2015; 27 (4): 516-32.
- [19] Clemens MW, Medeiros LJ, Butler CE, et al. Complete surgical excision is essential for the management of patients with breast implant-associated anaplastic large-cell lymphoma. J Clin Oncol 2016; 34 (2): 160-8
- [20] Hu H, Johani K, Almatroudi A, et al. Bacterial biofilm infection detected in breast implant-associated anaplastic largecell lymphoma. *Plast Reconstr Surg* 2016; 137 (6): 1659-69.
- [21] Adams Jr WP, Culbertson EJ, Deva AK, et al. Macrotextured breast implants with defined steps to minimize bacterial contamination around the device: experience in 42,000 implants. Plast Reconstr Surg 2017; 140 (3):
- [22] Kadin ME, Deva A, Xu H, et al. Biomarkers provide clues to early events in the pathogenesis of breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma. Aesthet Surg J 2016; 36 (7): 773-81.