



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

La Validità della membrana al polo infero-laterale nella ricostruzione mammaria protesica

Dottorato in tecnologie innovative nelle malattie dello scheletro, della cute e del distretto oro-cranio-facciale
36° ciclo

Dottorando di ricerca:

Ugo Redi

Relatore

Prof. Diego Ribuffo

Correlatore

Dott. Federico Lo Torto

A.A. 2022-2023

INDICE

1. INTRODUZIONE.....	pag. 3
2. STORIA DELLA RICOSTRUZIONE MAMMARIA PROTESICA.....	pag. 5
3. INTRODUZIONE ALLO STUDIO.....	pag. 9
4. STUDIO RETROSPETTIVO MULTICENTRICO.....	pag. 10
4.2 Materiali e Metodi.....	pag. 10
4.3 Tecniche chirurgiche.....	pag. 13
4.4 Trattamento post-operatorio.....	pag. 15
4.5 Analisi statisticA.....	pag. 16
4.6 Risultati.....	pag. 17
5. CASI CLINICI.....	pag. 22
6. DISCUSSIONE.....	pag. 27
7. CONCLUSIONI.....	pag. 35
8. BIBLIOGRAFIA.....	pag. 37

1. INTRODUZIONE

Il carcinoma della mammella una delle sfide più importanti in medicina esso rappresenta il tumore più frequente nella popolazione femminile: più di 2 milioni di donne vengono colpite ogni anno, con una prevalenza di circa il 26%. In Italia, nel 2019, sono stati registrati 53000 nuovi casiⁱ. Nonostante i progressi significativi nella diagnosi precoce grazie ai programmi di screening, 40000 donne perdono la vita a causa di questa malattia ogni anno. Ad oggi il tumore mammario resta la seconda causa di decesso per tumore nel sesso femminile dopo il tumore polmonare.

L'evoluzione della chirurgia del cancro al seno riflette un cambiamento fondamentale nelle strategie di trattamento: in passato, gli interventi demolitivi rappresentavano lo standard, portando le pazienti ad esiti mutilanti. Con il passare del tempo la chirurgia mammaria ha subito una grande evoluzione, portando ad un approccio sempre più conservativo; tutto questo è stato possibile grazie al miglioramento delle tecniche chirurgiche, l'evoluzione degli strumenti diagnostici e l'incremento delle campagne di screening. Negli ultimi decenni, infatti, la sensibilizzazione della popolazione nei confronti della patologia mammaria ha giocato un ruolo essenziale nella prevenzione: strumenti di informazione come il web e i mass media hanno raggiunto la popolazione a tutti i livelli contribuendo ad

un drastico cambiamento della prognosi di questa malattiaⁱⁱ. Degno di nota è stato il cosiddetto “Angelina Effect” coniato per la prima volta dalla rivista “Time” nel 2013, con questo termine si descriveva l’aumento dei test genetici e delle mastectomie profilattiche come conseguenza di quanto fatto dalla celebrità “Angelina Jolie”. La predisposizione genetica, infatti, rappresenta una compagine importante fra le varie forme familiari di carcinoma della mammella, nello specifico le mutazioni dei geni BRCA-1 e BRCA-2 sono responsabili del 5-7% dei casi ⁱ.

Queste mutazioni ereditarie predispongono le pazienti a un rischio aumentato di ammalarsi di cancro mammario e ovarico. La mutazione dell’oncosoppressore BRCA-1 espone ad un rischio aumentato del 65% mentre BRCA-2 del 40% ⁱ.

La ricostruzione mammaria costituisce un caposaldo del percorso terapeutico delle pazienti affette da neoplasia mammaria. Negli anni questa ha subito un processo evolutivo grazie al miglioramento delle tecniche demolitive come l’introduzione delle tecniche di mastectomia con risparmio della cute e del complesso areola-capezzolo, rispettivamente definite Skin Sparing(SSM) e Nipple-Sparing mastectomy (NSM). L’evoluzione delle tecniche ricostruttive nonché l’innovazione dei materiali protesici sono stati fondamentali per il raggiungimento di risultati estetici all’avanguardia^{iii, iv}.

2. STORIA DELLA RICOSTRUZIONE MAMMARIA PROTESICA

Le prime protesi mammarie e di conseguenza i primi approcci alla protesizzazione mammaria si devono ai pionieri Tom Cronin, Frank Gerow e alla Dow Corning Corporation nel 1963^v. La prima ricostruzione mammaria prepettorale è stata effettuata nel 1970 da Snyderman^{vi}.

I primi impianti mammari venivano posizionati nel piano pre-pettorale senza alcun tipo di interfaccia con i lembi di mastectomia. L'asimmetria che ne esitava era importante date le dimensioni ridotte della tasca, che poteva alloggiare soltanto impianti di piccole dimensioni; inoltre, le caratteristiche dell'involucro e la copertura esclusiva del lembo di mastectomia conferivano un aspetto innaturale ed esponevano l'impianto a un alto rischio di "superficializzazione", esposizione, contrattura capsulare e soprattutto a fallimento della ricostruzione per necrosi dei lembi. Da questo presupposto scaturiva la necessità di una più adeguata copertura dell'impianto mammario.

Radovan nel 1982 introdusse l'approccio retro-pettorale in due tempi che ben presto diventò il *goldstandard*, dominando il panorama ricostruttivo per diversi anni^{vii}.

Dopo il tempo della mastectomia il muscolo grande pettorale veniva sollevato per dare alloggiamento ad un espansore tissutale, inoltre il polo infero-laterale veniva coperto dal muscolo serrato anteriore

Dopo una serie di sedute ambulatoriali l'espansore veniva gonfiato fino al raggiungimento del volume ideale; quindi, l'espansore veniva sostituito con la protesi definitiva^{viii}. Questo tipo di ricostruzione era più efficace in termini di prevenzione delle complicanze che si verificavano con il precedente approccio; tuttavia, se ne manifestavano delle nuove quali l'animation deformity (AD) per la contrazione del muscolo, il rischio maggiore di dislocazione della protesi con i movimenti e il dolore postoperatorio.

Nel 2000 ha avuto luogo uno delle più importanti svolte nel campo della ricostruzione mammaria, ossia l'introduzione del concetto di Direct to implant reconstruction (DTI).^{ix x xi xii}

La diffusione delle tecniche di mastectomia NSM e SSM ha consentito di ottenere dei lembi di mastectomia sufficientemente ampi da alloggiare un impianto definitivo.

Nel 1995 avviene la scoperta delle matrici dermiche (ADM): membrane costituite da componenti del derma acellulare la cui principale indicazione era la copertura delle perdite di sostanza cutanee. Nel 2001 l'utilizzo delle ADM è stato

traslato al campo della chirurgia mammaria trovando impiego nella correzione dei difetti connessi alla superficializzazione delle protesi come il rippling. La matrice fungeva da interfaccia tra l'impianto e il sovrastante parenchima^{xiii}.

Il primo ricorso alle ADM nel campo della ricostruzione mammaria si deve a Breuing e Warren, grazie ai quali la ricostruzione mammaria totalmente sotto-muscolare è stata sostituita dalla ricostruzione DUAL PLANE associata alla copertura del polo infero-laterale della protesi con la membrana biologica.^{xiv, xv} La tecnica DUAL PLANE riduceva il tasso di incidenza dell'Animation Deformity grazie alla parziale interruzione delle inserzioni del muscolo grande pettorale e, allo stesso tempo, la protesi mammaria non era a diretto contatto con il lembo di mastectomia grazie alla presenza dell'ADM.

L'utilizzo di ADM è divenuto sempre più diffuso, ad oggi ne esistono di vario genere: di derivazione porcina, equina e anche sintetica con l'impiego di titanio e polipropilene. Un'ulteriore variante è costituita dalle Human Acellular Dermal Matrix (HADM), tuttavia quest'ultima non è commercializzata in Europa in quanto le norme vigenti in materia ne vietano la distribuzione.

Dopo la diffusione delle ADM venne introdotta una nuova tecnica che prevedeva il cambio del piano dell'alloggiamento della protesi da retro-pettorale in pre-pettorale con l'utilizzo di ADM che rivestissero le protesi mammarie, da allora

si è diffuso l'approccio ricostruttivo pre-pettorale DTI con ADM come prima istanza. La protesi mammaria veniva completamente avvolta dall'ADM e di seguito fissata al muscolo grande pettorale. ^{xvi xvii xviii}

3. INTRODUZIONE ALLO STUDIO

Al giorno d'oggi, quando è possibile porre l'indicazione alla ricostruzione mammaria, questa deve essere assolutamente perseguita, che sia di tipo autologo o eterologo. Restituire al corpo la propria identità è una tappa imprescindibile della guarigione dal tumore al seno. A maggior ragione questa tecnica deve essere effettuata in modalità one stage, quando possibile, perché permette di ridurre al minimo il disagio recato dall'intervento demolitivo.^{xix}

Negli anni la ricostruzione DTI ha progressivamente abbandonato la strategia Dual Plane a favore della pre-pettorale con ADM. L'obiettivo di questo lavoro è quello di descrivere attraverso uno studio multicentrico retrospettivo non randomizzato come questa tendenza è stata accolta da diversi centri italiani, nei quali la ricostruzione prepettorale con ADM risulta essere la scelta di prima istanza.

4. STUDIO RETROSPETTIVO MULTICENTRICO

4.2. MATERIALE E METODI

Tra gennaio 2010 e giugno 2018 è stato condotto uno studio retrospettivo multicentrico. Sono stati coinvolti sette centri italiani: Policlinico Umberto I, University Hospital, Roma; IFO – “ Regina Elena “ National Cancer Institute, Roma; S. Chiara University Hospital, Pisa; University Hospital, Ospedali Riuniti, Ancona; Mater Domini University Hospital”. Catanzaro; Ulss 9, General Hospital, Treviso; University of Insubria Circolo Hospital – Fondazione Macchi, Varese.

Lo studio è stato condotto in accordo alla dichiarazione di Helsinki del 1964 (rivisitata nel 2008).

Sono stati arruolati complessivamente 716 pazienti.

Gli individui arruolati sono stati suddivisi in due gruppi omogenei: “GRUPPO 1” in cui la ricostruzione è stata eseguita con approccio pre-pettorale e ADM e “GRUPPO 2” in cui la ricostruzione è stata operata seguendo un approccio retro-pettorale unitamente alla copertura del polo infero-laterale con uno “*sling*” di ADM (DUAL PLANE).

Nel GRUPPO 1 sono stati inclusi 207 casi, mentre il GRUPPO 2 ne comprendeva 509.

74 pazienti sono stati sottoposti a procedure bilaterali: 35 appartenenti al GRUPPO 1 e 39 al GRUPPO 2.

Ad ogni paziente è stato somministrato un consenso informato prima di essere sottoposto alla procedura.

Durante la prima visita sono stati raccolti i parametri antropometrici e anagrafici del paziente e le informazioni utili ai fini dell'intervento chirurgico: età al momento dell'operazione chirurgica, BMI, abitudini voluttuarie, pregresso trattamento radioterapico, chemioterapia neoadiuvante e lateralità della patologia. Inoltre, durante il primo consulto sono state effettuate delle fotografie preoperatorie utili per il confronto con i risultati postoperatori.

Tra i criteri di inclusione dello studio sono stati considerati: mammelle di dimensioni medio-piccole e grado di ptosi pari a primo e secondo grado rispetto alla classificazione di Ragnault ^{xx}.

I criteri di esclusione dallo studio sono stati i seguenti: BMI > 30, età >65 anni, diabete non controllato, disordini immunologici, cardiomiopatia congestizia, patologie cardiocircolatorie e fumatori attivi. Sono stati considerati ex fumatori solo coloro che avessero interrotto da almeno 2 anni precedenti l'intervento chirurgico.

È stato escluso dallo studio il campione di pazienti sottoposti a ricostruzione mammaria pre-pettorale con protesi poliuretaniche per motivi di fattibilità statistica dello studio.

L'età media registrata è stata di 56,07 anni con un range variabile tra 23 e 65 anni.

Sono state valutate nell'ambito di ogni singolo paziente le complicanze postoperatorie quali insorgenza di sieroma, ematoma, infezioni del sito chirurgico, fallimento della ricostruzione che ha comportato quindi l'espianto, la presenza di "animation deformity" e l'insorgenza della capsulare valutata secondo la classificazione di Baker.

La valutazione dell'outcome estetico è stata ad appannaggio di due chirurghi plastici non facenti parte delle equipe chirurgiche, questi hanno valutato il risultato estetico attraverso delle fotografie preoperatorie e postoperatorie, eseguite almeno 6 mesi dopo le eventuali procedure di simmetrizzazione controlaterale. Tramite una scala (VAS: visual analogic scale) sono stati valutati i singoli risultati e sono stati attribuiti dei valori da 1 a 10, laddove con 1 si intendeva un forte disaccordo con la qualità del risultato mentre con 10 la totale conformità al risultato ottenuto.

4.3. TECNICA CHIRURGICA

Ogni procedura è stata condotta in anestesia generale, è stato eseguito un planning preoperatorio che prevedeva l'esecuzione di disegni che evidenziassero le linee: mediana, linee parasternali, solco infra-mammario e l'accesso della mastectomia. Le incisioni utilizzate sono state: al solco, emi-peri areolare e radiale. Dopo il tempo demolitivo è stata eseguita la ricostruzione

Gruppo 1.

Dopo l'allestimento della tasca mammaria a livello prepettorale è stato posizionato l'impianto che dapprima è stato avvolto con una matrice dermica acellulare. Le ADM impiegate sono state distinte in derivate dal pericardio porcino (Strattice™, Permacol™, Braxon®) e derivate dal pericardio bovino (Veritas®, Exaflex); alcune di queste, date le caratteristiche tecniche, sono state idratate prima dell'uso.

Il complesso ADM-protesi è stato perciò introdotto nella tasca mammaria e fissato alla fascia del muscolo grande pettorale. In ultimo sono stati posizionati un drenaggio a livello della tasca mammaria e un secondo drenaggio a livello della tasca ascellare nel caso in cui fosse stata eseguita la dissezione dei linfonodi ascellari.

Gruppo 2.

L'allestimento della tasca mammaria è stato condotto a livello retro-pettorale, il muscolo G. Pettorale è stato sollevato dal piano della parete toracica e parzialmente disinserito dalle inserzioni a livello del solco mammario. Nel contesto della tasca protesica è stato posizionato l'impianto che quindi è stato rivestito al suo polo infero-laterale mediante una ADM. Le ADM impiegate per questo scopo erano di derivazione del derma di bovino fetale (SurgiMend®) o derivata dalla seta (SERI®), in questo modo è stato possibile risparmiare il muscolo serrato anteriore.

I drenaggi utilizzati sono stati 1 per la tasca muscolare, 1 a livello sottocutaneo e un eventuale terzo nel caso di linfadenectomia ascellare.

4.4. TRATTAMENTO POSTOPERATORIO

A tutti i pazienti è stata somministrata la doppia terapia antibiotica mediante amoxicillina-clavulanico 2,2 g fl, 1 fl ogni 12 ore fino alla dimissione, gentamicina 80 mg fl, 1 fl ogni 8 ore per un totale di 9 somministrazioni. Alla dimissione la terapia antibiotica endovenosa è stata sostituita da quella per os che è stata prolungata sino alla rimozione dei drenaggi. I drenaggi sono stati rimossi nel momento in cui la raccolta complessiva dei fluidi fosse stata inferiore a 30 cc giornalieri per due giorni consecutivi. Inoltre, è stata somministrata la profilassi del tromboembolismo con eparina sodica e calze elastiche a compressione graduata in funzione del Caprini score modificato. È stato altresì raccomandato l'utilizzo del reggiseno postoperatorio per i successivi 30 giorni postoperatori.

4.5. ANALISI STATISTICA

L'analisi statistica dei risultati ottenuti dallo studio in oggetto è stata effettuata utilizzando il software R 3.3.2 (Lucent technologies, USA).

È stato eseguito il *t*-test per le variabili continue dei due gruppi, mentre i test esatti di Fisher per le categorie variabili. Il *p*-value è stato considerato statisticamente significativo per un valore inferiore a 0,05.

4.6. RISULTATI

Complessivamente sono stati oggetto dello studio 716 casi che sono stati sottoposti a mastectomia e che di seguito sono stati sottoposti a ricostruzione immediata (Direct to implant)

207 (26,91%) hanno usufruito di una ricostruzione mammaria pre-pettorale e ADM, la restante parte del campione: 509 (71,09%) ha beneficiato di una ricostruzione dual plane e *sling* di ADM per la copertura del polo infero-laterale della protesi mammaria.

74 pazienti, di cui 35 appartenenti al GRUPPO 1 e 39 afferenti al GRUPPO2, sono state sottoposte a mastectomia bilaterale, parte a fine terapeutico e in parte a fine profilattico. La compagine maggiore, 568 pazienti, ha subito invece una procedura unilaterale.

La media del follow-up è stata di 16,5 mesi per il GRUPPO 1 e di 27,8 mesi GRUPPO 2, con limite inferiore del range di 12 mesi.

L'età media delle pazienti è stata di 56,07 anni (intervallo compreso tra 23-79 anni). Le caratteristiche cliniche-demografiche delle pazienti sono state sommariamente elencate nella tabella 1.

Caratteristiche	Pre-pec	Dual-Plane	TOTALE	P VALUE
No. di mammelle	207 (28,9%)	509 (71,1%)	716	
No. di pazienti	172 (26,8%)	470 (73,2%)	642	
Lateralità				0,001
Unilaterali	137 (79,7%)	431 (91,7%)	568	
Bilaterali	35 (20,3%)	39 (8,3%)	74	
Mastectomia				0,0563
Nipple-sparing	147 (71,0%)	322 (63,3%)	469	
Skin-sparing	60 (29,0%)	187 (36,7%)	247	
Chemioterapia				0,2957
Neoadiuvante	20 (11,6%)	48 (10,2%)	68	
Adiuvante	41 (23,8%)	98 (20,9%)	139	
Radioterapia				0,006
Neoadiuvante	0 (0%)	0 (0%)	0	
Adiuvante	9 (5,2%)	70 (14,9%)	79	

Tabella 1: caratteristiche cliniche

È stata valutata l'incidenza delle complicanze nell'ambito di ogni singolo gruppo, specificatamente è stata considerata l'insorgenza di: sieroma, ematoma,

infezioni del sito chirurgico, fallimento della ricostruzione, “animation deformity” e la contrattura capsulare.

Complessivamente l'incidenza delle complicanze per ogni singolo gruppo è stata del 20,77% nel GRUPPO1 e del 32,02%. Il *p*-value ottenuto è stato di 0,0026, pertanto la differenza tra i due gruppi è stata ritenuta statisticamente significativa. Le complicanze maggiormente riscontrate sono state: “animation deformity”, sieroma ed ematoma.

Nel GRUPPO 1 la ricerca delle complicanze ha portato ai seguenti risultati: 0% “animation deformity”, sieroma 4,34%, ematoma 1,45%, infezione del sito chirurgico 1,93%, deiscenza della ferita chirurgica 1,93%, fallimento ricostruzione 2,42% e contrattura capsulare 8,7%.

Nel GRUPPO 2 è stata osservata una frequenza delle singole complicanze pari a: 68,76% “animation deformity”, sieroma 11,2%, ematoma 4,71%, infezione del sito chirurgico 3,93%, deiscenza della ferita chirurgica 2,55%, fallimento ricostruzione 3,93% e contrattura capsulare 13,87%. La frequenza delle complicanze è stata sommariamente schematizzata nella tabella 2.

L'analisi statistica per ogni singolo parametro è sommariamente schematizzata nella tabella 2.

COMPLICANZE	PRE-PEC	DUAL-PLANE	P VALUE
SIEROMA	9 (4,34%)	57 (11,20%)	0,004
EMATOMA	3 (1,45%)	24 (4,71%)	0,045
INFEZIONE DEL SITO CHIRURGICO	4 (1,93%)	20 (3,93%)	0,2518
DEISCENZA DELLA FERITA	4 (1,93%)	13 (2,55%)	0,7893
ANIMATION DEFORMITY	0	350 (68,76%)	0,00001
CONTRATTURA CAPSULARE	18 (8,70%)	29 (13,87%)	0,1818
RIMOZIONE DELLA PROTESI	5 (2,42%)	20 (3,93%)	0,3766
COMPLICANZE TOTALI	43 (20,77%)	163 (32,02%)	0,0026
<u>TOT INTERVENTI CHIRURGICI</u>	207	509	

Tabella 2. Confronto tra tassi di complicanze post-operatorie nel gruppo prepettorale e nel gruppo dual-plane.

L'analisi dei risultati riguardanti la valutazione dell'outcome estetico ha riportato i seguenti valori: prepettorale bilaterale = 8,3; prepettorale monolaterale = 7,2 ; dual-plane bilaterale = 6,8; dual-plane monolaterale = 5,3.

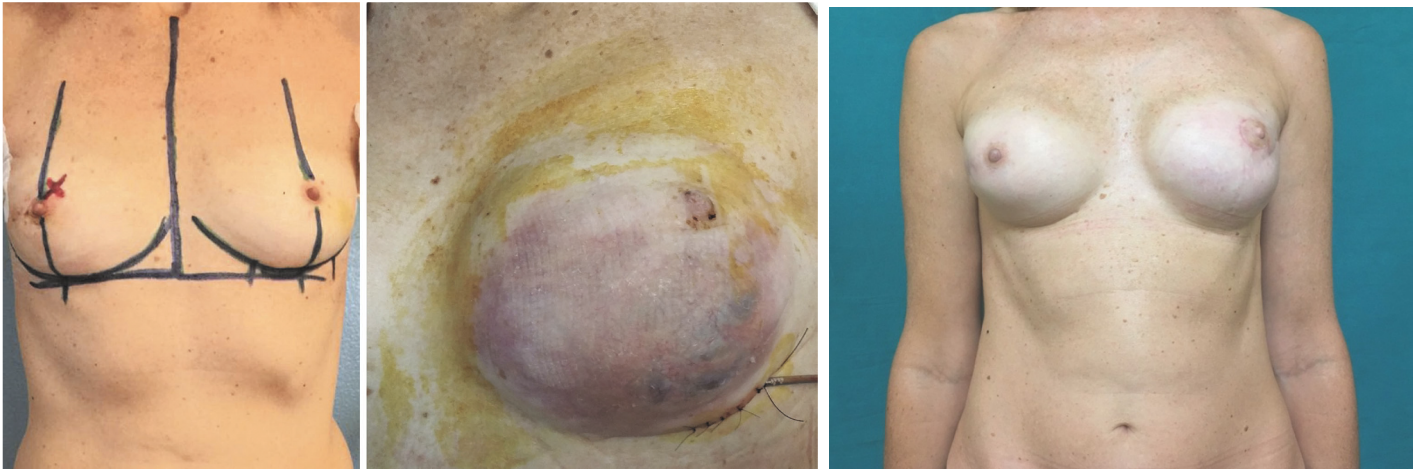
I drenaggi sono stati rimossi in media dopo 7,02 giorni postoperatori nel GRUPPO 1 mentre dopo 7,09 giorni postoperatori dopo nel GRUPPO 2. Non è stata rilevata una differenza statisticamente significativa rispetto all'outcome estetico e alla rimozione dei drenaggi fra i due campioni.

5. CASI CLINICI



Caso clinico 1. Sinistra: Foto preoperatoria di una donna in attesa di mastectomia destra. Tre mesi prima la paziente era stata sottoposta a mastectomia sinistra e ricostruzione con espansore.

Destra: foto postoperatoria della stessa paziente dopo mastectomia NS destra e ricostruzione DTI dual plane con ADM. Nello stesso tempo operatorio la paziente ha subito sostituzione dell'espansore sinistro con protesi definitiva, ricostruzione del capezzolo con lembi locali e lipofilling.



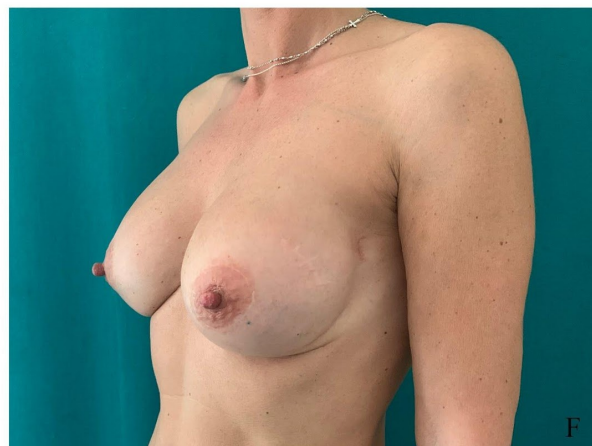
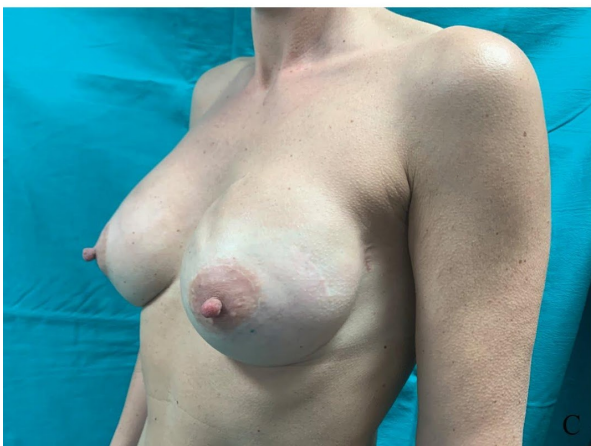
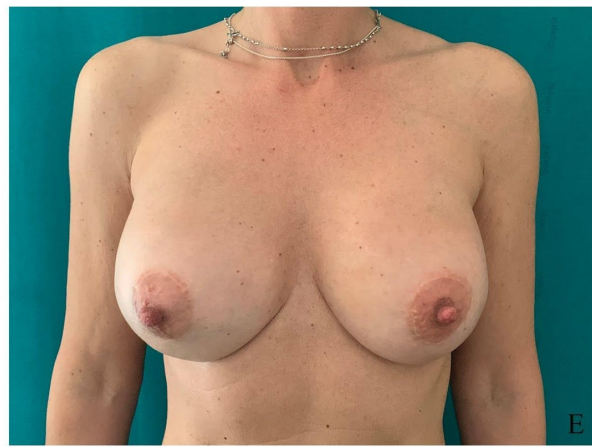
Caso clinico 2. Sinistra: Marking preoperatorio per mastectomia bilaterale e biopsia del linfonododo sentinella.

Centro: la paziente viene sottoposta a ricostruzione bilaterale immediata dual plane con ADM a coprire il polo inferolaterale. Sono visibili eritema e sofferenza cutanea dei quadranti inferiori della mammella sinistra che andranno incontro a necrosi cutanea con rimozione della protesi e posizionamento di espansore.

Destra: foto postoperatoria dopo sostituzione dell'espansore con la protesi definitiva e lipofilling.



*Caso clinico 3. Sinistra: Foto preoperatoria di una donna in attesa di mastectomia destra.
Destra: foto postoperatoria della stessa paziente, un anno dopo la mastectomia nipple sparing e ricostruzione immediata prepettorale con ADM e protesi anatomica.*



Caso clinico 4. A-B-C: Foto postoperatorie a 12 mesi di follow-up che evidenziano comparsa di wrinking di grado moderato principalmente a carico del QSI di sinistra. Vista di tre quarti destra, frontale, tre quarti sinistra. D-E-F: Foto postoperatorie dopo singola sessione di lipofilling con iniezione di 80cc tessuto adiposo macro-fat

per lato a 15 mesi di follow-up globale e 3 mesi dal lipofilling. Vista di tre quarti destra, frontale, tre quarti sinistra.

6. DISCUSSIONE

Il progresso della ricostruzione mammaria ha subito una crescita verticale negli ultimi decenni, è stato possibile fare una transizione tra un'epoca in cui le donne affette da carcinoma della mammella restavano mutilate a vita ad una, quella attuale, in cui la salienza mammaria è immediatamente ripristinata.

Cronin e Gerow sono stati i padri pionieri della protesizzazione mammaria^v, è grazie ai loro primi tentativi che si sono potute aprire le strade all'era ricostruttiva odierna. Certamente le prime ricostruzioni presentavano grossi limiti correlati all'alto tasso di complicanze dovuti alla scarsa copertura dell'impianto.

L'elevato tasso di complicanze correlate alla ricostruzione protesica ha fatto sì che questa strategia venisse progressivamente accantonata a favore della ricostruzione autologa. In seguito, un nuovo approccio alla ricostruzione protesica è stato effettuato, così da allora la ricostruzione mammaria retro-pettorale in due tempi ha ottenuto sempre più consensi. Il primo promotore fu Radovan negli anni 80^{vii}. La strategia ricostruttiva in due tempi ha dominato il panorama ricostruttivo per decenni. Dopo il tempo demolitivo il muscolo grande pettorale veniva sollevato dal piano costale per creare una tasca che alloggiasse un espansore tissutale, la tasca veniva quindi completata al polo infero-laterale con il muscolo serrato

anteriore. In questo modo si creava un'interfaccia tra la protesi e il lembo di mastectomia, atta a ridurre il rischio di esposizione, superficializzazione della protesi e di contrattura capsulare. Inoltre, l'espansione progressiva, a posteriori rispetto all'intervento demolitivo, consentiva di autonomizzare la vascolarizzazione residua dei lembi di mastectomia e quindi minimizzandone i rischi di sofferenza vascolare ^{vii}. Dopo il raggiungimento del volume ideale l'espansore veniva quindi sostituito, in un secondo tempo chirurgico, da un impianto mammario definitivo.

L'importante intuizione di collocare un espansore sotto la muscolo grande pettorale ha consentito di affrontare in modo efficace le complicanze dell'epoca di Cronin e Gerow; tuttavia, anche questa strategia presentava alcune problematiche degne di nota, ossia l'aspetto innaturale della mammella nelle procedure monolaterali, l'*animation deformity*, il dolore cronico correlato all'allestimento della tasca muscolare, la maggiore incidenza di complicanze come ematomi e sieromi e ultimo luogo, ma non meno importante, l'attesa da parte delle pazienti per ottenere nuovamente un seno che donasse loro nuovamente l'aspetto precedente l'inizio della storia clinica. L'annoso problema dei tempi di attesa è rimasto irrisolto sino alla rivoluzione delle mastectomie con risparmio di cute e del complesso areola capezzolo: la *nipple sparing mastectomy* e la *skin sparing*

mastectomy. Con queste tecniche i lembi di mastectomia potevano alloggiare da subito degli impianti mammari definitivi e grazie a questo è stata coniata la strategia "direct-to-implant", ovvero la ricostruzione con protesizzazione mammaria immediata rispetto al tempo della mastectomia, annullando difatti l'intervallo di tempo richiesto dalla strategia in due tempi. ^{xxi}

La scomparsa dei tempi di attesa per la ricostruzione ha avuto un'importante serie di conseguenze, fra tutte il miglioramento socio-psico-sessuale delle pazienti, l'incremento della qualità vita e anche l'abbattimento dei costi per la sanità pubblica.

Il primo approccio alla ricostruzione DTI è stato operato nel 2000, con la tecnica DUAL PLANE. Il muscolo grande pettorale che in parte copriva la superficie della protesi, mentre la rimanente (polo infero-laterale) protesi veniva coperto con una matrice dermica acellulare. Rispetto alla ricostruzione in due tempi possedeva diversi vantaggi: la parziale riduzione dell'animation deformity, il risparmio del muscolo serrato anteriore e l'immediatezza del risultato fra tutti.

Uno studio multicentrico riporta nessuna differenza statisticamente significativa nei tassi di complicanze postoperatorie tra le tecniche DTI e le tradizionali espansore/protesi per la ricostruzione immediata dopo mastectomia; lo stesso studio non riporta alcuna differenza fra i due gruppi per quanto concerne il

patient-reported outcome (soddisfazione delle pazienti, benessere fisico, psicosociale e sessuale.)^{xxii}

I risultati conseguiti con la tecnica DUAL PLANE non erano completamente soddisfacenti, la necessità di migliorare ulteriormente l'outcome estetico associata alla riduzione della comorbidità del sito ricostruito era mandatoria. Infatti, con la tale tecnica si riscontravano compromissione funzionale dell'arto superiore, in particolare la riduzione dell'adduzione, antiversione la rotazione interna, il dolore cronico severo con necessità di assunzione prolungata di analgesici, il rischio elevato di dislocazione della protesi per la prolungata *animation deformity*^{xxiii, xxiv}.

Quest'ultima si presenta in conseguenza dell'adesione intima tra il lembo di mastectomia e il muscolo grande pettorale. Durante la contrazione la protesi si muove di concerto al muscolo provocando un aspetto innaturale e generando asimmetria.

Uno studio ha esaminato l'impatto dell'asimmetria mammaria sulla qualità della vita delle pazienti. Dai risultati è scaturito che le pazienti con asimmetria pronunciata sono maggiormente esposte al rischio di scarso funzionamento psicosociale e di sviluppo di episodi depressivi^{xxv}. Il fenomeno dell'*animation deformity* causa una considerevole riduzione del risultato estetico della

ricostruzione mammaria ed è una delle indicazioni più frequenti a interventi chirurgici secondari di revisione^{xxvi}.

Le strategie attuali che consentono di attenuare l'animation deformity prevedono l'uso di iniezione di tossina botulinica, neurectomia selettiva, lipofilling, rilascio/divisione del muscolo pettorale, capsulotomia, capsulectomia, cambio di dimensioni della protesi. Tuttavia, questi trattamenti generalmente offrono solo una soluzione temporanea o incompleta^{xxvii, xxviii}.

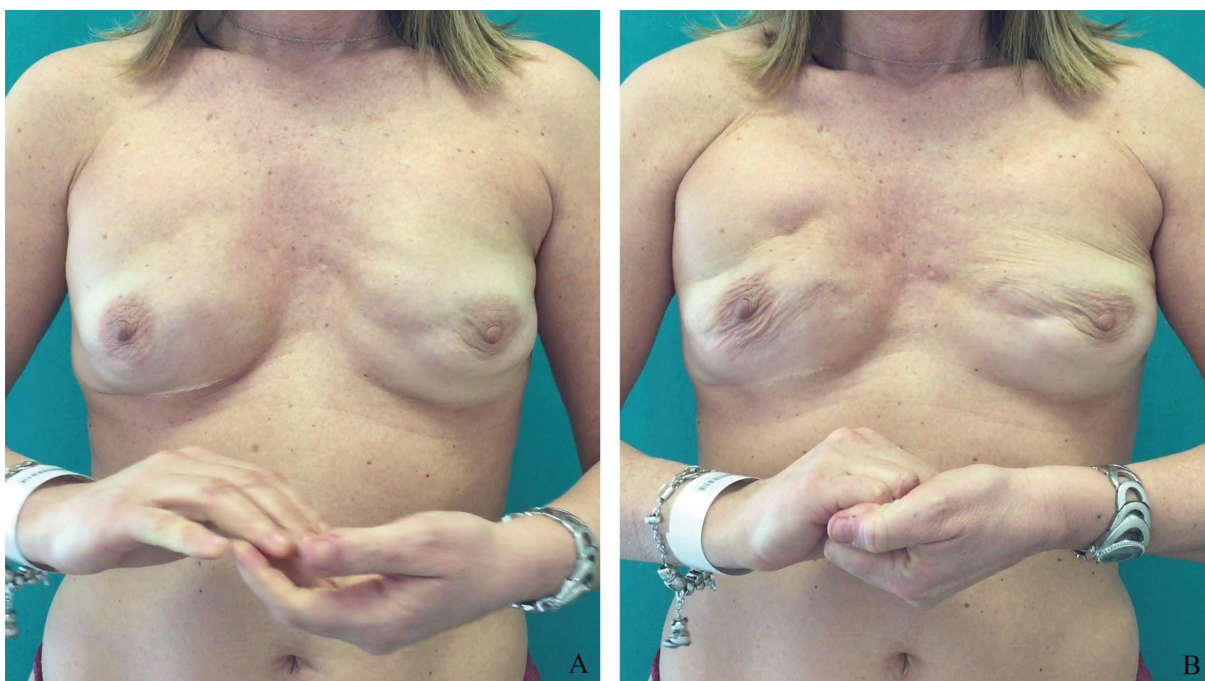


Figura 2. NSM bilaterale e ricostruzione con protesi sottomuscolare. A: Fase statica. B: La contrazione del muscolo pettorale provoca risalita della protesi e distorsione del profilo mammario.

Sulla scorta delle necessità scaturenti dai limiti della tecnica DUAL PLANE, è stato fatto un ulteriore salto avanti nell'evoluzione delle tecniche ricostruttive.

L'utilizzo delle matrici dermiche acellulari nella ricostruzione mammaria era stato ormai sdoganato; tuttavia, il loro potenziale con la ricostruzione DUAL-PLANE non ne esprimeva a pieno le potenzialità. Pertanto, è stata approcciata la ricostruzione mammaria in sede pre-pettorale con l'ausilio di ADM che rivestissero totalmente la protesi. Questo espediente ha drasticamente ridotto le complicanze correlate alla DUAL-PLANE: incidenza di animation deformity, dolore cronico, ematoma, ridotto i tempi operatori.

La ricostruzione mammaria prepettorale con protesi al silicone avvolta da ADM porcina è stata descritta per la prima volta nel 2014^{xxix}; nella serie descritta sono stati riportati dei buoni risultati estetici, la percentuale di fallimento della ricostruzione era del 12%.

Uno studio multicentrico che aveva come oggetto l'ADM di derivazione porcina Strattice® (LifeCell® Corporation, Bridgewater, NJ, USA), impiegata nella ricostruzione prepettorale, con una casistica di 22 pazienti sottoposte ad un follow up medio di 6 mesi, non ha dimostrato la presenza di complicanze maggiori come il fallimento della ricostruzione. ^{xxx}

Nello studio multicentrico che ha sfruttato l'ADM pre-sagomata Braxon® (DECOMed, Marcon VE, Italy), coinvolgente 100 pazienti con un follow up medio di 17,9 mesi, le complicanze descritte sono state: : perdita dell'impianto (2%), deiscenza chirurgica (1%), sieroma (5%) ed ematoma (2%)^{xxxi}. In un lavoro analogo, ma che ha sfruttato un mesh di derivazione sintetica di propilene titanizzato: (TiLoop® Bra Pocket, Sunmedical, Segrate MI, Italy) i risultati riportati ricalcavano le serie sopramenzionate.^{xii}

Nella realtà italiana si è potuto constatare la tendenza all'adozione della tecnica chirurgica ricostruttiva prepettorale a scapito della DUAL PLANE, seguendo le evidenze della letteratura mondiale in materia. La tecnica DTI DUAL PLANE, per quanto abbia sancito un punto di svolta nella ricostruzione mammaria, rappresentando difatti il punto di transizione della strategia in due tempi a quella in un tempo unico, manifesta dei grandi limiti che ad oggi non possono essere accettabili. Come si evince dai risultati del lavoro in oggetto, la tecnica di ricostruzione ibrida: ricostruzione protesica con copertura retro-pettorale e ADM, ha manifestato un'altra frequenza di complicanze a fronte del tasso minore riscontrato nella serie di pazienti trattate con la tecnica di ricostruzione protesica pre-pettorale e ADM.

Le motivazioni degli svantaggi della tecnica ibrida rispetto alla pre-pettorale sono probabilmente da ricondurre al problema che si instaura dal momento in cui il muscolo grande pettorale, sollevato per allestire la tasca, si contrae e di conseguenza riduce il contatto dell'ADM ai tessuti vicini. L'ADM, comportandosi come un innesto, in questa circostanza manifesta dei problemi di integrazione.

Come dimostrato dai dati in letteratura, la ricostruzione pre-pettorale ha acquisito un largo consenso, tale dato è stato evidenziato nei vari centri italiani che hanno adottato come scelta di prima istanza questa tecnica per gli evidenti vantaggi.

I dati dell'approccio pre-pettorale sono incoraggianti, sebbene gli studi comparativi con la DUAL PLANE siano limitati ^{vii, xxxii, xxxiii, xxxiv}. Inoltre, sono sorte delle perplessità in rapporto al costo-beneficio a causa dei prezzi elevati dei dispositivi protesici.

7. CONCLUSIONI

In conclusione, è possibile affermare che la ricostruzione mammaria mediante l'approccio retro-muscolare Direct-To-Implant (DTI) con l'utilizzo di una matrice dermica acellulare (ADM) per coprire il polo infero-laterale della protesi presenta gli stessi svantaggi delle tecniche di ricostruzione retro-pettorale e pre-pettorale, di conseguenza la ricostruzione prepettorale ADM dovrebbe essere proposta come prima scelta quando è un'opzione percorribile.

Il trattamento in due tempi che prevedano l'impiego di espansori tessutali sub-pettorali, sono invece la scelta primaria nei casi in cui non sia possibile conservare una quantità adeguata atta alla copertura di un impianto definitivo che altrimenti porrebbe ad alto rischio di necrosi i lembi di mastectomia. L'approccio in due fasi minimizza la tensione sui lembi della mastectomia, garantendo al contempo una copertura sicura grazie ai muscoli ben vascolarizzati che proteggono l'impianto sottostante anche nel caso di eventuale necrosi dei sovrastanti lembi di mastectomia stessi.

La mastectomia nipple-sparing con ricostruzione direct-to-implant rappresenta una procedura sicura che offre risultati estetici soddisfacenti. L'adozione di tecniche ricostruttive muscle-sparing, che prevedono la ricostruzione pre-pettorale DTI con l'utilizzo di ADM e protesi, scongiura problemi come il

fenomeno dell'animation deformity e altre complicazioni correlate al posizionamento sotto-muscolare della protesi mammaria

Attraverso l'approccio pre-pettorale, i risultati clinici e funzionali raggiunti sono superiori.

I nostri casi dimostrano la durabilità delle ricostruzioni, con un'elevata qualità e tassi estremamente bassi di contrattura capsulare e totale assenza di animation deformity.

A fronte dei risultati ottenuti, in accordo alle evidenze della letteratura, riteniamo che la copertura della protesi con ADM tramite un approccio retro-pettorale debba essere considerata solo in casi di interventi in due tempi particolarmente complessi, in cui la mancanza di tessuti molli disponibili non consenta una copertura completa della protesi utilizzando solo i muscoli toracici del paziente. Il rispetto rigoroso dei criteri di selezione è fondamentale per ottenere risultati ottimali.

8. BIBLIOGRAFIA

-
- ⁱ AIOM. Linee guida Neoplasia della Mammella. Edizione 2019. Disponibile online: https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2019/10/2019_LG_AIOM_Mammella.pdf [Accessibilità verificata Novembre 09, 2019].
- ⁱⁱ Kummerow KL, Du L, Penson DF, Shyr Y, Hooks MA. Nationwide trends in mastectomy for early-stage breast cancer. *JAMA Surg.* 2015 Jan;150(1):9-16.
- ⁱⁱⁱ Toth BA, Lappert P. Modified skin incisions for mastectomy: the need for plastic surgical input in preoperative planning. *Plast Reconstr Surg.* 1991;87(6):1048-1053.. Bishop CC, Singh S, Nash AG. Mastectomy and breast reconstruction preserving the nipple. *Ann R Coll Surg Engl.* 1990;72(2):87-89.
- ^{iv} Breuing KH, Warren SM. Immediate bilateral breast reconstruction with implants and inferolateral AlloDerm slings. *Ann Plast Surg.* 2005;55(3):232-239.
7. Jones G, Antony AK. Single stage, direct to implant pre-pectoral breast reconstruction. *Gland Surg.* 2019;8(1):53-60.
- ^v Cronin T.D., e Gerow F.J. 1963. «Augmentation mammoplasty: a new "natural feel" prosthesis.» In Transactions of the Third International Congress of Plastic and Reconstructive Surgery, 41. Amsterdam: Excerpta Medica.
- ^{vi} Snyderman RK, Guthrie RH. Reconstruction of the female breast following radical mastectomy. *Plast Reconstr Surg* 1971;47(6):565-7.
- ^{vii} Uroskie T.W., e Colen L.B. 2004. «History of Breast Reconstruction.» *Seminars in Plastic Surgery* 18 (2): 65-69
- ^{viii} Nahai F, Bostwick J (1982) Aesthetic aspects of breast reconstruction. *Aesthet Plast Surg* 6(2):61–67
- ^{ix} Jones G, Antony AK. Single stage, direct to implant pre-pectoral breast reconstruction. *Gland Surg.* 2019;8(1):53-60.
- ^x . Reitsamer R, Peintinger F. Prepectoral implant placement and complete coverage with porcine acellular dermal matrix: a new technique for direct-to-implant breast reconstruction after nipple-sparing mastectomy. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2015;68(2):162-167.
- ^{xi} Sbitany H, Piper M, Lentz R. Prepectoral Breast Reconstruction: A Safe Alternative to Submuscular Prosthetic Reconstruction following Nipple-Sparing Mastectomy. *Plast Reconstr Surg.* 2017;140(3):432-443.
- ^{xii} Casella D, Di Taranto G, Marcasciano M, et al. Evaluation of Prepectoral Implant Placement and Complete Coverage with TiLoop Bra Mesh for Breast Reconstruction: A Prospective Study on Long-Term and Patient-Reported BREAST-Q Outcomes. *Plast Reconstr Surg.* 2019;143(1):1e-9e.

-
- ^{xiii} Gruber RP, Kahn RA, Lash H, Maser MR, Apfelberg DB, Laub DR. Breast reconstruction following mastectomy: A comparison of submuscular and subcutaneous techniques. *Plast Reconstr Surg* 1981;67:312–317
- ^{xiv} Breuing KH, Warren SM. Immediate bilateral breast reconstruction with implants and inferolateral AlloDerm slings. *Ann Plast Surg*. 2005;55(3):232-239.
- ^{xv} Dieterich M, Dieterich H, Timme S, Reimer T, Gerber B, Stubert J. Using a titanium-coated polypropylene mesh (TiLOOP® Bra) for implant-based breast reconstruction: case report and histological analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2012;286(1):273-6.
- ^{xvi} Hartzell TL, Taghinia AH, Chang J, Lin SJ, Slavin SA. The use of human acellular dermal matrix for the correction of secondary deformities after breast augmentation: results and costs. *Plast Reconstr Surg*. 2010;126(5):1711-1720.
- ^{xvii} Tessler O, Reish RG, Maman DY, Smith BL, Austen WG. Beyond biologics: absorbable mesh as a low-cost, low-complication sling for implant-based breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg*. 2014;133(2):90e-99e.
- ^{xviii} Forsberg CG, Kelly DA, Wood BC, et al. Aesthetic outcomes of acellular dermal matrix in tissue expander/implant-based breast reconstruction. *Ann Plast Surg*. 2014;72(6):S116-120.
- ^{xix} Nahabedian MY. Innovations and advancements with prosthetic breast reconstruction. *Breast J* 2018;00:1–6.
- ^{xx} Regnault P (1976) Breast ptosis. Definition and treatment. *ClinPlast Surg* 3(2):193–203
- ^{xxi} Zhong T, Hu J, Bagher S, et al. A comparison of psychological response, body image, sexuality, and quality of life between immediate and delayed autologous tissue breast reconstruction: A prospective long-term outcome study. *Plast Reconstr Surg* 2016;138:772–780.
- ^{xxii} Srinivasa DR, Garvey PB, Qi J et al. Direct-to-Implant versus Two-Stage Tissue Expander/Implant Reconstruction: 2-Year Risks and Patient-Reported Outcomes from a Prospective, Multicenter Study. *Plast Reconstr Surg* 2017;140(5):869-877
- ^{xxiii} de Haan A, Toor A, Hage JJ, Veeger HE, Woerdeman LA. Function of the pectoralis major muscle after combined skin-sparing mastectomy and immediate reconstruction by subpectoral implantation of a prosthesis. *Ann Plast Surg* 2007;59(6):605-10.
- ^{xxiv} Wallace MS, Wallace AM, Lee J, Dobke MK. Pain after breast surgery: a survey of 282 women. *Pain* 1996;66(2-3):195-205
- ^{xxv} Kim MK, Kim T, Moon HG, et al. Effect of cosmetic outcome on quality of life after breast cancer surgery. *Eur J Surg Oncol*. 2015;41(3):426-432.

^{xxvi} Becker H, Fregosi N. The Impact of Animation Deformity on Quality of Life in Post-Mastectomy Reconstruction Patients. *Aesthet Surg J* 2017;37(5):531-536

^{xxvii} Richards A, Ritz M, Donahoe S, Southwick G. Botox for contraction of pectoral muscles. *Plast Reconstr Surg* 2001;108(1):270-1.

^{xxviii} Baxter RA. Update on the split-muscle technique for breast augmentation: prevention and correction of animation distortion and double-bubble deformity. *Aesthetic Plast Surg* 2011;35(3):426-9.

^{xxix} Berna G, Cawthorn SJ, Papaccio G, Balestrieri N. Evaluation of a novel breast reconstruction technique using the Braxon® acellular dermal matrix: a new muscle-sparing breast reconstruction. *ANZ J Surg*. 2017 Jun;87(6):493-498

^{xxx} . Reitsamer R, Peintinger F. Prepectoral implant placement and complete coverage with porcine acellular dermal matrix: a new technique for direct-to-implant breast reconstruction after nipple-sparing mastectomy. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2015;68(2):162-167.

^{xxxi} Vidya R, Masià J, Cawthorn S et al. Evaluation of the effectiveness of the prepectoral breast reconstruction with Braxon dermal matrix: First multicenter European report on 100 cases. *Breast J* 2017;23(6):670-676.

^{xxxii} Cattelani L, Polotto S, Arcuri MF, Pedrazzi G, Linguadoca C, Bonati E. One-Step Prepectoral Breast Reconstruction With Dermal Matrix-Covered Implant Compared to Submuscular Implantation: Functional and Cost Evaluation. *Clin Breast Cancer*. 2018;18(4):e703-e711.ù

^{xxxiii} Bernini M, Calabrese C, Cecconi L, et al. Subcutaneous Direct-to-Implant Breast Reconstruction: Surgical, Functional, and Aesthetic Results after Long-Term Follow-Up. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2015;3(12):e574.

^{xxxiv} Antony AK, Poirier J, Madigrano A, Kopkash KA, Robinson EC. Evolution of the Surgical Technique for “Breast in a Day” Direct-to-Implant Breast Reconstruction: Transitioning from Dual-Plane to Prepectoral Implant Placement. *Plast Reconstr Surg*. 2019;143(6):1547-1556.