

# Brustimplantat assoziiertes Plattenepithelkarzinom (BIA-SCC) – eine systematische Literaturübersicht

## Breast implant-associated squamous cell carcinoma: a systematic literature review

### Autorinnen/Autoren

Nicholas Möllhoff<sup>1</sup>, Denis Ehrh<sup>1</sup>, Benedikt Fuchs<sup>1</sup>, Konstantin Frank<sup>1,2</sup>, Verena Alt<sup>1</sup>, Doris Mayr<sup>3</sup>, David Braig<sup>1,4</sup>, Riccardo E. Giunta<sup>1</sup>, Christine Hagen<sup>1</sup>

### Institute

- 1 Abteilung für Hand-, Plastische- und Ästhetische Chirurgie, Klinikum der Universität München, LMU München, Deutschland
- 2 Ocean Clinic, Marbella, Spain
- 3 Pathologisches Institut, Ludwig-Maximilians-Universität München, München, Deutschland
- 4 Klinik für Plastische und Handchirurgie, Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Deutschland

### Schlüsselwörter

BIA-SCC, Kapselfibrose, Mammaaugmentation, Brustchirurgie, Mammarekonstruktion

### Key words

BIA-SCC, Capsular Contracture, Breast Implants, Breast Augmentation

eingereicht 02.04.2023

akzeptiert 24.05.2023

### Bibliografie

Handchir Mikrochir Plast Chir 2023; 55: 268–277

DOI 10.1055/a-2108-9111

ISSN 0722-1819

© 2023. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

### Korrespondenzadresse

Dr. med. Nicholas Möllhoff

Abteilung für Handchirurgie, Plastische Chirurgie und Ästhetische Chirurgie

Klinikum der Ludwig-Maximilians Universität München Marchioninistr. 15.

81377 München

Deutschland

nicholas.moellhoff@med.uni-muenchen.de

### ZUSAMMENFASSUNG

**Hintergrund** Das Brustimplantat assoziierte Plattenepithelkarzinom (BIA-SCC) wird als eigenständige, von der Implantatkapsel ausgehende, maligne Tumorentität diskutiert. Die FDA und die ASPS veröffentlichten 2022 eine Mitteilung zum BIA-SCC, wobei bereits in den 1990er Jahren erstmalig ein Fallbericht von BIA-SCC erschien. Das Manuskript fasst die aktuelle wissenschaftliche Datenlage zu dieser seltenen Tumorentität zusammen.

**Material und Methoden** Die Literaturübersicht basiert auf einer systematischen Datenabfrage aus zwei unabhängigen Datenbanken und schließt alle Veröffentlichungen von Fällen mit histopathologisch gesichertem BIA-SCC ein. Die Datenextraktion umfasste Studiendesign, demografische Daten, Informationen zu den Implantaten, sowie Details zur Diagnostik und Therapie.

**Ergebnisse** Die Recherche ergab 19 BIA-SCC-Fälle in 16 Publikationen, mit einem Durchschnittsalter von  $57 \pm 10$  Jahren. Die Indikation zur Verwendung eines Brustimplantates war in den meisten Fällen eine ästhetische Brustvergrößerung ( $n = 13$ ). Sowohl silikon- ( $n = 11$ ), als auch kochsalzhaltige ( $n = 7$ ) Implantate mit unterschiedlichen Oberflächen (glatt  $n = 3$ , texturiert  $n = 3$ , polyurethan  $n = 1$ ) wurden eingesetzt. Symptome wie einseitige Schwellung ( $n = 18$ ), Schmerzen ( $n = 14$ ) und Erythem ( $n = 5$ ) traten im Durchschnitt  $23 \pm 9$  Jahre nach Implantation auf. Die Bildgebung zeigte einen Flüssigkeitssaum ( $n = 8$ ) oder eine Tumormasse ( $n = 4$ ) um das Brustimplantat. Die häufigste chirurgische Therapie war die Explantation mit Kapsulektomie. In 6 Fällen wurde eine Metastasierung beschrieben.

**Schlussfolgerung** Das BIA-SCC ist eine maligne Tumorentität, die mit Brustimplantaten und der Kapsel um Brustimplantate in Verbindung gebracht wird. Zum aktuellen Zeitpunkt kann aufgrund der Datenlage aus Studien mit niedrigem Evidenzgrad V keine endgültige Aussage bezüglich Korrelation und Kausalität des SCC in Patient\*innen mit Brustimplantaten erfolgen. Es besteht dringender Bedarf nationaler und internationaler Brustimplantat- und Brustkrebsregister, um valide Daten zu Inzidenz, Pathogenese, und Klinik seltener Tumorentitäten zu erlangen.

### ABSTRACT

**Background** Breast implant-associated squamous cell carcinoma (BIA-SCC) is being discussed as a distinct malignant tumour entity originating from the implant capsule. The FDA and

the ASPS published a safety communication on BIA-SCC in 2022, with a first case report of BIA-SCC having been published in the 1990s. This manuscript summarises the current scientific data on this rare tumour entity.

**Material and Methods** This systematic literature review from two independent databases includes all publications of cases with histopathologically confirmed BIA-SCC. Data extraction included study design, demographic data, implant information and details regarding diagnosis and treatment.

**Results** Nineteen cases of BIA-SCC with a mean age of  $57 \pm 10$  years were reported in 16 publications. In most cases, the indication was aesthetic augmentation ( $n = 13$ ). Both silicone ( $n = 11$ ) and saline ( $n = 7$ ) implants with different surfaces (smooth  $n = 3$ ,

textured  $n = 3$ , polyurethane  $n = 1$ ) were used. Symptoms such as unilateral swelling ( $n = 18$ ), pain ( $n = 14$ ) and erythema ( $n = 5$ ) occurred on an average of  $23 \pm 9$  years after implantation. Imaging showed fluid collection ( $n = 8$ ) or a tumour mass ( $n = 4$ ) around the breast implant. The most common surgical treatment was explantation with capsulectomy. Metastasis was described in 6 cases.

**Conclusions** BIA-SCC is a malignant tumour entity associated with breast implant capsules. Based on current low-quality data (level of evidence class V), no definitive conclusion regarding correlation and causality of SCC in patients with breast implants can be drawn. There is an urgent need for national and international breast implant and breast cancer registries to obtain valid data on the incidence, pathogenesis and clinical presentation of rare tumour entities.

## Einleitung

Über die letzten Jahre zeigt sich ein steigender Trend von Brustvergrößerungen und Rekonstruktionen mittels Brustimplantaten [1, 2]. Die Gesamtzahl der implantierten Prothesen wird auf ca. 35 Millionen Implantate geschätzt [3] während weltweit jährlich über 1,5 Millionen neue Implantat-basierte Brustvergrößerungen erfolgen [4]. Eine der häufigsten Komplikationen stellt die Kapselfibrose dar [5]. Unmittelbar nach dem Einsetzen bildet sich durch eine Fremdkörperreaktion mit akuter und chronischer Entzündung eine Kapsel um das Implantat. Die Entwicklung der Kapsel hängt von verschiedenen Faktoren ab, wie z. B. der Beschaffenheit des Implantats (glatt vs. texturiert), postoperativer Hämatombildung, Biofilm/Infektion, Trauma, Silikonleckage, und/oder Bestrahlung [6]. So kann eine Kapselfibrose unterschiedlicher Ausprägung entstehen, [7] in seltenen Fällen kommt es aber auch zur Ausbildung eines (Spät-) Seroms oder einer Tumormasse [8]. Die Kapselfibrose führt je nach Stadium zu Verhärtung, Deformierung, Kontraktur und letztlich Schmerzen der vergrößerten oder rekonstruierten Brust. Neben der klassischen Kapselfibrose sind seltene, maligne Tumorentitäten der Brustimplantat-Kapsel beschrieben. Hierzu gehört neben dem in den letzten Jahren viel diskutierten BIA-ALCL [9, 10] das sogenannte Brustimplantat assoziierte Plattenepithelkarzinom (BIA-SCC) [8]. Das BIA-SCC wird als potenziell aggressiver, epithelialer Tumor der Implantat-Kapsel beschrieben, welcher Lymphknoten- sowie Fernmetastasen aufweisen kann und vom primären SCC der Brust in Patient\*innen mit und ohne Implantate unterschieden wird [11, 12]. Analog zu Patient\*innen mit BIA-ALCL klagen Betroffene über unspezifische Symptome wie einseitige Schwellung, Schmerzen und/oder Erythem. Weiter können ein Spätserom und/oder Tumorzellmassen in der Brust oder in der Axilla vorliegen. Nachdem bereits in den 1990er Jahren erste Berichte eines von der Kapsel ausgehenden Plattenepithelkarzinoms beschrieben wurden [13], erschienen im Jahr 2022 Sicherheitshinweise der FDA [11, 14, 15] und ASPS, [16] welche 2023 auch von der DGPRÄC im Rahmen einer Mitgliederinformation versandt wurde. Aufgrund der Seltenheit der Tumorentität, der unklaren Inzidenz, Prävalenz und Pathogenese sind bislang keine evidenzbasierten Behandlungsmethoden oder Algorithmen zur Diagnostik und Therapie beschrieben. Empfehlungen zum Management dieser Patient\*innen

orientieren sich an denen des BIA-ALCL [17], mit der radikalen Implantatentfernung und Kapsulektomie als potenziell kurativem Behandlungsansatz. Aufgrund der teils unklaren Datenlage und der relativen Unbekanntheit dieser Tumorentität soll in diesem Manuskript die aktuelle wissenschaftliche Datenlage zusammengefasst werden.

## Methoden

In Übereinstimmung mit den Metaanalyse-Richtlinien für Systematic Reviews führten wir eine umfassende systematische Literaturrecherche (letzter Dateneintrag 01.03.2023) in den zwei folgenden bibliografischen und elektronischen Datenbanken durch: PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>) und Cochrane (<https://www.cochranelibrary.com>). Die zwei Komponenten der Suchstrategie bezogen sich auf die Assoziation mit Brustimplantaten und dem pathologischen Nachweis eines Plattenepithelkarzinoms. Die verwendeten Suchbegriffe waren Schlagworte (MeSH, Emtree-Terms) und/oder Schlüsselwörter. Die Booleschen Operatoren OR und AND wurden verwendet, um die Suchbegriffe und die Komponenten der Suchstrategie zu kombinieren. Die Suchergebnisse waren auf die englische Sprache beschränkt; es wurden keine zeitlichen Beschränkungen angewandt.

Die Suchstrategie umfasste die folgenden Schlüsselbegriffe:

```
((“Breast Implants” [MeSH] OR BIA-SCC [tiab] OR “Breast”[MeSH] OR “Mammoprothesis”[Mesh] OR breast[tiab] OR breasts[tiab] OR AND (“Prostheses and Implants” [Mesh] OR “Prosthesis Implantation”[Mesh] OR BIA-SCC [tiab] OR implant[tiab] OR implants[tiab] OR implantation[tiab] OR prosthesis[tiab] OR prostheses[tiab] OR endoprosthesis[tiab] OR endoprostheses[tiab] OR prosthetic[tiab] OR endoprosthetic[tiab]) AND (“Squamous” [Mesh] OR SCC[tiab] OR cell carcinoma [tiab]) AND (“Device Removal” [MeSH] OR “Reoperation”[MeSH] OR OR removal[tiab] OR remove[tiab] OR removes[tiab] OR removed[tiab] OR removing[tiab] OR replacement[tiab] OR replace[tiab] OR replaced[tiab] OR replaces[tiab] OR replacing[tiab] OR exchange[tiab] OR exchanged[tiab] OR exchanges[tiab] OR exchanging[tiab] OR capsulectomy[tiab] OR capsulectomies[tiab]) AND (English[lang])).
```

## Einschluss- und Ausschlusskriterien

Die untersuchte Population waren Frauen und Männer, bei denen Brustimplantate mit ästhetischer oder rekonstruktiver Indikation eingesetzt wurden und bei denen ein BIA-SCC histopathologisch diagnostiziert wurde. Die ausgewählten Arbeiten umfassten Patient\*innen mit jedem Stadium oder Tumorgroße und jeder Art der chirurgischen Therapie inklusive Bestrahlung und Chemotherapie. Die Artikel wurden auch dann berücksichtigt, wenn keine Überlebensdaten angegeben waren. Ausgeschlossen wurden Artikel, die keine sicheren histopathologischen Daten enthielten, die nicht in englischer Sprache verfasst waren, und die andere mit Brustimplantaten oder Implantat-Kapseln assoziierte Malignitäten, wie beispielsweise Lymphome oder mesenchymale Tumoren vorstellten [18–23].

## Screening

Die Autoren (BF und NM) überprüften die Artikel unabhängig voneinander für ihre Aufnahme in die Studie. Es wurde anhand der durch die Suche generierten Zitate und entfernten Duplikate nach solchen Publikationstypen gescreent, die als nicht geeignet erachtet wurden. Dabei erfolgte das Vorgehen den Berichterstattungsempfehlungen des PRISMA-Statements (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) (► **Abb. 1**). Die ausgewählten Artikel wurden nach Studientyp und Methodik kategorisiert. Anschließend wurden alle Abstracts gesichtet und die Volltextversionen der relevanten Arbeiten zur weiteren Bewertung erneut auf die Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Alle diesbezüglichen Zweifel wurden durch Diskussionen zwischen den Autoren ausgeräumt, und es wurde ein Konsens erzielt. Alle Abs-

tracts mit widersprüchlicher Evidenz wurden von der Letztautorin (CH) geprüft.

## Datenextraktion

Es wurde eine Datenextraktionstabelle entwickelt und auf alle ausgewählten Arbeiten angewandt, die die Einschlusskriterien erfüllten. Diese Tabelle wurde anhand von standardisierten Kriterien formatiert, wie z. B. Autoren, Jahr, Land der Veröffentlichung, Studiendesign, demografische Daten der Patient\*innen, Grund für die Implantation, Oberflächenbeschaffenheit des Implantats, Implantat-Volumen, Implantat-Typ, Symptome bei Präsentation, durchgeführte bildgebende Verfahren, Tumorgroße, Metastasen, betroffene Seite, Management (chirurgisch und onkologisch), Nachbeobachtungszeitraum (Monate) und Überlebenszeit.

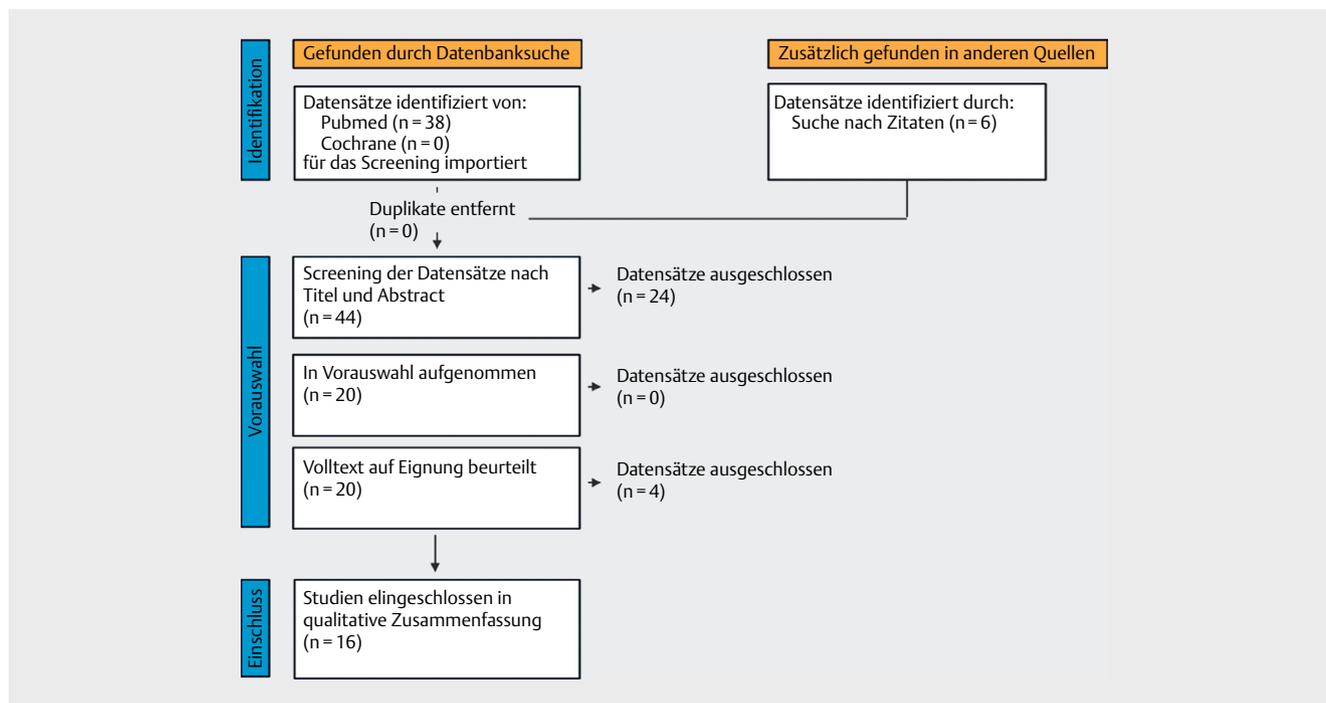
## Statistische Auswertung

Die Daten sind als Mittelwerte mit Standardabweichung oder als absolute und relative Häufigkeiten angegeben. Die Daten wurden mit Microsoft Excel (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA) tabellarisch dargestellt. Deskriptive Statistiken wurden mit SPSS Statistics 28 (IBM, Armonk, NY, USA) durchgeführt.

## Ergebnisse

### Überblick

Die systematische Datenbankrecherche (► **Tab. 1**) ergab 19 BIA-SCC Fälle (weiblich  $n = 18$ , männlich  $n = 1$  [Poland Syndrom]) mit einem Durchschnittsalter von  $57 \pm 10$  (Spanne 40–81) Jahren bei Diagnose. Die Fälle wurden in 16 Publikationen dargestellt. Die



► **Abb. 1** Detaillierte Darstellung der Suchstrategie entsprechend den PRISMA-Richtlinien. (Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097).

► **Tab. 1** Übersicht der Publikationen zum BIA-SCC und detaillierte Studieninformationen.

Ref	Geschlecht	Alter	Indikation	Seite	Vorgeschichte	Implantat				Onset der Symptome	Lokalisation der Symptome	Symptome	Bildgebung	Therapie	Implantat Integrität	Tumor (cm)	Invasion	Differenzierung	Metastasierung	(Neo-) Adjuvante Therapie	Follow-up (Mona-te)	Outcome	
						Typ	Oberfläche	Lage	Hersteller														
[39]	w	60	Ästhetisch	Bilateral	Keine	Kochsalz	Texturiert	NR	MCGH	27	Links	Schmerzen, Schwellung, Erythem, Ausfluss, Kapselkontraktur	CT: Flüssigkeitsansammlung	Implantatentfernung, Kapsulektomie	Rupturiert	3	Keine	Gut	Keine	Keine	Keine	9	Tumorfrei
	w	57	Ästhetisch	Bilateral	Metastasiertes Kolonkarzinom	Kochsalz	NR	NR	NR	25	Rechts	Schmerzen, Schwellung, Ausfluss, Kapselkontraktur	Ultraschall, MRT: Flüssigkeitsansammlung, kontrastmittelaufnehmende Masse und vergrößerte Lymphknoten	Implantatentfernung, Kapsulektomie	NR	7,5	Keine	Gut	Keine	Keine	0	NR	
[40]	w	68	Rekonstruktiv	Rechts	Invasives duktales Mammakarzinom	Kochsalz	NR	Subpektoral	NR	17	Rechts	Schwellung	NR	Chirurgische Exzision	NR	NR	Keine	Mäßig	NR	NR	NR	NR	
[41]	w	65	Ästhetisch	Bilateral	Keine	Silikon	Polyurethan	Epipektoral	Heyer Schule	35	Links	Schmerzen, Schwellung	Ultraschall, Mammographie: Flüssigkeitsansammlung; PET-CT im Verlauf (Staging)	Implantatentfernung, Kapsulektomie, Radikale Mastektomie, mediale Thoraxwandresektion	Rupturiert	NR	Thoraxwand	Gut	Lymphogen	Radio	96	Tumorfrei	
[42]	w	52	Ästhetisch	Bilateral	Keine	Silikon	NR	NR	Heyer Schule	15	Links	Schmerzen, Schwellung, Kapselkontraktur	NR	Implantatentfernung, Kapsulektomie, modifizierte radikale Mastektomie	NR	6	Keine	Schlecht	Keine	Keine	NR	NR	

► Tab. 1 Fortsetzung.

Ref	Geschlecht	Alter	Indikation	Seite	Vorgeschichte	Implantat				Onset der Symptome	Lokalisation der Symptome	Symptome	Bildgebung	Therapie	Implantat Integrität	Tumor (cm)	Invasion	Differenzierung	Metastasierung	(Neo-) Adjuvante Therapie	Follow-up (Monate)	Outcome	
						Typ	Oberfläche	Lage	Hersteller														
[43]	w	56	Ästhetisch	Bilateral	Implantatrevisi-on	Silikon und Kochsalz	Texturiert	NR	NR	28	Links	Schmerzen, Schwellung, Hautveränderung, Kapselkon-traktur	NR	Implantaten-fernung, Kapsulektomie, Mastektomie, SLNB	Intakt	3,5	Brust-pa-fen-chym und Tho-rax-wand	Gut-Mäßig	Subkuta-ne Metasta-se Axilla	Radia-tio, Che-mo-thera-pie	> 12	Pallia-tive Thera-pie	
	w	81	Rekonstruktiv	Links	Benigner Brusttu-mor	Silikon	NR	NR	NR	42	Links	Schwellung, tastbare Masse	Ultraschall: Masse; PET-CT im Verlauf (Staging)	Implantaten-fernung, Kapsulektomie, Mastektomie, SLNB	Intakt	5	Brust-pa-fen-chym	Mäßig	Leber, Lunge, Lymph-knoten, Weichteil untere Extre-mi-tät	Radia-tion, Che-mo-thera-py	12	Tod	
[44]	w	58	Ästhetisch	Bilate-ral	Implan-tatrevisi-on	NR	NR	NR	NR	29	Links	Schmerzen und Induration	NR	Mastektomie	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
[45]	w	46	Ästhetisch	Bilate-ral	Implan-tatrevisi-on	Silikon	NR	NR	NR	19	Rechts	Schmerzen, Schwellung	MRT: Flüssig-keitsan-sammlung	Implantaten-fernung, Kapsulektomie, Thoraxwand-re-sektion	Intakt	4	Tho-rax-wand	Mäßig	Lunge, Niere, Leber, Retrope-ritoneum, M. iliopsoas, Leptome-ninx	Radia-tio	12	Tod	
[46]	w	58	Ästhetisch	Bilate-ral	Implan-tatrevisi-on	Silikon und Kochsalz	NR	NR	NR	35	Rechts	Schmerzen, Schwellung, Erythem	PET-CT	Biopsie, Mastektomie, ALND, Resektion M. pektoralis	Intakt	5,5	Tho-rax-wand	Mäßig	Keine	NR	NR	NR	NR

► Tab. 1 Fortsetzung.

Ref	Geschlecht	Alter	Indikation	Seite	Vorgeschichte	Implantat				Onset der Symptome	Lokalisation der Symptome	Symptome	Bildgebung	Therapie	Implantat Integrität	Tumor (cm)	Invasion	Differenzierung	Metastasierung	(Neo-) Adjuvante Therapie	Follow-up (Monate)	Outcome
						Typ	Oberfläche	Lage	Hersteller													
[47]	w	40	Ästhetisch	Bilateral	Keine	Kochsalz	Glatt	Subpektoral	NR	11	Links	Schmerzen, Schwellung, Erythem, Ausfluss, Kapselkontraktur	CT: Flüssigkeitsansammlung; MRT, PET-CT, CT im Verlauf (Staging)	Implantatentfernung, Kapsulektomie, Thoraxwandresektion	Intakt	NR	Thoraxwand	Mäßig	Keine	Chemotherapie	3	Tod
	w	62	Rekonstruktiv	Bilateral	Fibrotische Mastopathie, Implantatrevision	Silikon	Glatt	NR	NR	32	Rechts	Schwellung, Erythem, Kapselkontraktur	Ultraschall: Flüssigkeitsansammlung; MRT, PET-CT, CT im Verlauf (Staging)	Implantatentfernung, Kapsulektomie	Intakt	NR	Thoraxwand	Gut	Keine	Radio, Chemotherapie	Loss to follow-up	Palliative Therapie
[48]	w	70	Rekonstruktiv	Rechts	Mammakarzinom	Silikon	NR	NR	NR	16	Rechts	Schwellung, Veränderung der Form	MRT: Rupturiertes Implantat und Flüssigkeitsansammlung	Implantatentfernung, Kapsulektomie	Rupturiert	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
[13]	w	52	Ästhetisch	Bilateral	Keine	Silikon	NR	Epipektoral	Heyer Schulte	16	Links	Schwellung, Schmerzen	Röntgen Thorax, sowie CT (Staging)	Implantatentfernung, Kapsulektomie, Radikale Mastektomie	Intakt	6	Keine	Gut-Schlecht	Keine	Keine	12	Tumorfrei
[49]	w	45	Rekonstruktiv	Bilateral	Invasiv duktales Mammakarzinom	Silikon	NR	NR	NR	10	Links	Schwellung, tastbare Masse	CT und MRT: Signalreicherung M. pectoralis major und Axilla sowie supraklavikuläre Lymphknoten	Biopsie, Resektion Tumor Thoraxwand, Implantatentfernung, SLNB	NR	6	Thoraxwand	Schlecht	Lymphogen	Radio, Chemotherapie	24	Tumorfrei

► Tab. 1 Fortsetzung.

Ref	Geschlecht	Alter	Indikation	Seite	Vorgeschichte	Implantat				Onset der Symptome	Lokalisation der Symptome	Symptome	Bildgebung	Therapie	Implantat Integrität	Tumor (cm)	Invasion	Differenzierung	Metastasierung	(Neo-) Adjuvante Therapie	Follow-up (Monate)	Outcome
						Typ	Oberfläche	Lage	Hersteller													
[50]	w	70	Ästhetisch	Bilateral	Keine	Silikon (flüssig)	NR	NR	NR	25	Links	Schmerzen, Schwellung, invertierte Mammille	Röntgen Thorax: granulomatoöse Veränderungen und Asymmetrie; Sonographie: Irregularitäten, inhomogenes Gewebe; MRT: große Zyste	Mastektomie, ALND, Muskelbiopsie	NR	8	Brustparenchym	Mäßig	Keine	Keine	NR	NR
[51]	w	51	Ästhetisch	Bilateral	Hepatitis C	Silikon (flüssig)	NR	NR	NR	16	Links	Schmerzen, Schwellung, Erythem, Ausfluss, Hautveränderung	Ultraschall, CT: Ulzerationen, Knotenbildung; MRT: unklare Masse	Mastektomie, ALND	NR	NR	Brustparenchym	Gut	Keine	Chemotherapie	NR	NR
[52]	w	46	Ästhetisch	Bilateral	Schwanger, Implantatrevision	Kochsalz	Glatt	Subpektoral	Mentor	NR	Rechts	Schwellung, Schmerzen	Ultraschall: Flüssigkeitsansammlung, Masse	Biopsie, Mastektomie, SLNB	Intakt	6 x 4 x 3	Brustparenchym und Thoraxwand	Gut	Keine	Radio, Chemotherapie	12	Tumorfrei
[53]	m	52	Rekonstruktiv	Links	Poland-Syndrom	Silikon	Texturiert	NR	NR	18	Links	Schwellung, Schmerzen, tastbare Masse	CT, PET-CT, MRT, Ultraschall	Implantatentfernung, Kapsulektomie, Tumorsektion, SLNB	NR	3,5	Thoraxwand	Mäßig Schlecht	Haut (Thorax), Pleura, Lymphogen	Radio, Chemotherapie	12	Diffuse Metastasierung

NR = not reported.

meisten Fälle stammen aus Arbeiten aus den USA (n = 13). Eine Anfrage beim BfArM ergab keine dokumentierten Fälle in Deutschland, was sich auch mit der publizierten Datenlage deckt. 13 Fälle wurden in Patientinnen nach ästhetischer Brustvergrößerung, 6 Fälle in Patient\*innen nach Brustrekonstruktion beschrieben. Bei n = 3 Patientinnen lag ein Mammakarzinom vor Implantatrekonstruktion vor. Ein metaplastisches Mammakarzinom oder primäres SCC der Mamma war in keinem dieser Fälle beschrieben. In der Vorgeschichte war bei n = 1 Patientin ein metastasiertes Kolonkarzinom bekannt. Die medizinische Vorgeschichte der Patient\*innen zeigte soweit angegeben keine weiteren malignen Vorerkrankungen. Bei n = 6 Patientinnen war zumindest eine Implantatrevision vor Diagnosestellung des BIA-SCC erfolgt.

## Implantate

BIA-SCC wurde sowohl nach Verwendung von silikon- (n = 11) als auch kochsalzhaltigen (n = 7) Implantaten, sowie nach Injektion von flüssigem Silikon (n = 2) diagnostiziert. Die Fallberichte beschreiben das Auftreten von BIA-SCC sowohl in texturierten n = 3, als auch in glatten (n = 3), sowie Polyurethan Implantaten (n = 1). Sowohl Epi- (n = 2), als auch subpektorale Implantatlagen (n = 3) sind beschrieben. Die Implantate zeigten sich in 3 Fällen nach Explantation rupturiert.

## Symptome, Diagnostik und Therapie

Die Symptome traten im Durchschnitt  $23 \pm 9$  Jahre (Spanne 10-42) nach Erstimplantation auf. Zu den häufigsten Symptomen der betroffenen Patient\*innen gehörten die einseitige Schwellung (n = 18), Schmerzen (n = 14) und das Erythem (n = 5) der betroffenen Brust. Zahlreiche bildgebende Verfahren wurden zur erweiterten Diagnostik verwendet, inklusive Ultraschall, Computertomographie, Magnetresonanztomographie, Positronen-Emissions-Tomografie, und Mammographie. Dabei zeigte sich in 8 Fällen ein Flüssigkeitssaum und in 4 Fällen eine Tumormasse angrenzend an das Implantat. Die häufigste chirurgische Therapie war die Implantatentfernung und vollständige Kapsulektomie, welche je nach Ausdehnung des Befundes um eine Mastektomie mit Thoraxwandresektion, sowie Sentinellymphknotenbiopsie oder Axilladissektion erweitert wurde. Entsprechend des Befundes, sowie eventueller Staging-Untersuchungen wurde eine (Neo-)Adjuvante Radiochemotherapie eingeleitet. Eine Metastasierung wurde in 6 Fällen beschrieben. Diese erfolgte sowohl lymphogen als auch hämatogen.

## Outcome

Im Durchschnitt wurden die Patientinnen über einen Zeitraum von  $19 \pm 26$  Monate nachverfolgt. 3 Patientinnen waren verstorben. Bei 3 Patientinnen wurde eine palliative Therapie eingeleitet.

## Diskussion

Verschiedene maligne Tumoren sind in den letzten Jahren mit Brustimplantaten und der Kapsel um Brustimplantate in Verbindung gebracht worden [8]. Dazu gehören verschiedene Lymphome und mesenchymale Tumoren [18–23]. Das BIA-ALCL gehört in dieser Gruppe der seltenen Tumoren zu den häufigsten und am besten untersuchten. In Deutschland sind zum aktuellen Zeitpunkt 43 histologisch gesicherte Fälle beschrieben [24], während es welt-

weit nach Daten der ASPS ca. 1300 Fälle sind [25]. Mittlerweile wird auch die Entstehung eines Plattenepithelkarzinoms, welches von der Implantat Kapsel ausgeht diskutiert. Diese systematische Literaturübersicht fasst 19 aktuell in der Literatur beschriebene Fälle zusammen.

Während die Symptome des BIA-SCC den Symptomen des BIA-ALCL ähneln und beispielsweise durch das Auftreten eines Spätseroms oder einer Tumorzellmasse > 10 Jahre nach Einsetzen von Brustimplantaten auffallen, scheint das BIA-SCC mit aggressiveren Verläufen einherzugehen. Pathophysiologisch werden ähnlich dem BIA-ALCL verschiedene Mechanismen der Entstehung dieser von der Implantat-Kapsel ausgehenden Tumoren diskutiert. Im Vordergrund steht dabei die chronische Entzündung um das Brustimplantat, welche zunächst die Entstehung der Kapsel und schließlich der Kapselfibrose bedingt und in einer Plattenepithelmetaplasie münden könnte. Dabei ist die Quelle der Plattenepithelien umstritten und könnte durch den chirurgischen Hautschnitt, durch Metaplasie des dem Implantat angrenzenden Brustdrüsen-Epithels oder durch Metaplasie der Zellen in der Kapsel verursacht werden [8].

Die Ergebnisse dieser Arbeit beruhen auf minderer Datenqualität (Evidenzgrad V), nachdem die Inzidenz, klinische Ausprägung, und Empfehlungen zur Therapie auf Fallberichten oder Fallserien basieren und in vielen Fällen Informationen zur Vorgeschichte in Bezug auf die vorausgegangene Implantat-basierte Brustvergrößerung hinsichtlich Implantat-Typ- oder Beschaffenheit sowie Revisionsoperation fehlen. Die Notwendigkeit hochqualitativer Daten aus nationalen und internationalen Implantat-, [26] sowie Brustkrebsregistern wird hierdurch unterstrichen. Eine solide Datenqualität muss dabei durch standardisierte Dateneingabe gewährleistet sein, um Unklarheiten durch Datenlücken zu vermeiden. In den USA werden Fälle von BIA-ALCL, aber auch von anderen mit Brustimplantaten und Implantatkapseln assoziierte Tumoren in der sogenannten PROFILE Datenbank dokumentiert [27].

Die Frage nach Korrelation, Kausalität oder rein zufälligem Auftreten des SCC in Patient\*innen mit Brustimplantaten kann anhand der aktuellen Datenlage nicht abschließend geklärt werden. Zahlreiche Faktoren sind zum aktuellen Zeitpunkt unklar und bedürfen weiterer Untersuchungen. Das primäre Mammakarzinom tritt bei Patient\*innen mit Brustimplantaten mit ähnlicher Häufigkeit auf, wie bei implantat-naiven Patient\*innen [28]. Nachdem primäre Plattenepithelkarzinome der Mamma zwar sehr selten sind, aber doch in ca. 0,1 % aller Mammakarzinom-Fälle auftreten [29], ist eine Abgrenzung dieser Fälle zum BIA-SCC zu treffen, insbesondere, nachdem ein primäres Mammakarzinom bei Implantatträger\*innen auch in die Kapsel eines Implantates infiltrieren kann [8, 28, 30]. Folgende Beispiel-Rechnung soll dies erläutern: Geht man von ca. 70.000 neuen Mammakarzinomen jährlich in Deutschland aus, [31] würde dies ca. 70 (0,1 %) primären Plattenepithelkarzinomen der Mamma entsprechen. Geht man etwa von 35 Millionen implantierten Brustimplantaten weltweit aus, [3] bei einer Gesamtbevölkerungszahl von ca. 8 Milliarde Menschen, entspricht dies ca. 0,5-1 % der weiblichen Bevölkerung mit Brustimplantaten. Auf Deutschland bezogen würde dies bedeuten, dass jährlich ca. 0,35-0,7 primäre Plattenepithelkarzinome der Mamma bei Implantat-Trägerinnen auftreten müssten. Es stellt sich die Frage inwiefern sich diese sicher von den in den Fallberichten dargestellten von der Im-

plantatkapsel ausgehenden BIA-SCC Fällen differenzieren ließen. Prinzipiell ist als Differenzialdiagnose auch an seltene intra-mammäre Metastasen eines Plattenepithelkarzinoms, [32, 33] wie beispielsweise der Cervix, [34] des Oropharynx, [35] der Zunge, [36] oder der Haut [37] zu denken. Das CUP-Syndrom beschreibt dabei das Vorhandensein eines metastasierenden Tumors mit unklarem Primärherd. Plattenepithelkarzinome machen ca. 15-20 % aller CUP-Syndrome (engl. Cancer of unknown primary) aus [38] und sollten differenzialdiagnostisch in Betracht gezogen werden.

Somit kann erst nach Ausschluss eines primären Plattenepithelkarzinoms der Brust, einer metastatischen Infiltration durch ein anderweitig lokalisiertes Plattenepithelkarzinom oder eines Plattenepithelkarzinoms der Haut oder Hautadnexen ein sicherer Zusammenhang mit einem Implantat gestellt werden. Dies wiederum setzt die interdisziplinäre Zusammenarbeit der beteiligten Kliniken und eine gezielte Aufarbeitung des Operationspräparates in der Pathologie voraus. Auf das Vorliegen von Metaplasien und Plattenepithelzellen in der Kapsel nach Implantatrevisionen mit Kapsulektomie sollte somit zukünftig besonders geachtet werden.

## Zusammenfassung

Das BIA-SCC ist eine maligne Tumorentität, die mit Brustimplantaten und der Kapsel um Brustimplantate in Verbindung gebracht wird. Zum aktuellen Zeitpunkt kann aufgrund der Datenlage aus Studien mit niedrigem Evidenzgrad V keine endgültige Aussage bezüglich Korrelation und Kausalität des SCC in Patient\*innen mit Brustimplantaten erfolgen. Die beschriebenen Fallberichte sollten dennoch sehr ernst genommen werden. Eine langfristige Betreuung und Anbindung von Patient\*innen mit Brustimplantaten ist notwendig. Im Aufklärungsgespräch sollte auf seltene mit Brustimplantaten/mit der Implantatkapsel assoziierte Tumoren eingegangen werden. Dabei sollte jedoch auch eine realistische Einordnung des individuellen Risikos erfolgen und eine Aufklärung über die aktuelle Datenlage und die momentan beschriebenen – niedrigen – Fallzahlen eingegangen werden. Es besteht dringender Bedarf nationaler und internationaler Brustimplantat- und Brustkrebsregister, um valide Daten zu Inzidenz, Pathogenese, und Klinik dieser seltenen Tumorentitäten zu erlangen, und Algorithmen zur Diagnostik und Therapie zu ermitteln.

## Interessenkonflikt

Die Autoren bestätigen, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Literatur

- [1] Panchal H, Matros E. Current Trends in Postmastectomy Breast Reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2017; 140: 75–135. DOI: 10.1097/PRS.0000000000003941
- [2] Jalalabadi F, Doval AF, Neese V et al. Breast Implant Utilization Trends in USA versus Europe and the Impact of BIA-ALCL Publications. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 2021; 9: e3449. DOI: 10.1097/GOX.0000000000003449
- [3] [https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Medizinprodukte/DE/Brustimplantate\\_ALCL\\_FDA.html](https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Medizinprodukte/DE/Brustimplantate_ALCL_FDA.html); Accessed: 21.03.2023
- [4] [https://www.isaps.org/media/vdpdanke/isaps-global-survey\\_2021.pdf](https://www.isaps.org/media/vdpdanke/isaps-global-survey_2021.pdf); Accessed: 21.03.2023.
- [5] Boyd CJ, Chiodo MV, Lisiecki JL et al. Systematic Review of Capsular Contracture Management Following Breast Augmentation: An Update. *Plast Reconstr Surg* 2023. DOI: 10.1097/PRS.00000000000010358
- [6] Bachour Y, Bargon CA, de Blok CJM et al. Risk factors for developing capsular contracture in women after breast implant surgery: A systematic review of the literature. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2018; 71: e29–e48. DOI: 10.1016/j.bjps.2018.05.022
- [7] Spear SL, Baker JL Jr. Classification of capsular contracture after prosthetic breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 1995; 96: 1119–1123. discussion 1124 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7568488>. Published 1995/10/01
- [8] Vorstenbosch J, Chu JJ, Ariyan CE et al. Clinical Implications and Management of Non-BIA-ALCL Breast Implant Capsular Pathology. *Plast Reconstr Surg* 2023; 151: 20e–30e. DOI: 10.1097/PRS.00000000000009780
- [9] Clemens MW, Miranda RN. Coming of Age: Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma After 18 Years of Investigation. *Clin Plast Surg* 2015; 42: 605–613. DOI: 10.1016/j.cps.2015.06.006
- [10] Moellhoff N, Frank K, Wiggerhauser PS et al. [An algorithmic approach for diagnosis and treatment of breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma]. *Handchir Mikrochir Plast Chir* 2020; 52: 67–74. DOI: 10.1055/a-11111-8841
- [11] Jewell ML, Walden JL, Fontbona M et al. US FDA Safety Communication on Breast Implant Associated Squamous Cell Carcinoma BIA-SCC). *Aesthetic Plast Surg* 2023; DOI: 10.1007/s00266-023-03283-5
- [12] Yadav S, Yadav D, Zakalik D. Squamous cell carcinoma of the breast in the United States: incidence, demographics, tumor characteristics, and survival. *Breast Cancer Res Treat* 2017; 164: 201–208. DOI: 10.1007/s10549-017-4251-3
- [13] Paletta C, Paletta FX Jr., Paletta FX Sr. Squamous cell carcinoma following breast augmentation. *Ann Plast Surg* 1992; 29: 425–429. discussion 429-432. DOI: 10.1097/00000637-199211000-00009
- [14] <https://www.fda.gov/medical-devices/safety-communications/breast-implants-reports-squamous-cell-carcinoma-and-various-lymphomas-capsule-around-implants-fda>; Accessed: 21.03.2023.
- [15] <https://www.fda.gov/medical-devices/safety-communications/update-reports-squamous-cell-carcinoma-scc-capsule-around-breast-implants-fda-safety-communication>; Accessed: 23.03.2023.
- [16] <https://www.plasticsurgery.org/for-medical-professionals/publications/psn-extra/news/asps-statement-on-breast-implant-associated-squamous-cell-carcinoma>; Accessed: 23.03.23.
- [17] Clemens MW, Jacobsen ED, Horwitz SM. 2019 NCCN Consensus Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma (BIA-ALCL). *Aesthet Surg J* 2019; 39: S3–S13. DOI: 10.1093/asj/sjy331
- [18] Hammoudeh ZS, Darian VB. Desmoid tumor (fibromatosis) of the breast after augmentation with saline implants. *Plast Reconstr Surg* 2012; 129: 753e–754e. DOI: 10.1097/PRS.0b013e318245e918
- [19] Jewett ST Jr., Mead JH. Extra-abdominal desmoid arising from a capsule around a silicone breast implant. *Plast Reconstr Surg* 1979; 63: 577–579. DOI: 10.1097/00006534-197904000-00031
- [20] Vandeweyer E, Deraemaeker R. Desmoid tumor of the breast after reconstruction with implant. *Plast Reconstr Surg* 2000; 105: 2627–2628. DOI: 10.1097/00006534-200006000-00065

- [21] Beydoun AS, Ovalle F, Brannock K et al. A Case Report of a Breast Implant-Associated Plasmacytoma and Literature Review of Non-ALCL Breast Implant-Associated Neoplasms. *Aesthet Surg J* 2019; 39: NP234–NP239. DOI: 10.1093/asj/sjy315
- [22] Smith BK, Gray SS. Large B-cell lymphoma occurring in a breast implant capsule. *Plast Reconstr Surg* 2014; 134: 670e–671e. DOI: 10.1097/PRS.0000000000000535
- [23] Chen VW, Hoang D, Clancy S. Breast Implant-Associated Bilateral B-Cell Lymphoma. *Aesthet Surg J* 2020; 40: NP52–NP58. DOI: 10.1093/asj/sjy093
- [24] [https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Medizinprodukte/DE/Brustimplantate\\_ALCL\\_FDA.html](https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Medizinprodukte/DE/Brustimplantate_ALCL_FDA.html); Accessed: 26.03.2023
- [25] <https://www.plasticsurgery.org/for-medical-professionals/health-policy/bia-alcl-physician-resources>; Accessed: 26.03.2023.
- [26] Prantl L, von Fritschen U, Liebau J et al. [Concept for a National Implant Registry to Improve Patient Safety]. *Handchir Mikrochir Plast Chir* 2016; 48: 320–329. DOI: 10.1055/s-0042-118863
- [27] McCarthy CM, Loyo-Berrios N, Qureshi AA et al. Patient Registry and Outcomes for Breast Implants and Anaplastic Large Cell Lymphoma Etiology and Epidemiology (PROFILE): Initial Report of Findings, 2012–2018. *Plast Reconstr Surg* 2019; 143: 655–735. DOI: 10.1097/PRS.00000000000005571
- [28] Brinton LA, Lubin JH, Burich MC et al. Breast cancer following augmentation mammoplasty (United States). *Cancer Causes Control* 2000; 11: 819–827. DOI: 10.1023/a:1008941110816
- [29] Gupta C, Malani AK, Weigand RT et al. Pure primary squamous cell carcinoma of the breast: a rare presentation and clinicopathologic comparison with usual ductal carcinoma of the breast. *Pathol Res Pract* 2006; 202: 465–469. DOI: 10.1016/j.prp.2006.01.006
- [30] Fleury E, Nimir C, D’Alessandro GS. The Breast Tumor Microenvironment: Could Silicone Breast Implant Elicit Breast Carcinoma. *Breast Cancer (Dove Med Press)* 2021; 13: 45–58. DOI: 10.2147/BCTT.S294166
- [31] [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Brustkrebs/brustkrebs\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Brustkrebs/brustkrebs_node.html); Accessed: 21.03.2023
- [32] Amichetti M, Perani B, Boi S. Metastases to the breast from extramammary malignancies. *Oncology* 1990; 47: 257–260. DOI: 10.1159/000226826
- [33] Akcay MN. Metastatic disease in the breast. *Breast*. 2002; 11: 526–528. DOI: 10.1054/brst.2002.0467
- [34] Sabatier R, Roussin C, Riviere JP et al. Breast metastasis of a squamous cell carcinoma of the uterine cervix mimicking inflammatory breast cancer. *Case Rep Oncol* 2012; 5: 464–470. DOI: 10.1159/000342255
- [35] Longo R, Melgar E, Campitiello M et al. Breast metastasis from squamous cell carcinoma of the oropharynx: a case report. *J Med Case Rep* 2017; 11: 355. DOI: 10.1186/s13256-017-1500-3
- [36] DeLair DF, Corben AD, Catalano JP et al. Non-mammary metastases to the breast and axilla: a study of 85 cases. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc* 2013; 26: 343–349. DOI: 10.1038/modpathol.2012.191
- [37] Portaluri A, Sofia C, Catanzariti F et al. Male breast: An unusual case of metastasis of squamous cell carcinoma of the skin. *Radiol Case Rep* 2023; 18: 809–813. DOI: 10.1016/j.radcr.2022.11.068
- [38] Zaun G, Schuler M, Herrmann K et al. CUP Syndrome. -Metastatic Malignancy with Unknown Primary Tumor. *Dtsch Arztebl Int* 2018; 115: 157–162. DOI: 10.3238/arztebl.2018.0157
- [39] Whaley RD, Aldrees R, Dougherty RE et al. Breast Implant Capsule-Associated Squamous Cell Carcinoma: Report of 2 Patients. *Int J Surg Pathol* 2022; 30: 900–907. DOI: 10.1177/10668969221086940
- [40] <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00428-019-02631-8.pdf?pdf=core>; Accessed: 26.03.2023
- [41] Buchanan PJ, Chopra VK, Walker KL et al. Primary Squamous Cell Carcinoma Arising From a Breast Implant Capsule: A Case Report and Review of the Literature. *Aesthet Surg J* 2018; 38: DOI: 10.1093/asj/sjy092
- [42] Kitchen SB, Paletta CE, Shehadi SI et al. Epithelialization of the lining of a breast implant capsule. Possible origins of squamous cell carcinoma associated with a breast implant capsule. *Cancer* 1994; 73: 1449–1452. DOI: 10.1002/1097-0142(19940301)73:5<1449::aid-cncr2820730520>3.0.co;2-j
- [43] Olsen DL, Keeney GL, Chen B et al. Breast implant capsule-associated squamous cell carcinoma: a report of 2 cases. *Human pathology* 2017; 67: 94–100. DOI: 10.1016/j.humpath.2017.07.011
- [44] Satgunaseelan L, Cheung D, Reddy J. Breast implant-associated squamous cell carcinoma – a rare long term complication. *Pathology* 2015; 47: S72–S73. DOI: 10.1097/01.PAT.0000461520.64127.87
- [45] Zhou YM, Chaudhry HE, Shah A et al. Breast Squamous Cell Carcinoma Following Breast Augmentation. *Cureus* 2018; 10: e3405. DOI: 10.7759/cureus.3405
- [46] Zomerlei TA, Samarghandi A, Terando AM. Primary Squamous Cell Carcinoma Arising from a Breast Implant Capsule. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 2015; 3: e586. DOI: 10.1097/GOX.0000000000000567
- [47] Goldberg MT, Llaneras J, Willson TD et al. Squamous Cell Carcinoma Arising in Breast Implant Capsules. *Ann Plast Surg* 2021; 86: 268–272. DOI: 10.1097/SAP.0000000000002524
- [48] Alikhan MB, Nassar A, Mansoor I. Squamous metaplasia on the breast implant capsule. *Int J Surg Pathol* 2010; 18: 570–574. DOI: 10.1177/1066896908329587
- [49] Liu Z, Liu CC, Zhao C et al. Breast prosthetic implant-associated Squamous Cell Carcinoma: A case report and Literature Review 2021
- [50] Talmor M, Rothaus KO, Shannahan E et al. Squamous cell carcinoma of the breast after augmentation with liquid silicone injection. *Ann Plast Surg* 1995; 34: 619–623. DOI: 10.1097/0000637-199506000-00009
- [51] Toyonaka R, Ozeki J, Koyama Y et al. A case of breast squamous cell carcinoma following breast augmentation with liquid silicone injection after 16 years. *Surg Case Rep* 2022; 8: 22. DOI: 10.1186/s40792-022-01378-w
- [52] Soni SE, Laun JC, Beard AS et al. Breast Implant Capsule-Associated Squamous Cell Carcinoma during Pregnancy: A Mimicker of Breast Implant-Associated Anaplastic Large-Cell Lymphoma. *Plast Reconstr Surg* 2022; 150: 926e–928e. DOI: 10.1097/PRS.0000000000009506
- [53] Xia Z, Han B, Wang L et al. Breast implant-associated squamous cell carcinoma in a male patient: A case report and review of the medical literature. *Front Surg* 2022; 9: 983611. DOI: 10.3389/fsurg.2022.983611