



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

Ricostruzione mammaria immediata con protesi e copertura parziale o totale con membrane biologiche: valutazione di sicurezza, tollerabilità ed efficacia

**Facoltà di Medicina e Odontoiatria
Dottorato in Tecnologie Avanzate in Chirurgia
XXXV ciclo
Coordinatore prof. Andrea Mingoli
Dipartimento di Scienze Chirurgiche**

**Candidato
Dott. Federico Frusone**

SOMMARIO

La Chirurgia mammaria ricostruttiva	6
Ricostruzione mammaria autologa	7
Ricostruzione mammaria protesica	8
Le mesh biologiche in chirurgia senologica ricostruttiva	10
Caratteristiche delle mesh	10
Tipologie di mesh.....	10
Processo produttivo delle mesh biologiche.....	11
Proprietà delle mesh biologiche.....	12
Processo di integrazione delle mesh biologiche	14
Utilizzi delle mesh biologiche in chirurgia senologica ricostruttiva	15
Complicanze specifiche della ricostruzione con utilizzo di mesh	16
Mesh più utilizzate in chirurgia senologica	16
Alloderm® regenerative tissue matrix.....	17
Strattice® reconstructive tissue matrix	17
SurgiMend®	17
Tutomesh®.....	17
Veritas® Collagen Matrix	18
Braxon®.....	18
Studi comparativi sulle mesh in chirurgia senologica e limiti attuali	18
La apm Exashape Bioripar.....	21
Disegno dello studio	25
Outcome.....	26
Procedure chirurgiche.....	26
Raccolta dati perioperatori	28
Studio ecografico	29
Analisi statistica	31

Valutazione della sicurezza.....	37
Valutazione della tollerabilità.....	39
Tempi operatori.....	39
Sierosità	39
Tempi di permanenza dei drenaggi	40
Valutazione dell'efficacia tramite ecografia.....	40
Spessore della mesh.....	40
Vascularizzazione (color-doppler).....	43
Rigidità (elastosonografia).....	44
Bibliografia	54

LISTA DEGLI ACRONIMI

ADM = Acellular Dermal Matrices

APM = Acellular Pericardium Matrices

DFS = Disease Free survival

OS = Overall Survival

LD = Latissimus Dorsi

TRAM = transverse rectus abdominis myocutaneous

DIEP = deep inferior epigastric perforator

DBR = delayed breast reconstruction

IBR = Immediate breast reconstruction

ECM = extracellular matrix

RBS = red breast syndrome

SSM = skin sparing mastectomy

SRM = skin reducing mastectomy

NSM = nipple sparing mastectomy

SLNB = sentinel lymph node biopsy

ALND = axillary lymph node dissection

BACKGROUND

Il tumore della mammella attualmente rappresenta la neoplasia più frequentemente diagnosticata nel sesso femminile in ogni classe di età. Rappresenta il 18% di tutte le neoplasie nel sesso femminile ed è responsabile di oltre 680.000 decessi l'anno (Figura 1) [1].

In Italia sono stimati 55.000 nuovi casi e 12.300 decessi nel 2020 e nel nostro Paese rappresenta la prima causa di morte tumore-correlata nel sesso femminile, anche se il tasso di mortalità è in graduale riduzione dal 2015 ad oggi, grazie ai progressi terapeutici e ai programmi di screening [2]

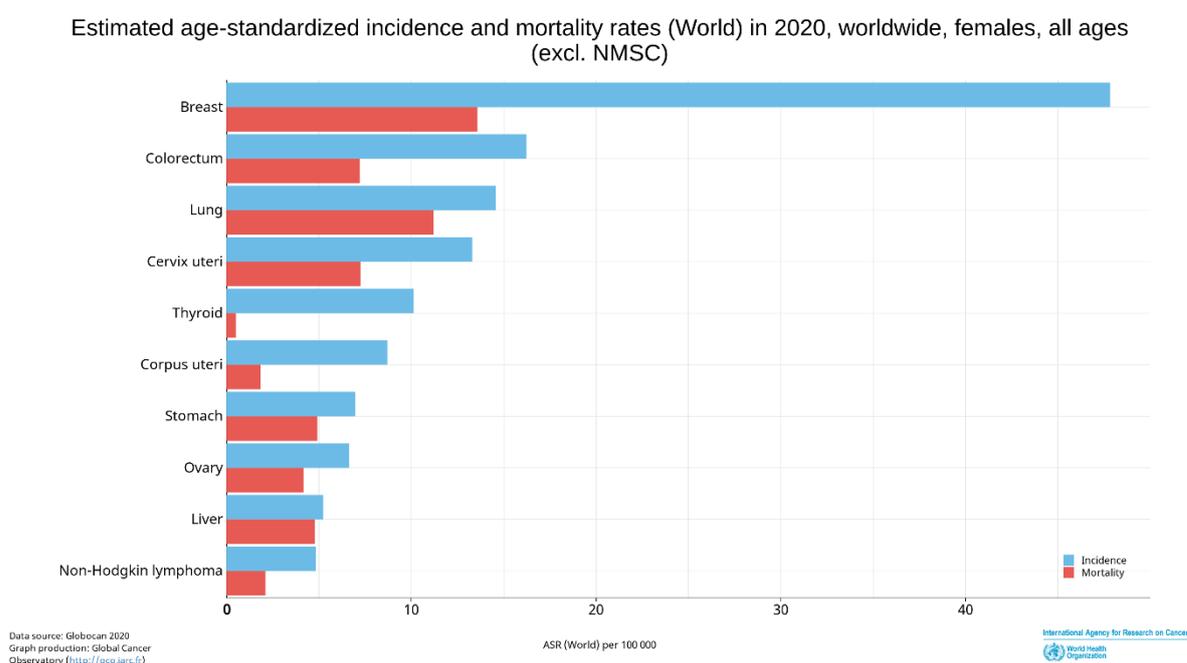


Figura 1 - tassi di incidenza e mortalità per neoplasia nel mondo nel 2020

I vantaggi nella diagnosi precoce, nelle terapie adiuvanti e nell'identificazione dei soggetti ad alto rischio di sviluppare la malattia stanno progressivamente aumentando la sopravvivenza libera da malattia (DFS) e la sopravvivenza globale (OS) e stanno portando gradualmente a porre sempre più attenzione sulla qualità di vita delle pazienti. La qualità di vita, a sua volta, è strettamente connessa all'immagine corporea e all'autostima, e ancora oggi viene spesso inficiata negativamente dai necessari trattamenti chirurgici che portano inevitabilmente ad una mutilazione e una vera e propria "cicatrice psicologica".

Infatti dai dati in letteratura emerge che da un lato la gravità delle conseguenze psicologiche derivanti dalla diagnosi di tumore e dal percorso di cura risulta essere maggiore in caso di ricorso a trattamenti chirurgici demolitivi [3], dall'altro, nonostante i progressi effettuati nel campo della prevenzione

oncologica, ancora oggi il ricorso al trattamento chirurgico demolitivo è tutt'altro che raro: attualmente circa il 25-30% delle donne affette da tumore al seno vanno incontro a trattamento demolitivo [4] e il ricorso alla mastectomia sembra essere in aumento negli ultimi anni [5].

Per questo motivo, attualmente, nelle pazienti da sottoporre a intervento chirurgico demolitivo (mastectomia, nelle sue varie forme), la ricostruzione mammaria è diventata parte integrante della procedura terapeutica e molte delle innovazioni tecnologiche in chirurgia senologica puntano all'ottimizzazione delle procedure ricostruttive per restituire il più possibile alla paziente la propria immagine corporea, la propria femminilità e la propria qualità di vita, senza però compromettere la prognosi o il riconoscimento delle eventuali recidive di malattia. È stato infatti dimostrato che la ricostruzione dopo trattamento chirurgico demolitivo porta a indubbi vantaggi dal punto di vista della qualità di vita, in termini di benessere psicologico e sessuale, rispetto alle donne sottoposte a chirurgia demolitiva senza ricorrere alla ricostruzione mammaria [6, 7]. Questo ha portato negli ultimi anni ad un ricorso sempre maggiore alla chirurgia mammaria ricostruttiva, finché non è diventata a tutti gli effetti parte integrante del percorso terapeutico [8].

LA CHIRURGIA MAMMARIA RICOSTRUTTIVA

La chirurgia mammaria ricostruttiva comprende un'ampia gamma di tecniche e materiali protesici, che si è andata espandendo e affinando negli ultimi anni.

La ricostruzione mammaria può essere eseguita utilizzando tessuto autologo (ricostruzione autologa) o utilizzando materiale protesico, ovvero impianti mammari ed eventualmente altri presidi (ricostruzione protesica). Inoltre, la ricostruzione mammaria può essere immediata (concomitante all'intervento demolitivo) o ritardata (eseguita in un secondo momento) (Figura 2).

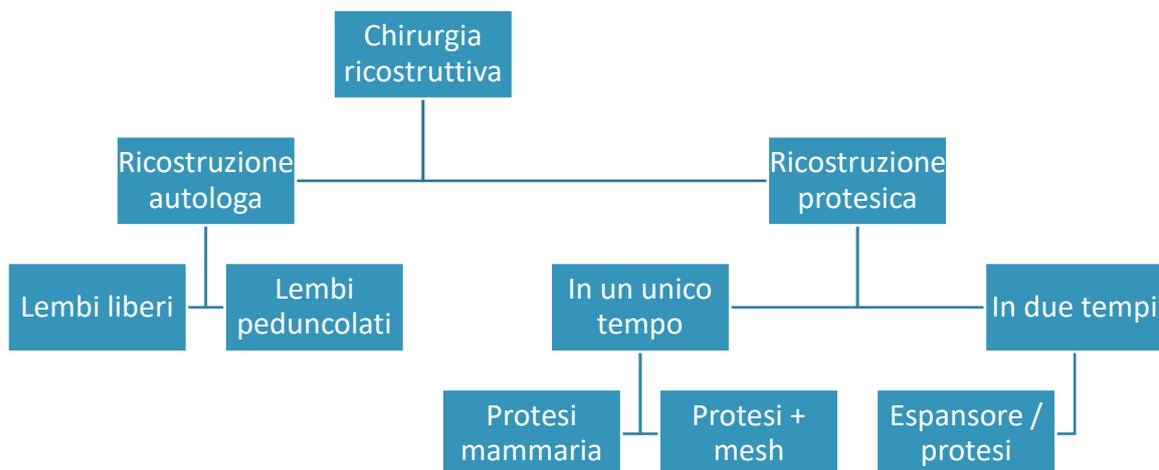


Figura 2 - Tecniche di ricostruzione mammaria

Molti fattori giocano un ruolo importante nella selezione della tecnica ricostruttiva da utilizzare, come l'età, il tipo di terapia oncologica effettuata (o da effettuare), la disponibilità di tessuto donatore, il BMI, gli stili di vita (con particolare attenzione all'abitudine tabagica) e le preferenze della paziente [9].

RICOSTRUZIONE MAMMARIA AUTOLOGA

La ricostruzione mammaria autologa consiste nella ricostituzione della forma e del volume del seno prelevando e mobilizzando lembi (flap) di tessuto prelevati dalla paziente stessa. In questo tipo di ricostruzione possono essere impiegate diverse tecniche chirurgiche: alcune prevedono l'impiego di lembi peduncolati (che contemplano la trasposizione di tessuto mantenendo intatto il polo vascolare), come il latissimus dorsi (LD) e il lembo TRAM (transverse rectus abdominis myocutaneous), altre di lembi liberi (in cui il polo vascolare viene reciso e reimpiantato nella sede di destinazione), come il lembo DIEP (deep inferior epigastric perforator) [10]. Alcune di queste tecniche, inoltre, possono prevedere l'impianto di un dispositivo protesico per raggiungere il volume mammario desiderato.

Attualmente la ricostruzione mammaria autologa risulta una buona opzione terapeutica, in quanto da molti studi emerge che in pazienti selezionate la soddisfazione e il benessere psicologico al termine del processo di cura sia anche maggiore se confrontato alla ricostruzione protesica, inoltre i lembi autologhi offrono una consistenza e un aspetto più simili a quelli dei tessuti asportati e sono soggetti a meno complicanze correlate al trattamento radioterapico [11, 12]. D'altro canto, si tratta di tecniche con precise controindicazioni (Tabella 1), che portano a cicatrici aggiuntive e che dovrebbero essere prese in considerazione esclusivamente in Centri selezionati ad alto volume, a causa della complessità delle tecniche chirurgiche impiegate, dei maggiori tempi operatori e di recupero e della necessità di una accurata selezione delle pazienti [13].

CONTROINDICAZIONI ASSOLUTE	CONTROINDICAZIONI RELATIVE
Condizioni mediche o anatomiche sfavorevoli	Storia di fumo di sigaretta
Pregressi interventi chirurgici addominali maggiori	Pregressi interventi chirurgici addominali minori
Ritardo nel trattamento della neoplasia	Stati di ipercoagulabilità o trombofilia
	Obesità grave

Tabella 1 – Controindicazioni all'esecuzione di chirurgia mammaria ricostruttiva autologa

Attualmente si tratta di tecniche preferite in pazienti sottoposte a radioterapia su parete toracica, obese o in sovrappeso o sottoposte a ricostruzione mammaria monolaterale [13].

RICOSTRUZIONE MAMMARIA PROTESICA

La ricostruzione protesica prevede il posizionamento di protesi mammarie, attualmente costituite da silicone, poliuretano o una combinazione di questi materiali, di forme e dimensioni molto diverse in modo da potersi adattare all'esigenza ricostruttiva della singola paziente [14].

La ricostruzione mammaria può essere effettuata in due tempi (*Delayed Breast Reconstruction* o DBR) o in un tempo unico (*Immediate Breast Reconstruction* o IBR) [15]. La IBR prevede il posizionamento della protesi mammaria definitiva durante lo stesso tempo operatorio in cui viene effettuata la chirurgia demolitiva. La DBR prevede inizialmente il posizionamento di un espansore tissutale (dispositivo gonfiabile che ha la funzione di distendere i tessuti gradualmente) e in un secondo atto operatorio a distanza di 6-8 mesi la sostituzione dell'espansore con la protesi mammaria definitiva.

La protesi, inoltre, può essere posizionata anteriormente al muscolo grande pettorale (ricostruzione prepettorale o *prepectoral*), al di sotto di esso (ricostruzione retropettorale) o in una tasca tra il tessuto sottocutaneo inferiormente e il muscolo pettorale superiormente (ricostruzione *dual-plane*). Le ricostruzioni *dual-plane* e retropettorali attualmente sono le metodiche più utilizzate e nella maggior parte dei casi sono tecniche effettuate in due tempi, per permettere all'espansore tissutale di creare uno spazio sufficiente ad alloggiare la protesi mammaria. La ricostruzione *prepectoral* permette di evitare le complicanze associate alla mobilizzazione del muscolo grande pettorale (animazione della protesi, "window shading", deficit di forza, spasmi muscolari) [16, 17], ma è associata ad un maggior rischio di complicanze specifiche, come la contrattura capsulare, la necrosi dei lembi e la migrazione dell'impianto protesico [18]. Secondo due recenti studi, la ricostruzione *prepectoral* garantisce un ridotto tasso di complicanze rispetto alla ricostruzione *dual-plane* (20,77% versus 32,02% con $p=0.026$) [19], una significativa riduzione del dolore postoperatorio e un miglioramento della funzionalità del braccio

operato e della qualità di vita [20]. Questo tipo di ricostruzione risulta appropriata solo per un sottotipo di pazienti con mammelle di dimensioni medio-piccole, non ptosiche e con buona qualità della cute e del muscolo, tali da permettere un immediato posizionamento dell'impianto, in più i risultati estetici a volte sono peggiori rispetto alla ricostruzione in due tempi e a volte può essere necessaria una seconda procedura [21].

Attualmente la ricostruzione con dispositivi protesici è la metodica più utilizzata e in continua crescita dal 2005 [22], in virtù dei più rapidi tempi di recupero, della ridotta ospedalizzazione, del risultato estetico immediato, della minor difficoltà di intervento per il chirurgo, della grande disponibilità di protesi e impianti, dei costi ridotti, della ridotta morbilità nella sede di impianto [23] e della più rapida ripresa delle normali attività [24].

La ricostruzione protesica, tuttavia, non è scevra da rischi. Come già accennato, l'utilizzo di materiali protesici comporta spesso lo sviluppo di reazione da corpo estraneo da parte dell'ospite, che tende a creare uno strato di tessuto fibroso (denominato "capsula") attorno al dispositivo protesico. In alcuni casi la capsula può aumentare di spessore e dimensioni e contrarsi, portando a dolore, discomfort, alterazioni di posizione e forma della protesi fino alla sua rottura. La contrattura capsulare, infatti, è la complicanza più comune associata alla ricostruzione protesica (è stata riportata dal 20% al 40% delle procedure), soprattutto nelle pazienti sottoposte a radioterapia adiuvante [25-27]. Può essere distinta in 4 gradi secondo la classificazione di Baker (Tabella 2).

GRADO 1	Protesi morbida, con forma e dimensioni normali
GRADO 2	Protesi leggermente aumentata di consistenza, con forma e dimensioni normali
GRADO 3	Protesi aumentata di consistenza, con anomalie di forma e/o dimensioni
GRADO 4	Protesi dura, dolorabile, con anomalie di forma e/o dimensioni

Tabella 2 – Classificazione di Baker della contrattura capsulare

Inoltre il dispositivo protesico può dislocarsi o rompersi nel corso degli anni, portando ad un peggioramento del risultato estetico [28] o alla migrazione del silicone al di fuori della capsula protesica, con formazione di granulomi di silicone "siliconomi", anche a distanza [29], complicanze che possono portare alla necessità di eseguire un re-intervento di sostituzione protesica.

LE MESH BIOLOGICHE IN CHIRURGIA SENOLOGICA RICOSTRUTTIVA

Alcuni limiti della ricostruzione protesica possono essere superati con l'utilizzo delle membrane (o "mesh") biologiche o sintetiche, tessuti acellulari prodotti in laboratorio con tecniche di ingegneria tissutale che favoriscono la formazione di nuovo tessuto stimolando la sintesi di nuova matrice extracellulare (ECM), la quale gioca un ruolo essenziale nella rigenerazione dei tessuti. Infatti, alcune componenti della stessa (come proteoglicani, acido ialuronico, elastina, collagene) si legano a fattori di crescita, creando un reservoir di molecole che possono essere rapidamente mobilizzate dopo un trauma in modo da stimolare la proliferazione e la migrazione cellulare [30].

Questi dispositivi permettono di aumentare la platea di pazienti candidabili a ricostruzione protesica immediata dopo mastectomia conservativa, di migliorare la definizione del solco mammario inferiore e ridurre in modo significativo i tassi di contrattura capsulare, non solo evitando il diretto contatto tra impianti protesici e tessuti circostanti, ma anche fungendo da "impalcatura" ("scaffold") per la migrazione di matrice extracellulare, la neovascolarizzazione e la formazione di tessuto connettivo non cicatriziale [25, 27, 31-33]. Inoltre permettono di ridurre il dolore postoperatorio (per riduzione dello scollamento del muscolo grande pettorale nell'utilizzo *dual plane* e per l'ampliamento delle indicazioni all'utilizzo *prepectoral*) e i tempi chirurgici. Infine l'utilizzo delle mesh, permettendo un maggior ricorso alla ricostruzione in un tempo, può comportare una riduzione delle ospedalizzazioni e dei costi complessivi. Purtroppo finora pochi studi in materia sono stati pubblicati, riscontrando una riduzione dei costi complessivi fino al 25% in meno [34-36].

CARATTERISTICHE DELLE MESH

Questi materiali vennero sviluppati negli anni '90 per essere usati in vari campi, come la ricostruzione mammaria, addominale e della parete toracica, ricostruzioni post-ustioni e della mano.

TIPOLOGIE DI MESH

Le mesh possono essere divise in sintetiche e biologiche decellularizzate. Queste ultime possono essere ottenute da cinque diversi tipi di tessuto: pericardio bovino, derma umano cadaverico, sottomucosa intestinale porcina, collagene dermico porcino o collagene dermico bovino (Figura 3) [37]. A seconda che derivino da derma o da pericardio, possono essere denominate ADM (Acellular Dermal Matrices) o APM (Acellular Pericardium Matrices).

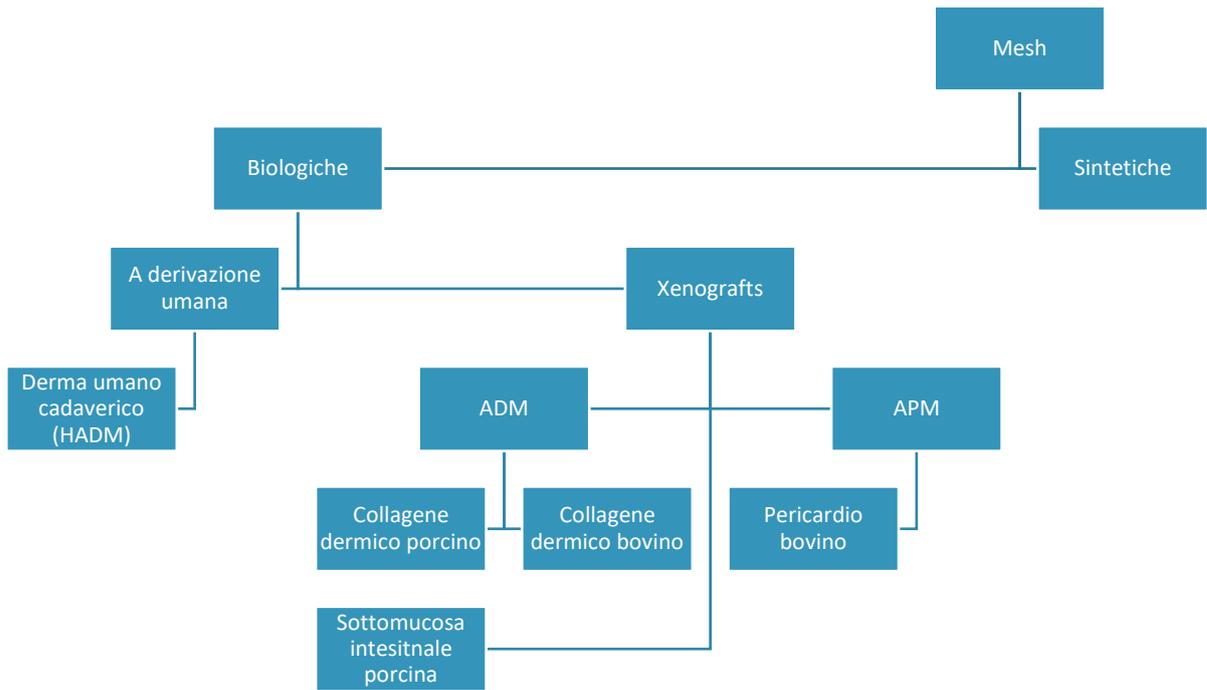


Figura 3 - Classificazione delle mesh per materiale

Le mesh derivate da animali (xenograft) sono prodotte coltivando tessuti vitali (soprattutto derma e pericardio) di vari animali donatori (bovini o porcini) e successivamente trattandoli in modo da rimuovere completamente la porzione cellulata (decellularizzazione) e lasciare la matrice extracellulare come “scaffold”.

Le mesh derivate da fonti umane (allograft) sono sempre sottoposte a vari processi per rimuovere la parte cellulata, ma in questo caso prelevando direttamente i tessuti senza una fase di coltura.

PROCESSO PRODUTTIVO DELLE MESH BIOLOGICHE

Nell’ambito della chirurgia senologica ricostruttiva, attualmente sono maggiormente utilizzate le mesh biologiche. Questi materiali vengono prodotti attraverso un processo che comprende diverse fasi (Figura 4), con l’obiettivo di produrre un tessuto privo di cellule e detriti cellulari che potrebbero evocare una reazione infiammatoria immunomediata, ma che conserva l’ultrastruttura tridimensionale e la composizione della ECM nativa [38].



Figura 4 - Processo produttivo delle mesh biologiche dermiche (ADM)

La prima (non presente in tutte le mesh), consiste nel “crosslinking”, ovvero creazione di “ponti” tra le diverse fibre collagene, in modo da stabilizzarle e inibirne la degradazione da parte delle proteasi dell’ospite [39], attraverso metodi chimici (es. aldeidi), meccanici o fisici (calore o radiazioni). Alcuni studi hanno dimostrato che il grado di crosslinking influenza sia la degradazione del tessuto impiantato che la rigenerazione di nuovo tessuto [40].

La seconda fase è la decellularizzazione, fondamentale per rimuovere cellule e detriti cellulari immunogeni conservando la struttura tridimensionale della ECM nativa. Esistono molti metodi di decellularizzazione che possono includere metodi meccanici, chimici, enzimatici, o una combinazione di questi ultimi [41-44].

Successivamente subentra la fase di sterilizzazione, uno step fondamentale per ridurre il rischio di trasmissione di agenti patogeni, soprattutto per quanto riguarda i prodotti di origine animale, anche se gli agenti chimici utilizzati (come l’ossido di etilene) possono portare a reazioni infiammatorie locali o danneggiare la matrice collagene. Il processo si conclude con la fase di conservazione, in cui la mesh viene immersa in una soluzione che ne conserva le proprietà nel tempo. Il mezzo o la soluzione utilizzata per la conservazione ne influenzano la stabilità e il tempo di conservazione, che può variare dai 18 mesi ai 5 anni. Le mesh conservate a temperatura ambiente richiedono una preparazione minima e offrono vantaggi sia al chirurgo che alla paziente, in termini di ridotti tempi operatori e ridotta morbidity a livello del sito di impianto [45].

Le fasi del processo produttivo mirano ad ottenere un tessuto il più possibile biocompatibile e robusto, con delle caratteristiche specifiche che lo rendono utilizzabile in chirurgia ricostruttiva.

PROPRIETÀ DELLE MESH BIOLOGICHE

Le singole mesh presentano delle caratteristiche particolari che le rendono differenziabili e adattabili a diversi scopi e contesti (Figura 5).



Figura 5 – Caratteristiche generali delle mesh

La solidità della mesh rappresenta la forza da applicare per romperla e generalmente è 10 volte maggiore rispetto a quella del tessuto da rafforzare.

La morbidezza dipende dalla sua struttura (multi- o monofilamento) e dal processo di produzione ed è importante quando la mesh è a contatto con tessuti morbidi (come ad esempio i vasi).

L'effetto memoria dipende dal materiale utilizzato, dal diametro delle suture e dalle dimensioni del poro ed è importante quando la mesh viene utilizzata laparoscopicamente o all'interno di cavità (un buon effetto memoria ne permette un posizionamento più agevole).

Il taglio rappresenta il comportamento dell'impianto durante il suo sezionamento: in queste circostanze non dovrebbe sfilacciarsi né rilasciare particelle o bordi taglienti che possono irritare i tessuti circostanti e provocare dolore.

La porosità è rappresentata dalla distanza tra le suture che formano la mesh ed è una caratteristica molto importante nel processo di guarigione, in quanto influenza la velocità con cui i tessuti crescono: dei pori di diametro maggiore permetteranno alla protesi di essere colonizzata più rapidamente dai tessuti dell'ospite. La dimensione dei pori determina la possibilità di migrazione e infiltrazione di macrofagi e leucociti all'interno della protesi per prevenire le infezioni e di fibroblasti e angioblasti per formare nuovi vasi e nuove fibre collagene. Inoltre le mesh a pori piccoli sembrano favorire il verificarsi del rigetto e aumentano la rigidità del materiale.

La rigidità è influenzata dalla porosità e dovrebbe essere mantenuta entro stretti limiti, in quanto una mesh eccessivamente rigida può arricciarsi provocando erosioni, fistole o ulcerazioni.

La biocompatibilità rappresenta il modo in cui il materiale si comporta "in vivo" nell'interfaccia con i tessuti: dovrebbe essere ben tollerato e non indurre rischio di promozione neoplastica o reazioni da corpo estraneo.

La flessibilità ed elasticità, infine, influenzano l'adattabilità della mesh ai tessuti nativi, che ne permette di migliorare l'integrazione e ridurre il rischio di erosione. I risultati migliori in termini di adattabilità e ridotto rischio di erosione si hanno nelle mesh composte da materiali dotati di un'elasticità compresa tra il 20% e il 35%.

La presenza sul mercato di diversi materiali riflette il tentativo delle Case produttrici di creare la mesh ideale, capace di riflettere al meglio le caratteristiche sopraelencate (Tabella 3).

Caratteristiche della mesh ideale

Chimicamente inerte

Non cancerogena, allergizzante ed ipersensibilizzante

Resistente alle sollecitazioni meccaniche

Può essere fabbricata in qualsiasi forma richiesta

Sterilizzabile

Elastica

Con porosità elevata

Resistente alle infezioni

Non modificabile fisicamente dai fluidi organici

In grado di indurre una risposta infiammatoria

Non riconosciuta come corpo estraneo dalla reazione infiammatoria

Biodegradabile

Facilmente modellabile e incorporabile dall'ospite

Permette la crescita dei tessuti o la sostituzione del collagene (I-II)

Tabella 3 – Caratteristiche della ADM ideale

PROCESSO DI INTEGRAZIONE DELLE MESH BIOLOGICHE

Le caratteristiche finora descritte trovano un'applicazione pratica nel processo di integrazione proprio delle mesh, caratteristica distintiva rispetto alle mesh sintetiche. Si tratta di un processo studiato recentemente in modelli animali [46], che consiste nella progressiva migrazione di cellule dell'infiammazione e della matrice extracellulare con sviluppo di neovasi e formazione di un tessuto dermico non fibrotico formato da fibre collagene e miofibroblasti, più morbido e vascolarizzato rispetto alla capsula periprotetica che si genera come reazione da corpo estraneo nell'interfaccia tra protesi e tessuti dell'ospite.

Il processo di integrazione può essere schematicamente suddiviso in tre fasi (Figura 6) [46].



Figura 6 - Stadi del processo di integrazione delle mesh biologiche

Poco dopo l'impianto della mesh biologica si ha la migrazione di cellule CD3⁺ e CD31⁺ con un processo infiammatorio iniziale di breve durata e l'inizio di creazione di nuovi vasi. Successivamente si ha la riduzione del processo flogistico e un aumento della neovascolarizzazione, con riattivazione del collagene ad opera dei fibroblasti. Infine si ha la fase di rimodellamento vero e proprio con sintesi di collagene, che diventa parte integrante del tessuto.

L'obiettivo finale della mesh biologica, quindi, è la completa integrazione nei tessuti dell'ospite e trasformazione in un tessuto del tutto simile a quello dell'ospite, robusto e vitale.

UTILIZZI DELLE MESH BIOLOGICHE IN CHIRURGIA SENOLOGICA RICOSTRUTTIVA

Negli ultimi anni le mesh sono state utilizzate in diversi ambiti, come la chirurgia erniaria, la chirurgia vascolare e, recentemente, la chirurgia ricostruttiva senologica. In quest'ambito possono essere utilizzate sia nella ricostruzione *prepectoral* che nella ricostruzione *dual plane*.

Nella ricostruzione mammaria *dual-plane* la mesh viene utilizzata per creare una tasca interna di supporto alla protesi, coprire il polo inferiore dell'impianto e quindi rimodellare in modo accurato il polo inferiore della mammella [47]. Questa tecnica è utile nei casi di mammelle di grande volume in cui il bordo inferiore della protesi non può essere coperta dal muscolo grande pettorale [48-50] e per ridurre l'eccessivo scollamento del muscolo e quindi il dolore postoperatorio [51, 52]. Questo tipo di ricostruzione ha buoni risultati estetici a lungo termine, può essere impiegata in pazienti con ridotto pannicolo adiposo sottocutaneo e rispetto alla ricostruzione *prepectoral* è meno costosa e permette una migliore copertura del polo superiore della protesi, ma può portare ad animazione dell'impianto (sollevamento dell'impianto durante la contrazione del muscolo grande pettorale), migrazione superiore dello stesso e aumento del dolore postoperatorio [15, 50, 53-55].

Nella ricostruzione *prepectoral* la mesh viene utilizzata per coprire anteriormente o del tutto la protesi, in modo da evitare il contatto diretto tra l'impianto e tessuti circostanti e ridurre i tassi di contrattura capsulare [56-59]. Attualmente la ricostruzione *prepectoral* viene preferita nel posizionamento di impianti di dimensioni inferiori ai 500cc [60]. I principali vantaggi consistono nella riduzione del dolore postoperatorio e del rischio di migrazione superiore e animazione della protesi, inoltre questa tecnica porterebbe ad una migliore proiezione [61, 62]. I principali limiti sono rappresentati dai costi maggiori (dovuti al maggior quantitativo di mesh utilizzato) e dall'aumento del rischio di simmastia, *rippling*, sieroma e irregolarità del polo superiore [50, 63, 64]. Secondo alcuni studi, infine, l'utilizzo delle mesh in sede *prepectoral* può essere associato ad un aumento del rischio di perdita dell'impianto e di sviluppo di complicanze specifiche legate all'utilizzo della mesh [59, 65].

Non c'è quindi un consenso relativamente al tipo di tecnica da preferire. Alcuni Autori, infatti, preferiscono l'approccio *dual plane* rilevando costi minori, migliori risultati a lungo termine e miglior copertura del polo superiore della protesi [50, 55]. Altri Autori, invece, preferiscono la ricostruzione *prepectoral* che permette di evitare l'animazione della protesi e la migrazione superiore, di non intaccare il muscolo grande pettorale e di ridurre il dolore postoperatorio [56, 66].

COMPLICANZE SPECIFICHE DELLA RICOSTRUZIONE CON UTILIZZO DI MESH

L'utilizzo di mesh biologiche, anche se da un lato è associato a molteplici vantaggi dal punto di vista ricostruttivo, dall'altro, per via della natura dei materiali e dei processi produttivi utilizzati, è associato allo sviluppo di effetti avversi specifici.

Una delle complicanze più frequentemente osservate è l'aumento di sierosità, fino allo sviluppo di sieromi (raccolte saccate di fluidi periprotetische che aumentano il rischio di infezioni). Un sieroma può comparire dai 7 ai 10 giorni dopo la rimozione dei tubi di drenaggio e deve essere immediatamente drenato [67]. Questa complicanza sembra essere minore nelle mesh che presentano fenestrature [68].

Un'altra complicanza peculiare è la cosiddetta "*red breast syndrome*" (RBS). Si manifesta come un eritema isolato lungo il polo inferiore della mammella, accompagnato da aumento della temperatura locale, ma senza dolore o segni/sintomi di infezione. L'origine del fenomeno non è stata ancora ben identificata e le ipotesi sulla sua patogenesi includono alterazione del flusso linfatico, alla matrice collagenica, risposta infiammatoria generica, neovascolarizzazione o reazione a componenti chimici o farmacologici utilizzati durante la preparazione della mesh. È importante porla in diagnosi differenziale con un processo infettivo, perché, a differenza di quest'ultimo, non si risolve con l'utilizzo di antibiotici.

Secondo alcuni Autori, infine, l'utilizzo di mesh potrebbe aumentare il rischio di deiscenza cutanea e necrosi dei lembi, soprattutto se concomitano altre complicanze come le raccolte di fluido che possono ridurre la vascolarizzazione dei lembi di copertura [67].

Queste complicanze, tuttavia, negli ultimi tempi sono state drasticamente ridotte grazie al miglioramento delle tecniche chirurgiche [69], ad un'accurata selezione dei pazienti e a modifiche nei protocolli post-operatori [70]. Inoltre la ricerca e lo sviluppo tecnologico in questo campo è volto alla riduzione di queste complicanze specifiche e alla produzione di materiali sempre più vicini al concetto di "mesh perfetta" che massimizzino i benefici e riducano al minimo i rischi.

MESH PIÙ UTILIZZATE IN CHIRURGIA SENOLOGICA

Dal primo utilizzo delle mesh sono stati sviluppate molte varianti, ognuna con caratteristiche particolari. [71]

ALLODERM® REGENERATIVE TISSUE MATRIX

Prodotto dalla LifeCell corp., Branchburg, NJ, e non commercializzato in Europa, si tratta di un tessuto ricavato rimuovendo l'epidermide e le cellule da cute umana cadaverica: la matrice acellulare risultante ha una ridotta antigenicità.

Ha la caratteristica di venire parzialmente integrato nel tessuto ospite entro 7 giorni dall'impianto; il processo si protrae per un periodo di tempo che va dalle 2 settimane a diversi mesi. Si tratta di una mesh priva di sterilità terminale e prima dell'utilizzo è necessaria una reidratazione di 10-40 minuti.

STRATTICE® RECONSTRUCTIVE TISSUE MATRIX

Prodotto dalla LifeCell corp., Branchburg, NJ, è costituito da un foglio di tessuto sterile derivato da derma porcino privato delle cellule antigeniche (ADM). Si comporta come un'impalcatura, ripopolata e rivascularizzata dall'ospite e supporta la rigenerazione tissutale. Viene utilizzato in ricostruzioni mammarie con impianti e nelle riparazioni di difetti della parete addominale. Ha proprietà strutturali che ne minimizzano l'adesione ai tessuti circostanti. È conservato in una soluzione liquida contenente fosfati e stabilizzatori di matrice e a differenza del precedente, non richiede reidratazione ed è pronto all'uso.

Risulta essere più spesso e più forte dell'Alloderm®, inoltre è terminalmente sterile ed è disponibile in grandi tagli (fino a 20-25 cm), minimizzando la deiscenza delle ferite.

SURGIMEND®

Prodotta dalla TEI Biosciences, Inc., Boston, MA, è una matrice di collagene non denaturato dermico bovino fetale (ADM). Questa caratteristica fa sì che rispetto alle altre mesh abbia un quantitativo superiore di elastina e fino a tre volte superiore di collagene di tipo III. Non è cross-linked, si idrata in 60 secondi a temperatura ambiente in soluzione salina. Per la ricostruzione del seno esiste un modello apposito chiamato *SurgiMend PRS*, spesso 1 mm. Appare come un foglio asciutto e fenestrato, dalla consistenza uniforme. Ha sterilità terminale e non contiene conservanti.

Risulta aumentare il derma nativo, preservare l'integrità della capsula e provvedere un'adeguata vascolarizzazione nelle ricostruzioni del complesso areola-capezzolo.

TUTOMESH®

Prodotta dalla Tutogen Medical GmbH, Neunkirchen am Brand (Germania), è un derivato di collagene pericardico bovino adulto (APM), trattato con un processo multi-step che prevede 4-5 lavaggi successivi (*Tutoplast*): questo da un lato aumenta la sicurezza, ma dall'altro aumenta il rischio di complicanze come

la *red breast syndrome*. È composto al 92% da collagene nativo tipo I, cosa che lo rende particolarmente resistente agli stimoli tensivi. Si rimodella velocemente in un tessuto vitale. Non sono riportate formazioni di aderenze, fistole o infezioni dovute alla mesh.

VERITAS® COLLAGEN MATRIX

Prodotta dalla Synovis Life Technologies, Inc., St. Paul, MN, è un derivato di matrice collagene bovino trattato con un processo chimico che incapsula i gruppi amminici liberi, aumentandone la stabilità immunologica. Ha le proprietà di rimodellarsi permettendo l'infiltrazione di cellule dell'ospite e supportando una rapida formazione di neovasi e nuovo collagene: viene riportato un tempo di completa integrazione nel tessuto ospite di un mese.

Il rimodellamento non avviene in presenza di protesi sintetiche, per la formazione di una capsula di tessuto connettivo che isola l'impianto dal tessuto ospite [72].

BRAXON®

Prodotta da DECO med SRL, è una membrana presagomata derivata da derma porcino (ADM), dallo spessore di 0,6 mm, non crosslinkata, utilizzabile previa reidratazione di 5-6 minuti (Figura 7). È appositamente progettata per avvolgere completamente la protesi mammaria nella ricostruzione prepettorale, consente di ridurre il rischio di contrattura capsulare e garantisce una *shelf-life* di 5 anni. Recentemente è disponibile in una seconda variante, denominata "braxon fast", caratterizzata da ridotti tempi di reidratazione (2-3 minuti) e la copertura di impianti fino a 750 cc. Si tratta attualmente di una delle ADM più utilizzate nella ricostruzione mammaria *prepectoral*.

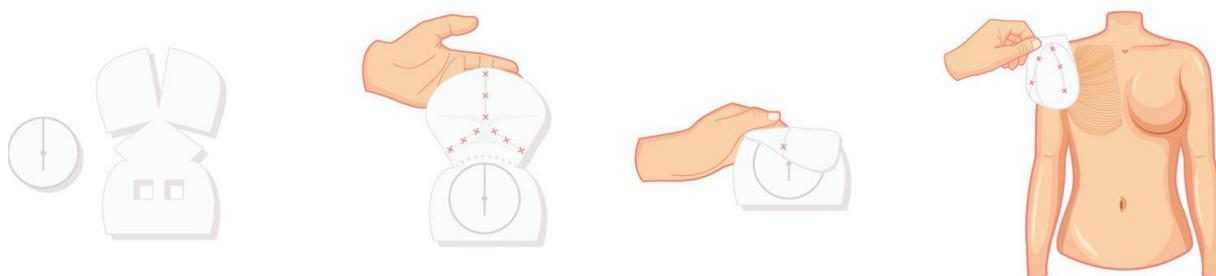


Figura 7 - Tecnica standard di copertura protesica con ADM Braxon

STUDI COMPARATIVI SULLE MESH IN CHIRURGIA SENOLOGICA E LIMITI ATTUALI

Come visto in precedenza, esiste una grande variabilità di mesh biologiche presenti sul mercato, ma ancora mancano chiare linee guida sul loro utilizzo. Inoltre i precedenti studi condotti sulle mesh biologiche si sono concentrati principalmente sullo studio delle complicanze specifiche e una vera e propria review della letteratura è difficile da interpretare, per via della relativa novità di utilizzo e della

grande eterogeneità degli studi condotti finora [31]. In questa sede ci limitiamo a citare gli studi più rilevanti in materia.

Riguardo l'utilizzo delle mesh umane (Alloderm®, DermaMatrix®, FlexHD®, NeoForm®), una pietra miliare è costituita dalla metanalisi di Newman et al. del 2010 [67], che analizzarono tutti gli studi condotti fino al 2009 che descrivevano l'utilizzo della HADM nella ricostruzione mammaria. Furono trovati 12 studi per un totale di 789 mammelle ricostruite, con un follow-up medio di 13,7 mesi. Gli Autori riscontrarono un tasso di complicanze totali del 12%, di cui 5,6% di infezione, 3,3% di necrosi dei flap e 3,3% di sieromi e conclusero notando che una appropriata selezione delle pazienti, unita all'affinamento delle tecniche chirurgiche e dei protocolli postoperatori, può aiutare a ridurre queste complicanze.

Negli anni successivi Palaia et al. in uno studio condotto su 450 pazienti dimostrarono una riduzione dell'incidenza di sieromi ($P = 0.0031$) e di deiscenze di ferita ($P = 0.0026$) con l'utilizzo di ADM fenestrate, con un miglioramento anche del risultato estetico ($P = 0.0466$), anche se non riscontrarono associazioni tra la formazione del sieroma e il tasso di complicanze infettive ($P = 0.9645$) [68].

Jones et al. in uno studio di 234 pazienti sottoposte a ricostruzione *prepectoral* riscontrarono il 5,2% di sieromi, perdita dell'impianto nel 6,7% dei casi, nessun caso di necrosi cutanea o di contrattura capsulare e buoni risultati in termini di outcome funzionali e dolore postoperatorio [73]. L'anno seguente Safran et al pubblicarono uno studio retrospettivo su 313 pazienti sottoposte a ricostruzione prepettorale con Alloderm® ad opera dello stesso chirurgo, con una degenza operatoria media di 2,7 giorni. Riscotrarono un tasso di complicanze maggiori dell'8,6%, con un 2,9% di ematoma, 2,2% di infezione e 2,2% di sieromi, con tempi operatori medi di 137,7 minuti e mantenimento dei drenaggi per una media di 12,6 giorni. Il tasso di complicanze, inoltre, non risultava essere diverso tra le pazienti precedentemente sottoposte a radioterapia e le pazienti non sottoposte a trattamento radiante [74].

Reitsamer et al. nel 2017 pubblicarono una casistica di ricostruzioni con protesi e mesh porcina (Strattice®) in cui mostrarono buoni risultati in termini di degenza ospedaliera, dolore postoperatorio e risultato estetico [75].

L'utilizzo di mesh Braxon® per la ricostruzione prepettorale fu descritto la prima volta da Berna et al. nel 2014 [56]. Successivamente Vidya et al. nel 2016 effettuarono uno studio multicentrico su 79 casi di ricostruzione con la stessa ADM, con un follow-up medio di 17,9 mesi [60]. Gli Autori riscontrarono sieroma nel 5% dei casi, perdita dell'impianto nel 2%, deiscenza della ferita nel 3% dei casi e necrosi nell'1% dei casi. Inoltre reputarono il device di facile utilizzo, anche se non menzionando i tempi operatori, i tempi di degenza o la sierosità. Un altro studio di Jafferbhoy et al. su 64 pazienti mostrava

un tasso di complicanze maggiore (sieroma 23%, ematoma 6,25%, necrosi 3,12%, perdita dell'impianto 10,2%) [76]. Jafferbhoy et al. l'anno successivo (nel 2017) pubblicarono i risultati di uno studio multicentrico prospettico su 78 ricostruzioni prepettorali immediate con Braxon® riscontrando tassi di complicanze simili alla ricostruzione dual-plane, con un 23% di sieroma e 10% di perdita dell'impianto [76].

Più di recente sono stati pubblicati i risultati dello studio multicentrico retrospettivo iBAG (international Braxon Audit Group), condotto su 30 centri e 1186 pazienti per 1450 mammelle, con un follow-up di 6 anni [66]. In questo studio viene riportato un tasso di perdita dell'impianto del 6,5% dei, sieroma nel 7,7% dei casi, deiscenza della ferita nel 4,6%, necrosi nel 3,2% dei casi, infezione nel 4,8% dei casi, *red breast syndrome* nel 3,3% dei casi e contrattura capsulare nel 2,1%. La maggior parte delle complicanze era riportata nel periodo postoperatorio immediato. Inoltre, come prevedibile, è stata riscontrata un'associazione tra contrattura capsulare e radioterapia postoperatoria (RR=3.90; P-value < 0.05), tra formazione di sieroma e chirurgia ascellare (RR = 1.67; P-value = 0.039) e tra infezione, diabete (RR = 4.026; P-value = 0.003), storia di fumo di sigaretta (P-value = 0.016. RR = 2,15 per gli ex-fumatori e 2,08 per i fumatori attivi) e dissezione ascellare (RR = 2.17; P-value = 0.009) e una più lunga degenza postoperatoria in pazienti sottoposte a chemioterapia neoadiuvante (p = 0.003), radioterapia (p = 0.018) o chirurgia sul cavo ascellare (0,008). Infine i fattori maggiormente correlati con la necrosi dei lembi erano il volume dell'impianto e la storia di fumo di sigaretta (P < 0.05) e i fattori correlati con lo sviluppo di *red breast syndrome* erano il fumo di sigaretta e il diabete mellito (rispettivamente RR = 2.42 e RR = 3.90; P-value = 0.02).

Infine recentemente Liu J et al. hanno pubblicato una revisione della letteratura includendo 18 studi e un totale di 2941 casi di ricostruzione mammaria con utilizzo di protesi e mesh (sia prepettorale che dual plane), focalizzandosi in particolare sui tassi di contrattura capsulare [58]. Gli Autori hanno calcolato un tasso di contrattura capsulare del 2,4%, con variabilità in base al tipo di ADM (1,2% utilizzando mesh di derivazione umana, come l'Alloderm®, 3,4% utilizzando mesh di derivazione porcina, come la Strattice®, e 4,3% utilizzando ADM di derivazione bovina, come la SurgiMend®) e un rischio 5,2% più alto in pazienti sottoposte a radioterapia. Nonostante questi risultati, gli Autori concludevano che la grande variabilità tra gli studi citati e la mancanza di studi di alta qualità potrebbero influenzare i risultati dell'analisi per sottogruppi [58].

Studio	N. pz (P) e mesh (B)	ADM	FUP medio (m)	RBS	Perdita impianto	Sieroma	Deiscenza ferita	Necrosi lembi	Infezione	Contrattura capsulare	Ematoma
Newman 2011[67]	B 789	Alloderm®	13,7	ND	ND	3,3%	ND	3,3%	5,6%	ND	ND
Reitsamer 2015 [75]	P 13 B 22	Strattice® Prepec	6	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	4,5%
Palaia 2015 [68]	P 450 B 603	Alloderm®/ FlexHD® 2-stage	5 years	ND	8%	13%	3%	ND	10%	ND	ND
Vidya 2017 [60]	P 70 B 100	Braxon® Prepec	17,9	0%	2%	5%	3%	1%	0%	0%	2%
Masià 2020 [66]	P 1186 B 1450	Braxon® Prepec	22,7	3,3%	6,5%	7,7%	4,6%	3,2%	4,8%	2,1%	2,1%
Jafferbhoy 2017 [76]	P 64 B 78	Braxon® Prepec	9,98	ND	10,2%	23%	1,56%	3,12%	6,25%	ND	6,25%
Jones 2019 [73]	P 234 B 305	Alloderm® Prepec	15,1	ND	6,7%	5,2%	ND	ND	ND	0,9%	0,9%
Safran 2020 [74]	P 201 B 313	Alloderm® Prepec	ND	ND	ND	2,2%	ND	ND	2,2%	ND	2,9%
Liu J 2020 [58]	B 2941	Alloderm®, Strattice®, SurgiMend®	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	2,4%	ND

Tabella 4 – Principali studi clinici sulle complicanze relative a ricostruzione con protesi e ADM. RBS = Red Breast Syndrome; ADM = Acellular Dermal Matrix; FUP = Follow-Up

L'analisi di questi studi, tuttavia, ne mette in evidenza alcuni limiti. Le popolazioni esaminate sono molto eterogenee e poco confrontabili; spesso non sono presenti dati sull'ospedalizzazione, i tempi operatori o la sierosità (al di là del tasso di sieromi osservato); pochi studi confrontano più tipi di mesh o più tecniche chirurgiche nell'ambito della stessa équipe. Inoltre nessuno studio ha studiato "in vivo" il processo di integrazione della mesh biologica.

LA APM EXASHAPE BIORIPAR

Nel 2018 Bielli et al pubblicarono i risultati del loro lavoro di sviluppo di un nuovo protocollo di decellularizzazione applicato ad un substrato di pericardio bovino, ideato con l'obiettivo di produrre una APM con caratteristiche strutturali e meccaniche superiori rispetto a quelle in commercio e ridotta massa biologica, denominata Bioripar® [44]. Gli studi in vitro dimostrarono una concentrazione di DNA 10 volte inferiore rispetto al tessuto di origine, con preservazione della struttura tridimensionale di collagene ed elastina e proprietà meccaniche (resistenza ed estensibilità) superiori rispetto ad una APM

in commercio molto utilizzata in chirurgia senologica ricostruttiva (Tutomes®). Successivamente venne condotto uno studio in vivo su modello animale utilizzando le stesse APM (Bioripar® e Tutomes®) e i risultati confermarono le proprietà biomeccaniche di Bioripar® e dimostrarono una buona integrazione della APM nei tessuti dell'ospite, con maggiore neoangiogenesi (migrazione di cellule CD31+) e minore reazione infiammatoria (presenza di cellule CD3+) rispetto alla ADM Tutomes® [46].

Questi studi portarono allo sviluppo di una nuova APM, denominata Exashape Bioripar®, non crosslinkata, dotata di sterilità terminale, utilizzabile previa reidratazione e costituita da due strati: uno strato fibroso esterno, poroso (che funge da "guida" per il ripopolamento cellulare), e uno strato compatto interno che funge da supporto strutturale. Inoltre possiede una massa biologica ridotta rispetto ad altre mesh biologiche (es. Tutomes® o Braxon®), caratteristica che consentirebbe di stimolare la ripopolazione cellulare anche in contesti caratterizzati da scarsa vascolarizzazione (come i tessuti radiotrattati).

Attualmente viene commercializzata più varianti, tra cui una presagomata (Bioshield Pocket®) che può essere avvolta anteriormente alla protesi in modo rapido per un utilizzo nelle ricostruzioni prepettorali, e una semilunare o rettangolare perforata (Exashape Grid®) da utilizzare per le ricostruzioni *dual plane*.

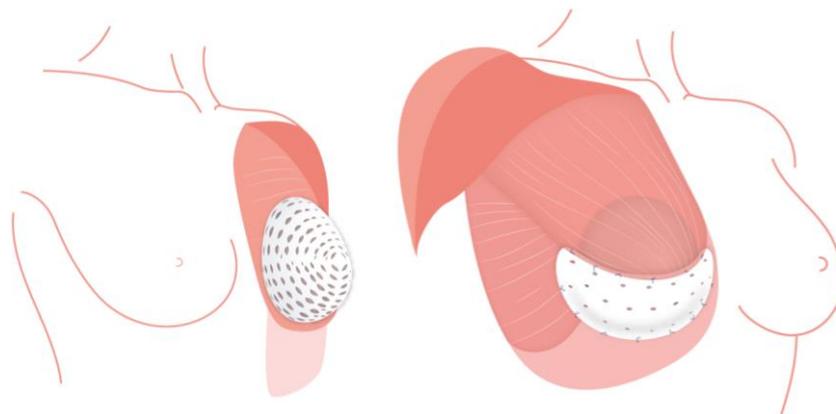


Figura 8 - Esempi di posizionamento della ADM Exashape Bioshield Pocket (sinistra) ed Exashape Grid (destra)

Si tratta dell'unica mesh biologica attualmente in commercio per la quale siano disponibili precisi dati preclinici e su modello animale riguardo caratteristiche biomeccaniche e processo di integrazione. Inoltre è dotata di caratteristiche molto innovative, che dovrebbero tradursi clinicamente in rapidi tempi di integrazione, riduzione della sierosità, della risposta infiammatoria e delle complicanze specifiche associate all'utilizzo di mesh biologiche.

In conclusione, le mesh biologiche sono dei materiali innovativi che portano a molteplici vantaggi, ma anche ad alcune complicanze specifiche. Le prime mesh sviluppate avevano un tasso di *red breast syndrome*, sieromi e infezioni più alto per via della reazione di ipersensibilità suscitata dai residui di DNA ancora presenti, mentre nei materiali più recenti le nuove tecniche di decellularizzazione hanno permesso di ridurre questo tipo di reazioni. Dagli ultimi studi su modelli animali [46] si è giunti alla conclusione che una riduzione della massa biologica utilizzata può portare ad un aumento dell'integrazione tissutale e riduzione della flogosi periprotetica senza pregiudicare la resistenza biomeccanica. Da questo presupposto sono stati sviluppati nuovi materiali (come l'APM Exashape®) che clinicamente potrebbero portare ad una riduzione delle complicanze specifiche proprie delle mesh biologiche e ad un miglioramento dell'integrazione tissutale.

OBIETTIVO DELLO STUDIO

Obiettivo primario dello studio è la valutazione “in vivo” della sicurezza della mesh biologica Exashape Bioripar® (di seguito Exashape®), studiando il tasso di complicanze specifiche nel posizionamento *dual plane* o *prepectoral* e comparandolo con la ricostruzione *prepectoral* utilizzando una delle ADM più utilizzate in Italia (Braxon®) e con la tecnica “classica” di ricostruzione in due tempi (DBR) con espansore e protesi.

Obiettivi secondari sono la valutazione della tollerabilità e dell'efficacia della APM Exashape®, studiando sierosità, tempo di permanenza dei drenaggi, tempi operatori ed analizzando “in vivo” il processo di integrazione e rimodellamento descritto nei modelli animali [46] mediante studi ecografici seriati.

L'ipotesi è che la ricostruzione con Exashape® comporti una ridotta sierosità e un basso tasso di complicanze, considerato che il nuovo processo di decellularizzazione con cui è prodotta, la microperforazione e la mancata copertura della parte posteriore della protesi nell'approccio *prepectoral* determinano una riduzione della massa biologica e sono associati nel modello animale ad una ridotta reazione infiammatoria. In aggiunta, lo studio ecografico dell'integrazione, del quale non sono presenti dati in letteratura, potrebbe fornire dati utili per la comprensione di questo processo biologico e il perfezionamento futuro di questo tipo di materiali.

MATERIALI E METODI

DISEGNO DELLO STUDIO

Si tratta di uno studio pilota prospettico osservazionale svolto in un singolo Centro volto a valutare la sicurezza, efficacia e tollerabilità della ricostruzione con utilizzo di mesh Exashape®, ponendola a confronto con la ricostruzione con un altro tipo di mesh molto studiata e utilizzata in Italia (Braxon®) e con la ricostruzione mammaria in due tempi con l'uso di espansore e protesi definitiva.

Sono state incluse le pazienti consecutive che si siano sottoposte dal 2020 al 2022 ad intervento chirurgico di SSM (mastectomia skin-sparing), SRM (skin-reducing mastectomy) o NSM (nipple-sparing mastectomy), per patologia neoplastica o a scopo profilattico, e ricostruzione con l'uso di mesh biologiche. Le pazienti sono state suddivise in tre gruppi a seconda del tipo di mesh biologica utilizzata e dal tipo di tecnica (prepettorale con Exashape®, gruppo A1, dual-plane con Exashape®, gruppo A2, prepettorale con Braxon®, gruppo B).

Il tipo di procedura è stato selezionato come segue: pazienti con mammelle non ptosiche o con ptosi di primo grado e di dimensioni medio-piccole e sufficiente spessore dei lembi di mastectomia (> 2 cm o tipo 3 secondo Rancati [77]) sono state sottoposte a ricostruzione *prepettorale* con protesi e mesh biologica (Exashape® o Braxon®, a seconda della disponibilità), mentre le pazienti con mammelle di dimensioni maggiori, ptosi di secondo o terzo grado e ridotto spessore dei lembi sono state sottoposte a ricostruzione dual-plane con mesh Exashape®.

Il gruppo di pazienti è stato confrontato con un gruppo di pazienti omogenee per età e caratteristiche biometriche sottoposte a ricostruzione in due tempi con l'uso di espansore e protesi definitiva nel medesimo intervallo temporale (gruppo C, Figura 9).

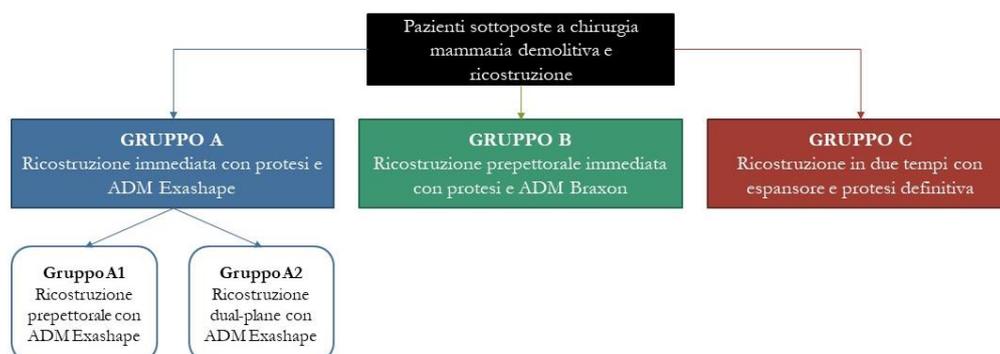


Figura 9 - Disegno dello studio

Criteri di esclusione sono stati: diagnosi di patologie del collagene o autoimmuni, obesità (BMI > 30 kg/m²), diabete mellito tipo 2, mancanza di indicazione per ricostruzione mammaria come da meeting multidisciplinare (MDM), età > 70 anni, pregressa radioterapia sulla parete toracica, pazienti forti fumatrici (> 20 sigarette al giorno).

Lo studio è stato condotto in accordo con la Dichiarazione di Helsinki e ogni partecipante ha firmato un apposito consenso informato.

OUTCOME

Endpoint primario è stato il confronto del tasso di complicanze maggiori e minori riscontrate durante il follow-up nei vari gruppi.

Sono state definite complicanze maggiori: perdita dell'impianto, deiscenza della ferita, necrosi dei lembi, contrattura capsulare (almeno II grado di Becker).

Sono state definite come complicanze minori: *red breast syndrome*, infezione risolta con somministrazione di antibioticoteraia, sieroma risolto con aspirazione di liquido, ematoma risolto con drenaggio o aspirazione.

Endpoint secondari sono stati la valutazione di: sierosità totale, tempi operatori (al netto di eventuale chirurgia sul cavo ascellare) e tempi di permanenza dei drenaggi e lo studio dell'integrazione della membrana biologica mediante ecografie mammarie seriate nei gruppi A1 e A2, con misurazione dello spessore della mesh, del grado di vascolarizzazione in eco-color doppler in una scala a quattro elementi e della rigidità della mesh espressa in kPa mediante elastosonografia.

PROCEDURE CHIRURGICHE

Nelle pazienti del gruppo A1 e B, a seguito dell'intervento di mastectomia (SSM, SRM o NSM) ed eventuale chirurgia su cavo ascellare (biopsia del linfonodo sentinella, SLNB o linfectomia ascellare, ALND), è stata reidratata e preparata la mesh biologica per rivestire il dispositivo protesico, quindi è stata posizionata la protesi rivestita dalla mesh (Exashape®, Figura 10, o Braxon®, Figura 11) in sede prepettorale e fissata a punti staccati.

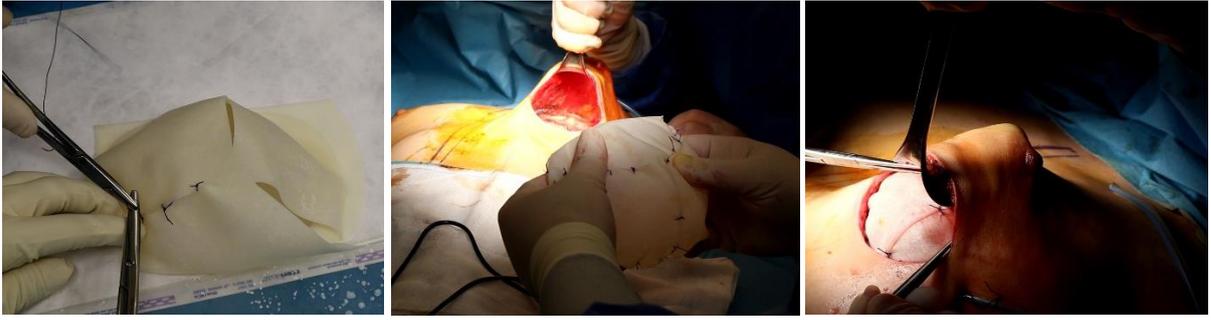


Figura 10 - Montaggio e posizionamento *prepectoral* di protesi rivestita con ADM Braxon

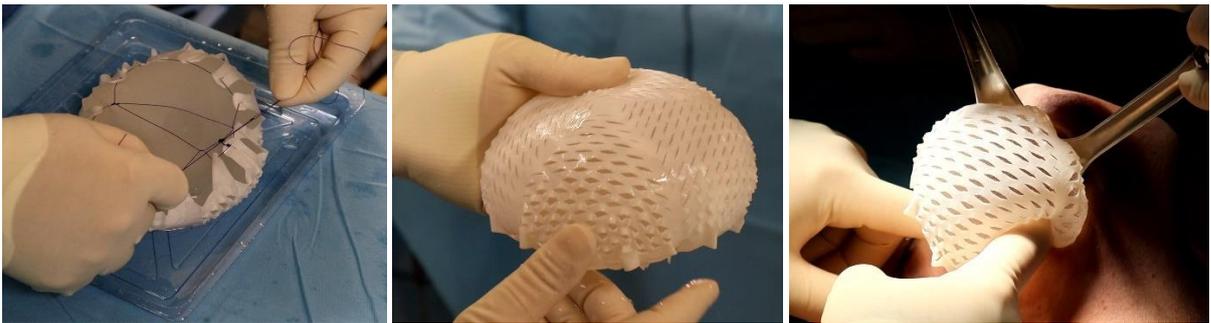


Figura 11 - Montaggio e posizionamento *prepectoral* di protesi rivestita con APM Exashape

Nelle pazienti del gruppo A2, dopo l'intervento demolitivo, è stata allestita una tasca "ibrida" tra muscolo e mesh, disinserendo inferiormente il muscolo gran pettorale e suturandolo alla mesh biologica, quindi è stata inserita la protesi mammaria all'interno della tasca (Figura 12).



Figura 12 - Reidratazione, montaggio e posizionamento dual plane della APM Exashape

Nelle pazienti del gruppo C, a seguito dell'intervento di mastectomia ed eventuale chirurgia su cavo ascellare, è stata allestita una tasca tra i muscoli grande e piccolo pettorale e quindi posizionato un espansore tissutale preriempito con 100cc di soluzione fisiologica e 5cc di blu di metilene come da normale pratica clinica. Nel secondo tempo chirurgico (a distanza 6 mesi), tramite la stessa incisione, è stato rimosso l'espansore completamente espanso, effettuato un eventuale rimodellamento tascale con capsulotomie multiple e posizionata la protesi definitiva previo posizionamento di protesi di prova (*sizer*).

RACCOLTA DATI PERIOPERATORI

Per ogni paziente sono stati registrati i seguenti dati:

- Dati biometrici (altezza, peso, BMI);
- Dati sulla protesi (tipo di protesi, azienda, volume in cc);
- Dati sulla mesh (tipo di mesh, dimensioni, azienda, codice mesh);
- Dati operatori (tipo di intervento demolitivo e ricostruttivo, durata dell'intervento totale e per singolo lato);
- Complicanze maggiori (perdita dell'impianto, deiscenza della ferita, necrosi dei lembi, contrattura capsulare di III o IV grado di Becker);
- Complicanze minori (*red breast syndrome*, infezione risolta con somministrazione di antibioticoteraia, sieroma risolto con aspirazione di liquido, ematoma risolto con drenaggio o aspirazione);
- Dati postoperatori (sierosità destra, sinistra e totale, giorni di permanenza dei drenaggi);
- Dati ecografici: spessore della APM per singolo quadrante, neovascolarizzazione tramite ecocolor doppler, rigidità della mesh tramite elastosonografia in KPa;
- Durata dell'intervento, suddivisa in durata totale, durata per singolo lato, durata procedura demolitiva (mammaria e ascellare), durata procedura ricostruttiva.

I tempi operatori medi sono stati calcolati per singolo lato ed escludendo il tempo utilizzato per l'eventuale chirurgia del cavo ascellare. Per le pazienti sottoposte a ricostruzione in due tempi, inoltre, sono stati sommati i tempi operatori dei singoli interventi. Nelle pazienti sottoposte ad intervento bilaterale è stata fatta la media dei tempi operatori dei due lati.

Per quanto riguarda i drenaggi chirurgici, i dati sono stati raccolti dal personale infermieristico nei giorni di degenza operatoria e dalla paziente stessa, opportunamente informata, durante la convalescenza, in un apposito modulo. È stata esclusa dal conteggio la quantità drenata dall'eventuale drenaggio in sede ascellare, in quanto per evitare contaminazioni sono state chiuse eventuali vie di comunicazione tra la tasca mammaria e la regione ascellare. Il drenaggio è stato rimosso quando la quantità giornaliera scendeva sotto i 20 cc. Nelle pazienti sottoposte a ricostruzione in due tempi sono state sommate le quantità drenate e i giorni di permanenza del drenaggio dei due interventi.

Tutte le pazienti sono state dimesse dopo due notti di ricovero ospedaliero.

STUDIO ECOGRAFICO

Le pazienti, nel postoperatorio, sono state sottoposte a controlli ecografici seriatati (a 1, 3, 6, 12 mesi) da un singolo ecografista senologo con apposito training per il riconoscimento della mesh e un singolo ecografo di ultima generazione (Hologic Supersonic® Mach™ 30), mediante sonda lineare ad alta frequenza con elastosonografia e color-doppler. Nelle pazienti sottoposte a ricostruzione dual-plane sono state effettuate scansioni standardizzate a livello dei quadranti infero-interno, infero-esterno e a cavallo dei quadranti inferiori, mentre nelle pazienti sottoposte a ricostruzione prepettorale sono state effettuate scansioni standardizzate a livello di ogni quadrante mammario. I dati su spessore della mesh (in millimetri), neovascolarizzazione (in una scala a quattro elementi, Tabella 5) e durezza elastosonografica (in kPa) sono stati raccolti per singolo quadrante, successivamente è stata calcolata una media per ognuna variabile in ogni paziente nei vari tempi (1, 3, 6, 12 mesi).

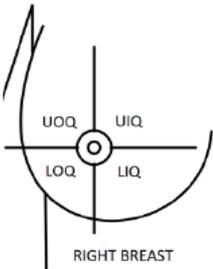
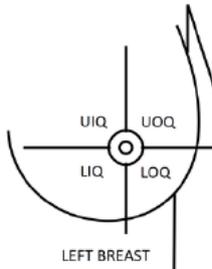
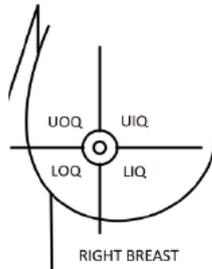
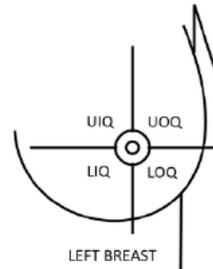
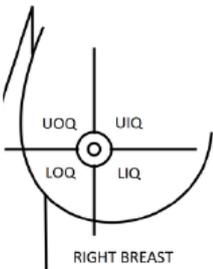
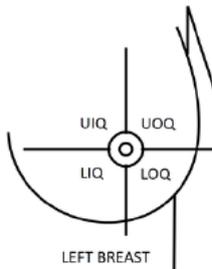
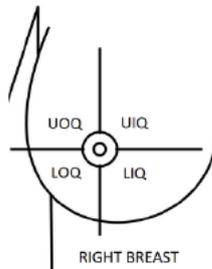
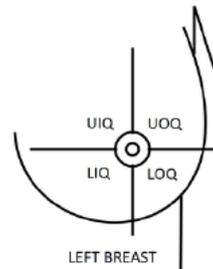
Score di vascolarizzazione in eco-color doppler	
Assenza di vascolarizzazione	0
Presenza di vascolarizzazione limitata con piccoli vasi, ridotta rispetto ai tessuti soprastanti	+
Presenza di vascolarizzazione indistinguibile rispetto ai tessuti soprastanti	++
Presenza di vascolarizzazione con neovasi, aumentata rispetto ai tessuti soprastanti	+++

Tabella 5 – Score di valutazione eco-color doppler utilizzato

Per la raccolta dati ecografica è stata realizzata una scheda di raccolta dati ad hoc per standardizzare le misurazioni (Figura 13).

**SCHEDA DI RACCOLTA DATI ECOGRAFICI
MONITORAGGIO INTEGRAZIONE MESH BIOLOGICA**

Dati anagrafici e anamnestici	
Cognome e nome:	Data di nascita:
Data intervento:	Data odierna:
Controllo a: <input type="checkbox"/> 1 mese <input type="checkbox"/> 3 mesi <input type="checkbox"/> 6 mesi <input type="checkbox"/> 12 mesi	
Tipo di ricostruzione: <input type="checkbox"/> Prepectoral <input type="checkbox"/> Dual Plane	
Complicanze maggiori: <input type="checkbox"/> Perdita dell'impianto <input type="checkbox"/> Necrosi dei lembi <input type="checkbox"/> Deiscenza della ferita <input type="checkbox"/> Contrattura capsulare di grado sec. Becker	
Complicanze minori: <input type="checkbox"/> Red breast syndrome <input type="checkbox"/> Sieroma <input type="checkbox"/> Infezione <input type="checkbox"/> Ematoma	

Mesh			
Visibilità della mesh		Neovascolarizzazione	
			
Spessore (mm)		Elastosonografia (kPa)	
			

Altre osservazioni:

Figura 13 - Scheda di raccolta dati ecografica

ANALISI STATISTICA

È stata condotta un'analisi descrittiva per rappresentare le principali caratteristiche del campione stratificata per genere, età, tipo di tecnica, tipo di impianto e tipo di procedura. Le analisi descrittive dei dati quantitativi sono state presentate mediante media e deviazione standard per i dati con distribuzione normale e con mediana e intervallo interquartile (25% e 75%) per i dati con distribuzione non normale. Le variabili qualitative verranno presentate in termini di distribuzioni di frequenza.

Il confronto tra variabili dicotomiche tra i gruppi è stato effettuato mediante test del chi-quadro; il confronto tra variabili continue tra i gruppi è stato effettuato mediante Mann Whitney test o test di Kruskal-Wallis (per variabili non normalmente distribuite) o con t-test o ANOVA test (per variabili normalmente distribuite).

Le correlazioni sono state effettuate mediante test di Spearmann per variabili non normalmente distribuite e di Pearson per variabili normalmente distribuite.

Le analisi statistiche sono state implementate con una significatività pari a $p < 0.05$, usando il software SPSS versione 20.

RISULTATI

Sono state sottoposte ad intervento chirurgico di mastectomia totale e ricostruzione 26 pazienti tra il 2020 e il 2022, per un totale di 32 impianti protesici posizionati e 21 mesh biologiche utilizzate (di cui 14 Exashape® e 7 Braxon®). 10 pazienti sono state sottoposte a chirurgia mammaria demolitiva e ricostruzione con utilizzo di mesh Exashape® (6 con protesi in posizione dual-plane e mesh Exashape Grid® semilunare perforata e 4 con protesi *prepectoral* e mesh Exashape Bioshield Pocket®) e 6 pazienti a chirurgia mammaria demolitiva e ricostruzione con utilizzo di protesi *prepectoral* e mesh Braxon®. Sono state selezionate 10 pazienti con caratteristiche biometriche omogenee e sottoposte a chirurgia mammaria demolitiva e ricostruzione in due tempi con utilizzo di espansore e protesi definitiva (Figura 14).

Del totale delle pazienti, 23 sono state sottoposte ad intervento chirurgico per neoplasia e 3 pazienti per prevenzione (mutazione germinale BRCA).

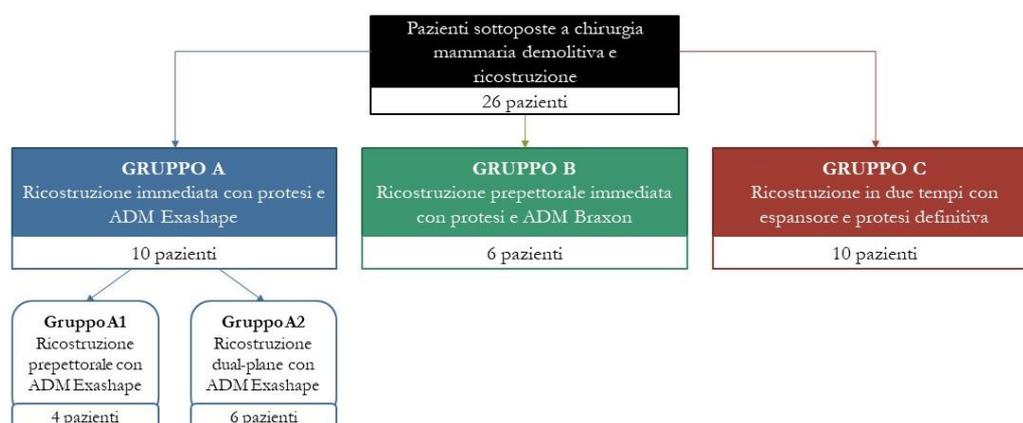


Figura 14 - Numero di pazienti per gruppo

I gruppi sono risultati omogenei per età ($p = 0,637$). L'età mediana è risultata 47,5 (44,8-52,5) anni nel gruppo A1, 46 (42,0-52,5) anni nel gruppo A2, 44,5 (37,6-50,0) anni nel gruppo B e 50 (42,0-57,3) anni nel gruppo C.

I gruppi sono risultati omogenei per BMI ($p = 0,600$). Il BMI medio è risultato $25,3 \pm 3,3$ kg/m² nel gruppo A1, $22,2 \pm 4,0$ kg/m² nel gruppo A2, $23,1 \pm 3,7$ kg/m² nel gruppo B, $23,0 \pm 3,2$ kg/m² nel gruppo C.

Nel gruppo A1, 3 pazienti sono state sottoposte a mastectomia nipple sparing (11,5% del totale delle pazienti) e una paziente a mastectomia skin reducing (3,8%); nel gruppo A2, 4 pazienti sono state sottoposte a mastectomia nipple sparing (15,4%) e 2 pazienti a mastectomia skin sparing (7,7%); nel gruppo B tutte le pazienti sono state sottoposte a mastectomia nipple sparing (23,1%); nel gruppo C, 7

pazienti sono state sottoposte a mastectomia nipple-sparing (26,9%), 2 pazienti a mastectomia skin sparing (7,7%) e una paziente a mastectomia skin reducing (3,8%).

Tutte le pazienti sono state sottoposte a ricostruzione utilizzando protesi mammarie testurizzate, rotonde o anatomiche. I gruppi sono risultati omogenei per volume protesico medio ($p = 0,215$). La dimensione media della protesi è stata di $445 \pm 93,4$ cc nel gruppo A1, $455 \pm 124,7$ cc nel gruppo A2, $391,7 \pm 91,3$ cc nel gruppo B e $434,5 \pm 68,1$ cc nel gruppo C (Tabella 5).

	Exashape prepec (A1)		Exashape dual plane (A2)		Braxton (B)		Due tempi (C)		P	
	N	%			N	%	N	%		
Numero di pazienti	4	15,4%	6	23,1%	6	23,1%	10	38,5%		
Numero di mammelle	5	15,6%	9	28,1%	7	21,9%	11	34,4%		
Età mediana (intervallo interquartile)	47,5 (44,8-52,5)		46,0 (42,0-52,5)		44,5 (37,6-50,0)		50,0 (42,0-57,3)		0,637*	
BMI medio (kg/m²)	25,3 \pm 3,3		22,2 \pm 4,0		23,1 \pm 3,7		23,0 \pm 3,2		0,600**	
Volume protesico medio	445 \pm 93,4		455 \pm 124,7		391,7 \pm 91,3		434,5 \pm 68,1		0,215**	
Chirurgia demolitiva										
	NSM	3	11,5%	4	15,4%	6	23,1%	7	26,9%	
	SSM	0	0%	2	7,7%	0	0%	2	7,7%	
	SRM	1	3,8%	0	0%	0	0%	1	3,8%	

Tabella 5 – Analisi di popolazione. NSM = nipple sparing mastectomy; SSM = skin sparing mastectomy, SRM = skin reducing mastectomy

*calcolata con Test di Kruskal-Wallis

** calcolata con ANOVA univariata

Le specifiche di ogni singola paziente sono riportate nella Tabella 6.

Caso	Gruppo di studio	Lato	Età (anni)	BMI (kg/m ²)	Tipologia di paziente	Volume protesi (cc)	Intervento demolitivo	Intervento ricostruttivo	Durata per lato totale*	Sierosità per lato**	Giorni permanenza drenaggi***	Follow-up (mesi)	Complicanze Maggiori	Complicanze Minori
1	A2	Bilat	44	18,07	Prevenzione	345	NSM	PD+M dual plane	120	1420	16	7	0	0
2	B	SN	32	17,58	Oncologica	415	NSM	PD+M prepectoral	160	1660	20	7	Necrosi lembi	0
3	A1	DX	44	28,87	Oncologica	545	SRM	PD+M prepectoral	102	1260	14	6	0	Sieroma
4	B	SN	43	23,21	Oncologica	300	NSM	PD+M prepectoral	115	1380	12	19	Deiscenza ferita	0
5	B	SN	46	28,91	Oncologica	545	NSM	PD+M prepectoral	100	1520	17	16	0	Sieroma Infezione
6	A1	Bilat	47	27,04	Prevenzione	415	NSM	PD+M prepectoral	90	1160	14	16	0	0
7	A2	DX	54	28,39	Oncologica	650	SRM	PD+M dual plane	60	1275	10	19	0	Ematoma
8	A2	SN	36	20,81	Oncologica	375	NSM	PD+M dual plane	100	1420	12	13	0	0
9	A1	SN	48	21,63	Oncologica	330	NSM	PD+M prepectoral	55	1225	12	20	0	0

10	A2	DX	52	26,24	Oncologica	570	SSM	PD+M dual plane	90	1280	11	14	0	0
11	C	SN	58	19,38	Oncologica	370	SRM	DBR	210	1135	18	29	0	0
12	C	DX	51	23,18	Oncologica	490	SSM	DBR	215	1145	19	19	Deiscenza ferita	Sieroma
13	C	Bilat	42	19,37	Prevenzione	340	NSM	DBR	300	1070	16	19	0	Ematoma
14	C	SN	33	24,36	Oncologica	490	NSM	DBR	155	1150	19	19	0	0
15	C	SN	42	22,78	Oncologica	440	NSM	DBR	160	1250	22	18	Contrattura capsulare	0
16	C	SN	59	28,96	Oncologica	460	NSM	DBR	235	1215	22	21	0	0
17	C	DX	54	26,32	Oncologica	545	NSM	DBR	220	1145	20	19	0	Ematoma
18	C	SN	44	19,94	Oncologica	350	NSM	DBR	175	1020	17	19	0	0
19	C	SN	57	24,75	Oncologica	465	SSM	DBR	190	1070	17	17	Contrattura capsulare	0
20	C	SN	49	22,2	Oncologica	395	NSM	DBR	205	1215	21	15	0	0
21	A2	Bilat	47	18,61	Oncologica	375	NSM	PD+M dual plane	160	1270	12	4	0	0
22	A2	Bilat	45	20,9	Oncologica	415	NSM	PD+M dual plane	255	1310	14	4	0	0
23	A1	DX	54	23	Oncologica	490	NSM	PD+M prepectoral	90	1160	15	4	0	0

24	B	Bilat	39	24,64	Oncologica	415	NSM	PD+M prepectoral	120	1540	15	4	0	0
25	B	DX	48	21,45	Oncologica	300	NSM	PD+M prepectoral	130	1390	19	4	0	0
26	B	SN	56	22,56	Oncologica	375	NSM	PD+M prepectoral	115	1480	18	4	0	0

Tabella 6 – Casistica complessiva. NSM = nipple sparing mastectomy, SSM = skin sparing mastectomy, SRM = skin reducing mastectomy. DX = destra; SN = sinistra; Bilat = bilaterale. PD + M = protesi definitiva e mesh biologica; DBR = delayed breast reconstruction (ricostruzione in due tempi con espansore e protesi definitiva).

**Escludendo il tempo dedicato all'eventuale chirurgia ascellare e considerando la media tra i due lati in caso di chirurgia bilaterale*

***Escludendo l'eventuale drenaggio in sede ascellare*

****Considerando una quantità standard per la rimozione del drenaggio pari a 20cc*

VALUTAZIONE DELLA SICUREZZA

Sono state osservate un totale di 5 complicanze maggiori e 7 complicanze minori. Nei gruppi A1 e A2 sono state osservate 2 complicanze minori e nessuna complicanza maggiore, nel gruppo B sono state osservate 2 complicanze maggiori e 2 complicanze minori e nel gruppo C sono state osservate 3 complicanze maggiori e 3 complicanze minori (Tabella 7).

In particolare, con un follow-up medio di 13,7 mesi, in nessuna paziente è stata osservata *red breast syndrome* o perdita dell'impianto. In una paziente del gruppo C e una paziente del gruppo B è stata riscontrata deiscenza parziale della ferita chirurgica e in una paziente del gruppo B (sottoposta a chemioterapia neoadiuvante), parziale necrosi dei lembi di mastectomia. Tutte queste complicanze sono state trattate conservativamente in anestesia locale, con preservazione dell'impianto. In una paziente del gruppo A1, una paziente del gruppo B e una del gruppo C è stato osservato una raccolta di siero entro 30 giorni dall'intervento che ha necessitato di aspirazione ambulatoriale. In una paziente del gruppo B è stato osservato infezione della ferita che ha necessitato di terapia antibiotica. In una paziente del gruppo A1 e due del gruppo C è stata osservata la formazione di un ematoma entro 30 giorni dall'intervento, guarito spontaneamente e senza sequele. In due pazienti del gruppo C sono stati osservati segni iniziali di contrattura capsulare (II grado di Becker) dopo un follow-up di 17 e 18 mesi.

	Exashape® prepec (A1)	Exashape® dual plane (A2)	p (A1 vs A2)	Braxon® (B)	p (A1 vs B)	Due tempi (C)	p (A2 vs C)
Numero di complicanze maggiori	0	0	1,000	2	0,467	3	0,250
Numero di complicanze minori	1	1	1,000	2	0,335	3	1,000
Numero di complicanze totali	1	1	1,000	4	0,633	6	0,383
Percentuale di pazienti con complicanza	1/4 (25%)	1/6 (16,7%)	1,000	3/6 (50%)	0,571	5/10 (50%)	0,307
Contratture capsulari	0 (0%)	0 (0%)		1 (16,7%)		2 (20%)	
Perdite dell'impianto	0 (0%)	0 (0%)		0 (0%)		0 (0%)	
Necrosi dei lembi	0 (0%)	0 (0%)		1 (16,7%)		0 (0%)	
Deiscenze di ferita	0 (0%)	0 (0%)		0 (0%)		1 (10%)	
Red breast syndrome	0 (0%)	0 (0%)		0 (0%)		0 (0%)	
Sieromi	1 (25%)	0 (0%)		1 (16,7%)		1 (10%)	
Infezioni	0 (0%)	0 (0%)		1 (16,7%)		0 (0%)	
Ematomi	0 (0%)	1 (16,7%)		0 (0%)		2 (20%)	

Tabella 7 – Dati sulle complicanze registrate nei vari gruppi

TEMPI OPERATORI

Nelle pazienti del gruppo A1 l'intervento è durato in media $84,3 \pm 20,3$ minuti, nel gruppo A2 è stata registrata una durata media di $130,8 \pm 69,3$ minuti, nel gruppo B di $123,3 \pm 20,4$ minuti e nel gruppo C di $206,5 \pm 42,0$ minuti (Tabella 8). La media aggregata dei casi sottoposti a ricostruzione con Exashape® (gruppi A1 e A2) è risultata di $112,2 \pm 58,2$ minuti. La media aggregata dei casi sottoposti a ricostruzione con qualsiasi tipo di mesh biologica (gruppi A1, A2 e B) è risultata di $116,4 \pm 46,9$ minuti.

Non sono state riscontrate differenze statisticamente significative tra i tempi operatori dei gruppi A1 e A2, né tra la media aggregata dei gruppi A1 e A2 e il gruppo B.

Sono invece state registrate differenze statisticamente significative tra i due gruppi sottoposti a ricostruzione *prepectoral* (A1 e B), con una durata media maggiore per il gruppo B ($p = 0,018$). Confrontando le medie dei tempi operatori tra i due gruppi sottoposti a ricostruzione *dual plane* (A2 con mesh Exashape® e C con espansore e protesi definitiva), sono risultati tempi significativamente maggiori per il gruppo C ($p = 0,016$).

Confrontando le medie dei tempi operatori dei gruppi sottoposti a ricostruzione con qualsiasi tipo di mesh (A1, A2 e B) e il gruppo sottoposto a ricostruzione con espansore e protesi (C), si sono riscontrate differenze statisticamente significative ($p < 0,001$) con una maggiore durata per il gruppo C.

SIEROSITÀ

Per quanto riguarda la sierosità, è stata riscontrata una mediana di 1192,5 (1160,0-1251,3)cc nel gruppo A1, 1295,0 (1273,8-1420,0)cc nel gruppo A2, 1435,0 (1380,0-1570,0)cc nel gruppo B e 1145 (1070,0-1215,0)cc nel gruppo C. La mediana aggregata di sierosità dei gruppi sottoposti a ricostruzione con ADM è risultata 1345,0 (1262,5-1420,0)cc.

Nel confronto tra le due tecniche ricostruttive con l'utilizzo di Exashape® è risultata significativamente maggiore nel gruppo A2 rispetto al gruppo A1 ($p = 0,010$). Confrontando le due tecniche ricostruttive *prepectoral* è risultata significativamente maggiore nel gruppo B rispetto al gruppo A1 ($p = 0,010$), mentre confrontando le due tecniche ricostruttive *dual plane* è risultata significativamente maggiore nel gruppo C rispetto al gruppo A2 ($p < 0,001$).

Confrontando infine la mediana aggregata dei gruppi con il gruppo sottoposto a ricostruzione con espansore e protesi definitiva, è risultata una differenza statisticamente significativa con maggiore sierosità nel gruppo C rispetto alla mediana aggregata dei gruppi restanti, con $p < 0,001$.

TEMPI DI PERMANENZA DEI DRENAGGI

Per quanto riguarda i tempi di permanenza dei drenaggi, nel gruppo A1 è risultata una media di $13,8 \pm 1,3$ giorni, nel gruppo A2 di $12,5 \pm 2,2$ giorni, nel gruppo B di $16,8 \pm 2,9$ giorni e nel gruppo C di $19,1 \pm 2,1$ giorni (sommando i due interventi). La media aggregata dei gruppi sottoposti a ricostruzione con ADM è risultata $14,4 \pm 2,9$ giorni.

Non sono state riscontrate differenze statisticamente significative nel confronto tra i gruppi A1-A2 e tra i gruppi A1-B, mentre è stata riscontrata una differenza statisticamente significativa tra i gruppi A2 e C, con maggiore permanenza media nel gruppo C.

Confrontando la media aggregata dei gruppi sottoposti a ricostruzione con mesh e il gruppo C è risultata una differenza statisticamente significativa ($p < 0,001$), con maggior durata nel gruppo C.

	Exashape® prepec (A1)	Exashape® dual plane (A2)	p (A1 vs A2)	Braxon® (B)	p (A1 vs B)	Due tempi (C)	p (A2 vs C)
Durata media dell'intervento (minuti)	$84,3 \pm 20,3$	$130,8 \pm 69,3$	0,235**	$123,3 \pm 20,4$	0,018**	$206,5 \pm 42,0$	0,016**
Quantità di materiale drenato per singolo lato	1192,5 (1160,0- 1251,3)	1295,0 (1273,8- 1420,0)	0,010*	1435,0 (1380,0- 1570,0)	0,010*	1145 (1070,0- 1215,0)	<0,001*
Giorni di permanenza del drenaggio per singolo lato	$13,8 \pm 1,3$	$12,5 \pm 2,2$	0,333**	$16,8 \pm 2,9$	0,086**	$19,1 \pm 2,1$	<0,001**

Tabella 8 – Dati operatori, postoperatori e complicitanze (in grassetto le p significative). * Mann-Whitney; ** t-test

VALUTAZIONE DELL'EFFICACIA TRAMITE ECOGRAFIA

SPESSORE DELLA MESH

Per quanto riguarda la visualizzazione e lo spessore della mesh, è stata riscontrata una buona visualizzazione della APM Exashape® ad un mese, che appare come una linea aggiuntiva iperecogena superficialmente al margine protesico (a livello del solco nelle ricostruzioni *dual plane* e in tutto l'ambito nelle ricostruzioni prepettorali), con spessore iniziale sovrapponibile allo spessore indicato dalla casa madre (in media $0,75 \pm 0,06$ mm nel gruppo A1 e $0,75 \pm 0,07$ mm nel gruppo A2). Nelle pazienti con ricostruzione *dual plane* la APM è apparsa maggiormente iperecogena, probabilmente a causa

dell'edema perilesionale (Figura 15). A tre mesi è stato osservato un aumento di spessore dello strato di mesh, con aspetto "a fisarmonica" (Figura 16), probabilmente dovuto all'integrazione della stessa all'interno dei tessuti della paziente, e aumento dello spessore fino ad un massimo di 1,5 mm (spessore medio $1,33 \pm 0,22$ mm nel gruppo A1 e $1,13 \pm 0,16$ nel gruppo A2). A 6 mesi è stata osservata frammentazione della APM con parziale scomparsa e mantenimento dell'aspetto "a fisarmonica", con visualizzazione del punto di passaggio protesi-mesh e dei punti di fissaggio e spessore massimo 2,1 mm (spessore medio $1,97 \pm 0,12$ mm nel gruppo A1 e $1,86 \pm 0,13$ mm nel gruppo A2) (Figura 17). Un aspetto molto simile è stato osservato a 12 mesi, con visualizzazione della mesh solo in alcuni quadranti e difficile distinzione tra APM e capsula periprotetica, con spessore medio $2,1 \pm 0,14$ mm nel gruppo A1 e $2,03 \pm 0,12$ mm nel gruppo A2 (Figura 18).

Confrontando lo spessore medio a 1, 3, 6 e 12 mesi tra i gruppi A1 e A2 non sono emerse differenze statisticamente significative.

La media della variazione dello spessore tra 1 e 3 mesi è risultata $0,6 \pm 0,1$ mm nel gruppo A1 e $0,4 \pm 0,2$ mm nel gruppo A2, in assenza di differenze statisticamente significative tra i due gruppi ($p = 0,148$).

Nelle pazienti con follow-up superiore a 12 mesi, la media della variazione dello spessore tra 1 e 12 mesi è risultata $1,4 \pm 0,1$ mm nel gruppo A1 e $1,2 \pm 0,1$ mm nel gruppo A2. Non sono state riscontrate differenze statisticamente significative tra i due gruppi ($p = 0,239$).

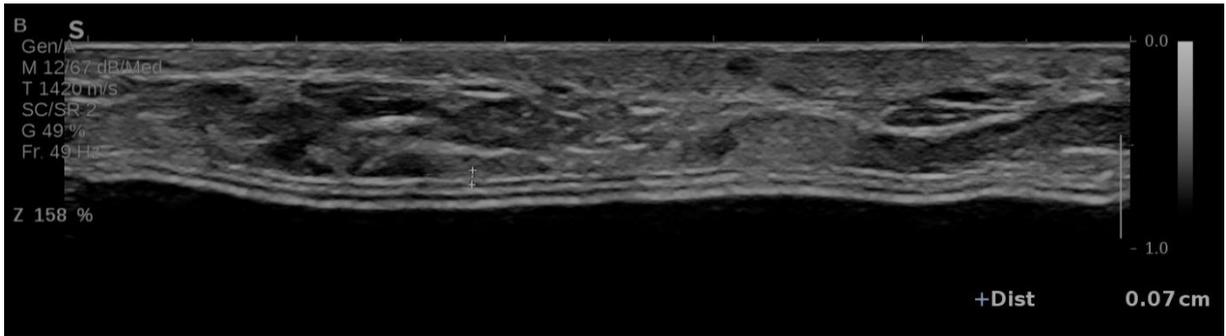


Figura 15 - Ecografia a 1 mese in paziente del gruppo A2 con misurazione dello spessore della mesh

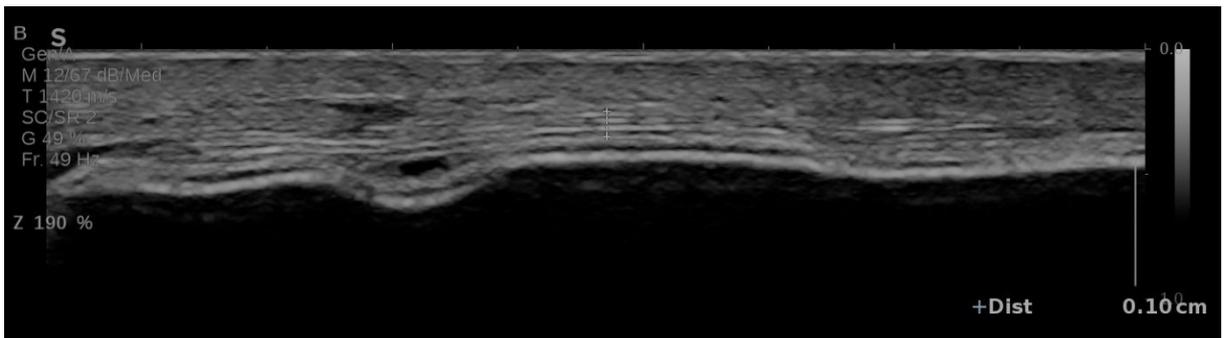


Figura 16 - Ecografia a 3 mesi in paziente del gruppo A2 con misurazione dello spessore della mesh

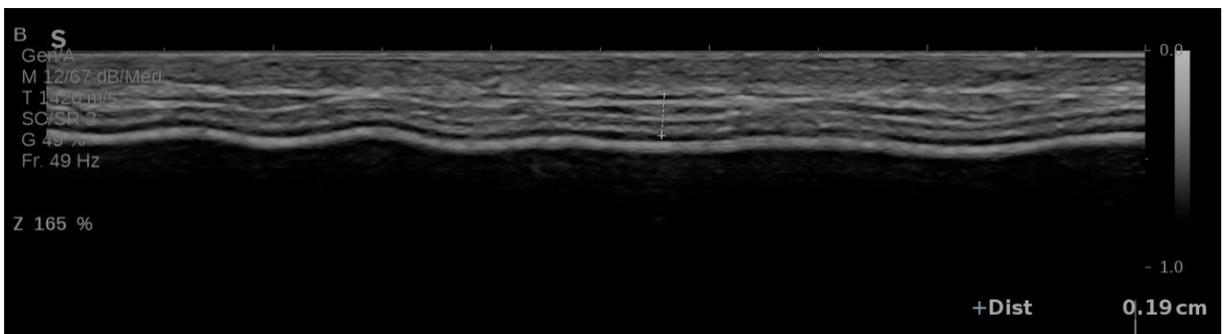


Figura 17 - Ecografia a 6 mesi in paziente del gruppo A2 con misurazione dello spessore della mesh

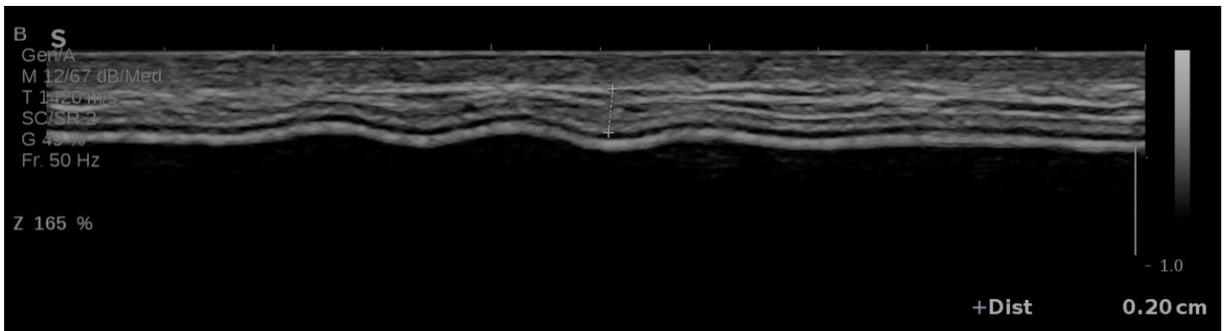


Figura 18 - Ecografia a 12 mesi in paziente del gruppo A2 con misurazione dello spessore della mesh

VASCULARIZZAZIONE (COLOR-DOPPLER)

Per quanto riguarda la vascolarizzazione, abbiamo osservato a 1 mese degli iniziali spot vascolari di piccolo calibro, nelle pazienti del gruppo A2 più marcati nei quadranti inferiori (Figura 19). A 3 mesi è stata osservata una vascolarizzazione più definita con sviluppo di neovasi di calibro maggiore (Figura 20), mentre a 6 e 12 mesi la vascolarizzazione è apparsa scarsa, meno strutturata e non distinguibile dai tessuti superficiali (Figure 21 e 22).

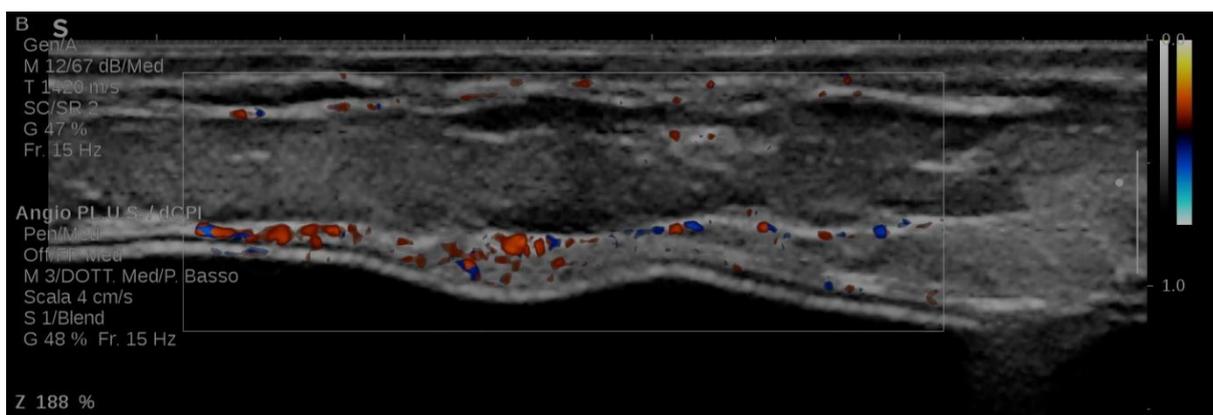


Figura 19 - Eco-color doppler a 1 mese in paziente del gruppo A2

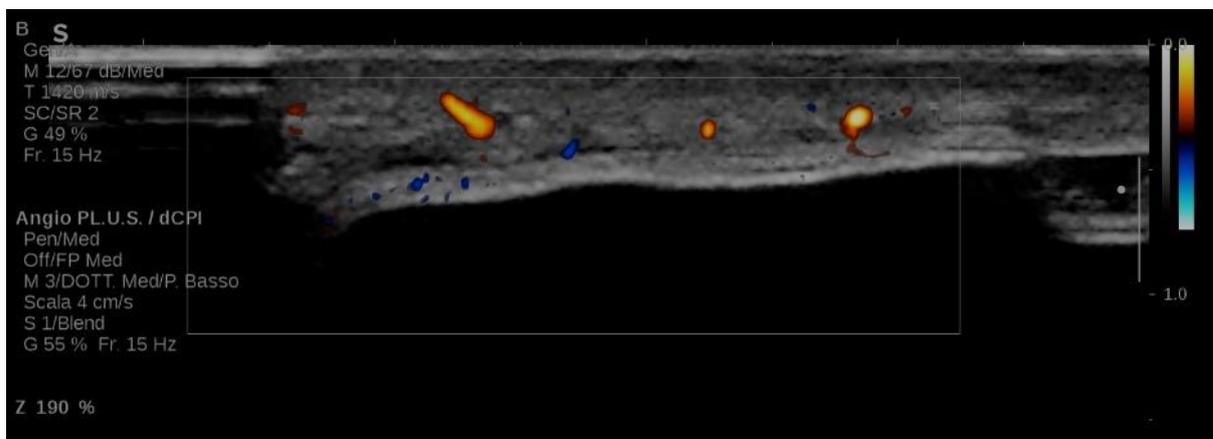


Figura 20 - Eco-color doppler a 3 mesi in paziente del gruppo A2

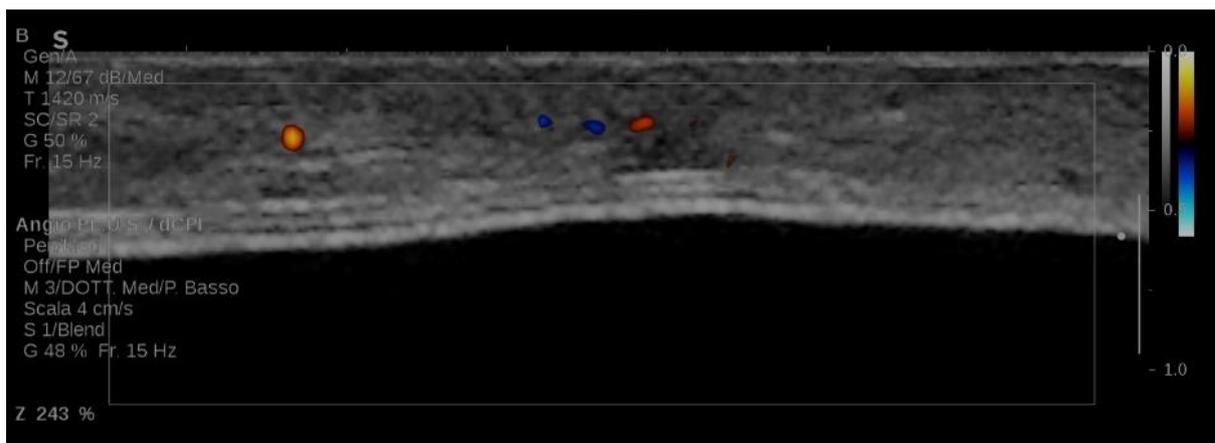


Figura 21 - Eco-color doppler a 6 mesi in paziente del gruppo A2

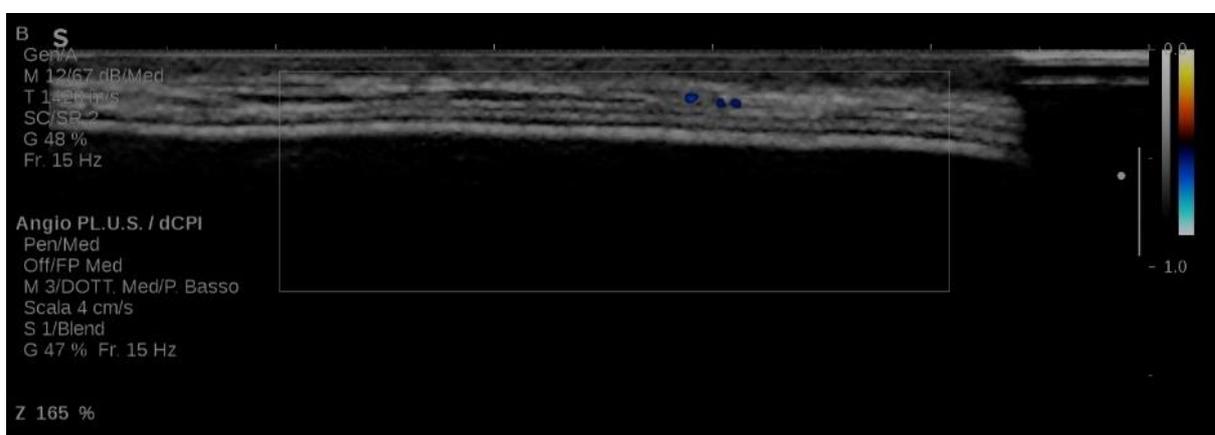


Figura 22 - Eco-color doppler a 12 mesi in paziente del gruppo A2

RIGIDITÀ (ELASTOSONOGRAFIA)

Per quanto riguarda la rigidità della APM, all'elastosonografia si è osservato un progressivo aumento di durezza da 1 a 12 mesi, con aumento fino a 1 del rapporto tra mesh e tessuto adiposo circostante (figure 23-26). In particolare sono stati rilevati: ad 1 mese una durezza media di $43,60 \pm 2,07$ kPa nel gruppo A1 e $41,82 \pm 2,54$ kPa nel gruppo A2; a 3 mesi $63,23 \pm 3,69$ kPa nel gruppo A1 e $60,88 \pm 3,76$ kPa nel gruppo A2; a 6 mesi $73,80 \pm 2,55$ kPa nel gruppo A1 e $75,10 \pm 4,66$ Kpa nel gruppo A2; a 12 mesi $108,35 \pm 1,34$ kPa nel gruppo A1 e $106,5 \pm 7,04$ kPa nel gruppo A2 (Tabelle 8 e 9).

A 12 mesi in nessun caso si è osservata una durezza superiore rispetto a quella del tessuto adiposo (rapporto > 1).

Confrontando i dati a 1, 3, 6 e 12 mesi nei gruppi A1 e A2 non sono emerse differenze statisticamente significative.

La media della variazione della durezza tra 1 e 3 mesi è risultata di $19,6 \pm 2,7$ kPa nel gruppo A1 e $19,2 \pm 3,9$ kPa nel gruppo A2, in assenza di differenze statisticamente significative ($p = 0,810$).

Nelle pazienti con follow-up superiore a 12 mesi la media della variazione della durezza tra 1 e 12 mesi è risultata $66,5 \pm 0,2$ kPa nel gruppo A1 e $63,2 \pm 4,4$ kPa nel gruppo A2. Non sono state osservate differenze statisticamente significative ($p = 0,391$).

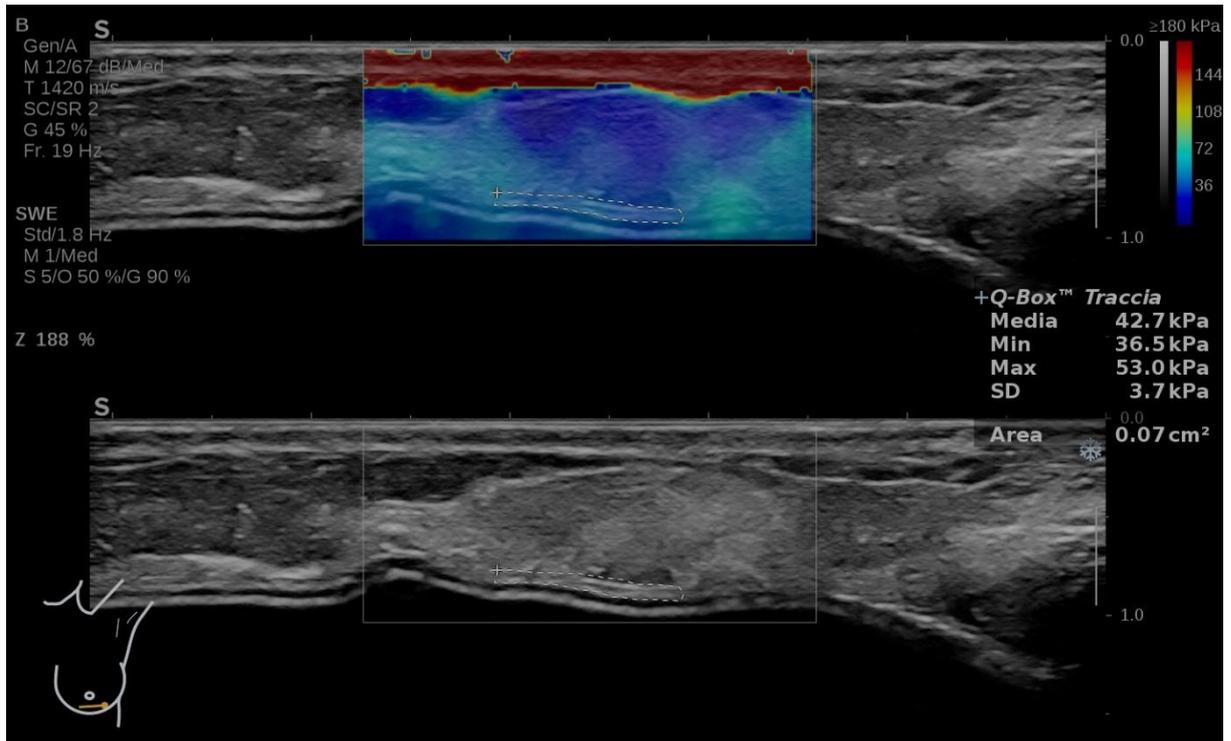


Figura 23 - Elastosonografia a 1 mese in paziente del gruppo A2

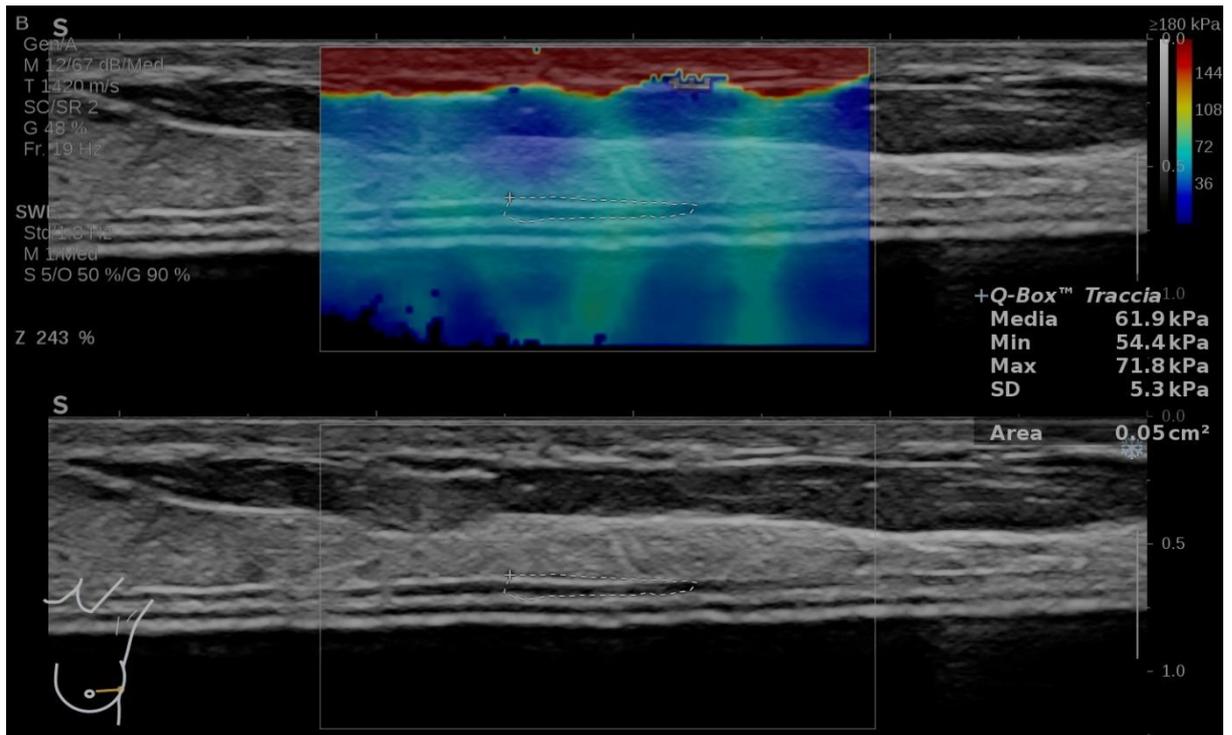


Figura 24 - Elastosonografia a 3 mesi in paziente del gruppo A2

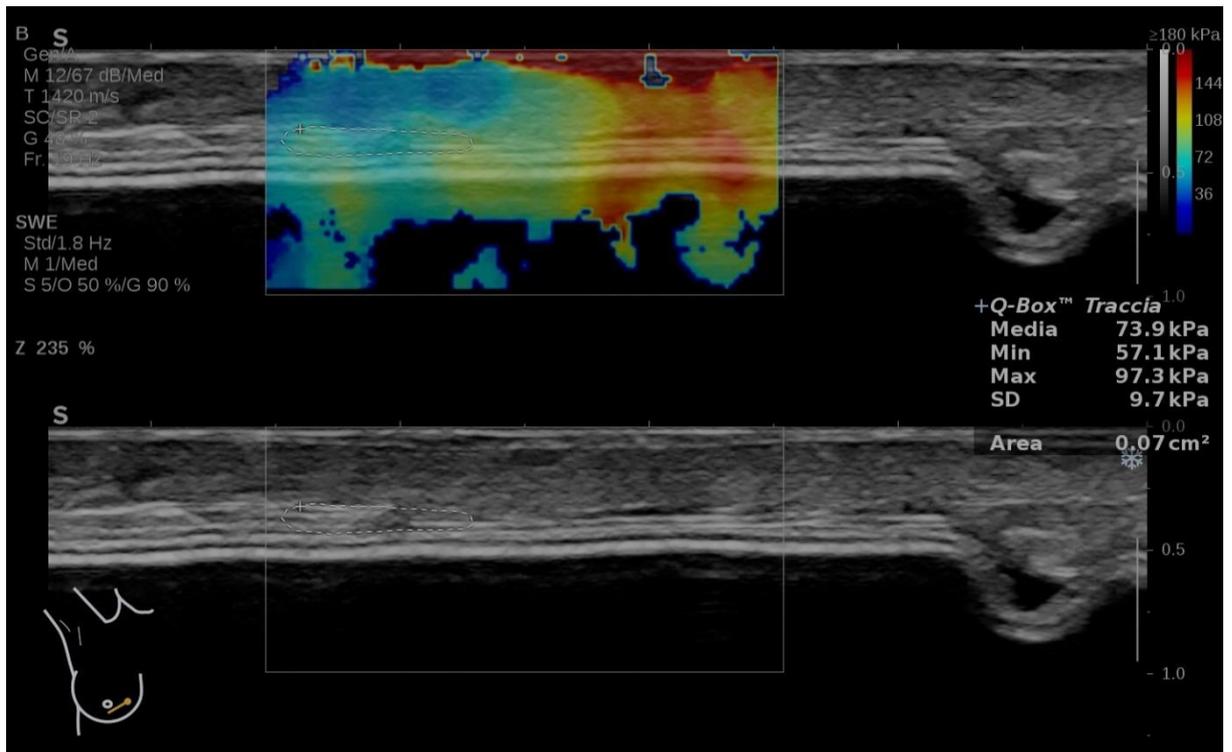


Figura 25 - Elastosonografia a 6 mesi in paziente del gruppo A2

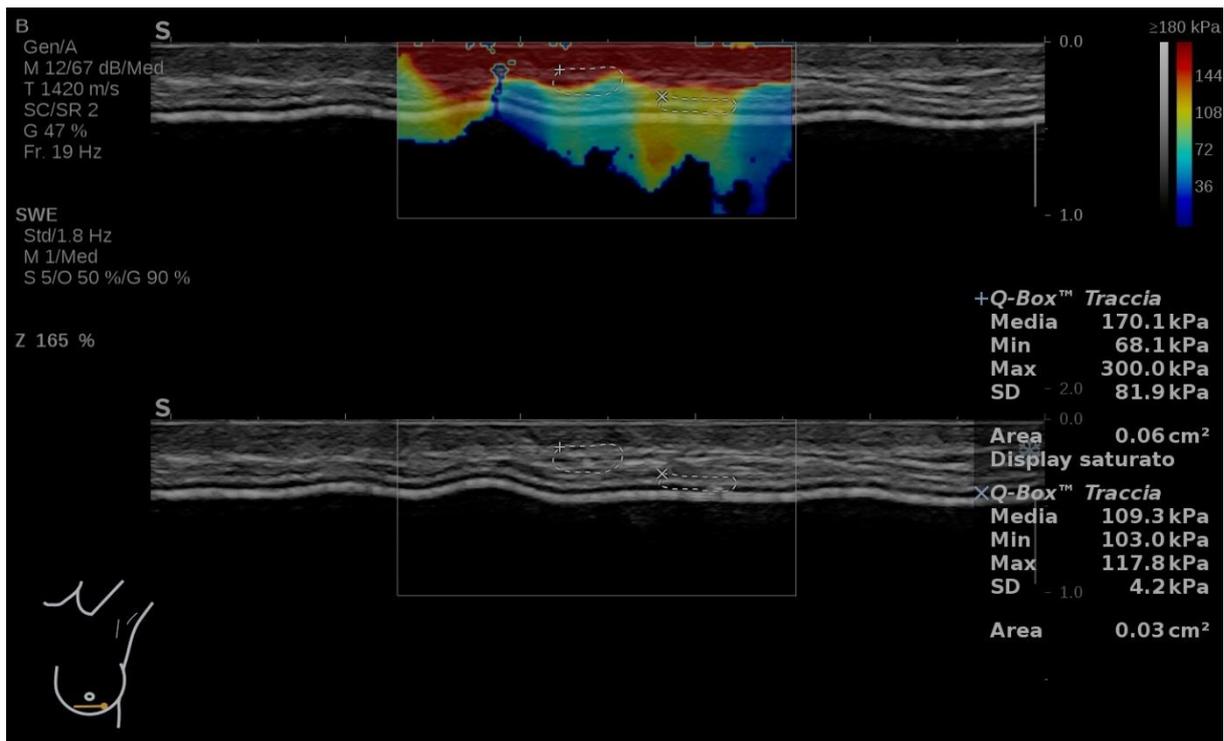


Figura 26 - Elastosonografia a 12 mesi in paziente del gruppo A2

I dati per paziente circa le caratteristiche finora descritte sono disponibili nelle Tabelle 9 e 10.

Non si sono dimostrate correlazioni statisticamente significative tra età, spessore e durezza sia valutate nei singoli tempi (1, 3, 6, 12 mesi) che valutate come variazione tra i tempi 1-3 e 1-12.

È stata dimostrata una correlazione diretta statisticamente significativa tra BMI e durezza ad un mese ($p = 0,010$).

È stata osservata una correlazione positiva tra volume protesico in cc e spessore a 1 mese ($p = 0,015$), durezza ad 1 mese ($p = 0,09$) e durezza a 6 mesi ($p = 0,041$).

Caso	Gruppo	Spessore medio (mm)				Vascularizzazione				Durezza (kPa)				Follow-up (mesi)
		1 mese	3 mesi	6 mesi	12 mesi	1 mese	3 mesi	6 mesi	12 mesi	1 mese	3 mesi	6 mesi	12 mesi	
1	A2	++	+++	+	ND	0,7	1,2	1,9	ND	39,5	58,7	75,2	ND	7
3	A1	+	++	+	ND	0,8	1,4	2,1	ND	45,3	62,2	76,3	ND	6
6	A1	++	+++	+	+	0,7	1	1,9	2	42,7	61,9	73,9	109,3	16
7	A2	+	+++	+	+	0,8	1,1	2	2,1	43,1	66,7	81,2	108,4	19
8	A2	+	++	+	+	0,8	1	1,7	1,9	40,6	55,9	69,9	98,7	13
9	A1	+	+++	+	+	0,7	1,5	1,9	2,2	41,1	60,2	71,2	107,4	20
10	A2	+	+++	+	+	0,8	1,3	1,8	2,1	46,3	59,9	74,1	112,4	14
21	A2	+	+++	ND	ND	0,7	0,9	ND	ND	39,9	60,7	ND	ND	4
22	A2	+	+++	ND	ND	0,7	1,3	ND	ND	41,5	63,4	ND	ND	4
23	A1	+	++	ND	ND	0,8	1,4	ND	ND	45,3	68,6	ND	ND	4

Tabella 9 – Casistica dei dati ecografici

	Spessore medio (mm)				Durezza (kPa)				Volume protesico medio (cc)	Età mediana (anni)	BMI medio (kg/m ²)
	1 mese	3 mesi	6 mesi	12 mesi	1 mese	3 mesi	6 mesi	12 mesi			

Exashape prepectoral (A1)	0,75 ± 0,06	1,33 ± 0,22	1,97 ± 0,12	2,10 ± 0,14	43,60 ± 2,07	63,23 ± 3,69	73,80 ± 2,55	108,35 ± 1,34	445 ± 93,4	47,5 (44,8- 52,5)	25,3 ± 3,3
Exashape dual plane (A2)	0,75 ± 0,05	1,13 ± 0,16	1,85 ± 0,13	2,03 ± 0,12	41,82 ± 2,54	60,88 ± 3,76	75,10 ± 4,66	106,50 ± 7,04	455 ± 124,7	46,0 (42,0- 52,5)	22,2 ± 4,0
p	p = 1,000	0,152	0,272	0,599	0,279	0,360	0,685	0,750			

Tabella 10 – Dati ecografici riassuntivi

DISCUSSIONE

La ricostruzione protesica con mesh biologiche (sia dermiche, ADM, che pericardiche, APM) è attualmente una delle innovazioni tecnologiche di maggior impatto nella chirurgia ricostruttiva del seno e la ricerca di materiali sempre nuovi per arrivare allo sviluppo della mesh ideale è in costante aumento.

Le tecnologie attuali sono principalmente volte alla produzione e sperimentazione di nuove mesh che assicurino allo stesso tempo buone proprietà biomeccaniche, ma riduzione della massa biologica, in modo da garantire una buona efficacia e una riduzione delle complicanze specifiche.

Gli studi clinici finora disponibili nella maggior parte dei casi sono concentrati sull'analisi delle complicanze specifiche, ma in letteratura non sono presenti dati che comparino nello stesso gruppo di pazienti tasso di complicanze, dati sulla sierosità e sull'integrazione "in vivo" in una mesh per la quale esistano dati preclinici.

I risultati di questo studio, seppur preliminari, rappresentano la messa in pratica di anni di studi ed esperienze accumulate in quest'ambito, sia in ambito clinico che laboratoristico [44] e una delle prime estrinsecazioni cliniche del concetto di "massa biologica".

Dalle prime pazienti sono emersi dati incoraggianti riguardo la sicurezza, tollerabilità ed efficacia delle APM in esame.

In particolare, seppur in un numero limitato di pazienti, non sono state osservate complicanze maggiori nelle pazienti sottoposte a ricostruzione con Exashape®, a differenza delle pazienti sottoposte a ricostruzione con Braxon®, dove sono stati osservati un caso di necrosi parziale dei lembi di mastectomia e uno di deiscenza della ferita chirurgica, entrambi risolti ambulatorialmente. Inoltre in nessuna delle pazienti sottoposte a ricostruzione con mesh biologica sono stati osservati segni di contrattura capsulare, a riprova dell'efficacia delle mesh nel ridurre il rischio di questo tipo di complicanze.

A causa dei piccoli numeri e del ridotto follow-up, tuttavia, si tratta di dati poco confrontabili sia tra i vari gruppi che con altri Studi presenti in letteratura, anche se suggeriscono una buona sicurezza nell'utilizzo della ADM Exashape®.

La ricostruzione con utilizzo di Exashape® è risultata una tecnica con rapida curva di apprendimento e buone tempistiche chirurgiche e non sono state riscontrate differenze significative tra i due tipi di *setting*

(*dual plane e prepectoral*) nell'ambito della ricostruzione con Exashape®, mentre è risultata per il chirurgo di più agevole esecuzione sia in *prepectoral* (rispetto alla ricostruzione con Braxon®) che in *dual plane* (rispetto alla ricostruzione in due tempi). La ricostruzione con utilizzo di ADM, inoltre, è risultata una alternativa con buona fattibilità pratica rispetto all'approccio in due tempi, con tempi operatori significativamente ridotti tra la media dei gruppi A1, A2 e B e il gruppo C.

Sono stati riscontrati buoni risultati anche per quanto riguarda sierosità e tempi di permanenza dei drenaggi. La APM Exashape® è stata ben tollerata nei primi giorni postoperatori, soprattutto nelle ricostruzioni *dual plane*, per via della ridotta massa biologica rispetto alle mesh per la ricostruzione *prepectoral*, che ricoprono interamente la protesi e hanno una grammatura maggiore. Nell'ambito delle ricostruzioni *prepectoral*, Exashape® è risultata maggiormente tollerata rispetto a Braxon®, con una sierosità media significativamente minore (ma tempi di permanenza dei drenaggi simili); mentre nell'ambito delle ricostruzioni *dual plane*, Exashape® ha permesso una riduzione significativa sia della sierosità media che dei tempi di permanenza totali dei drenaggi.

Per quanto riguarda lo studio ecografico del processo di integrazione, a 12 mesi in nessuna paziente sottoposta a ricostruzione con APM Exashape è stato dimostrato uno score elastosonografico maggiore rispetto alla componente adiposa sottocutanea. Questo dato sarebbe spiegabile con la riduzione della reazione da corpo estraneo che si verificherebbe con l'utilizzo di una APM e sono consistenti con i dati preclinici emersi nello studio su modello murino [46]. Infatti la creazione "ordinata" di nuove fibre collagene all'interno dello "scaffold" offerto dalla mesh permetterebbe di ottenere un tessuto con caratteristiche simili a quelle del mesenchima circostante. Come intuibile, inoltre, la rigidità dell'impianto è risultato correlato con il BMI (per un aumento dell'infiammazione sistemica nelle pazienti con BMI più alto o sovrappeso) e con il volume protesico (per via del maggiore *shear stress* al quale sono state sottoposte le mesh).

In più i dati ottenuti con eco-colordoppler hanno mostrato un buon processo di neovascolarizzazione, principalmente nei primi mesi, dato che secondo gli studi preclinici indicherebbe una buona integrazione dell'APM con i tessuti circostanti, favorendo la produzione di tessuto dermico ordinato e non fibrotico [78]. Anche questo dato è consistente con i dati su modello animale, che indicano un aumento di vasi CD31+ già dopo 3 settimane dall'impianto.

L'assenza di differenze di rigidità e spessore protesico nei vari tempi tra i due gruppi mostra che la diversa tecnica non cambia il processo di integrazione, e che questo stesso processo dipenda essenzialmente dal materiale di cui è composta la APM e in parte dal BMI e dal volume protesico.

L'assenza di differenze statisticamente significative tra le variazioni di rigidità e spessore della mesh a 1-3 e 1-12 mesi dimostrerebbe che si ha una variazione nel tempo omogenea, senza differenze significative tra il posizionamento *dual plane* e *prepectoral*.

CONCLUSIONI

Anche se il numero di pazienti trattati non è alto e la letteratura è ancora agli albori, questi primi dati mostrano che la ricostruzione con mesh Exashape® appare come un'alternativa sicura, fattibile ed efficace nella ricostruzione immediata post-mastectomia, previa una attenta selezione delle pazienti. Il processo produttivo di nuova ideazione (soprattutto la decellularizzazione) e la riduzione della massa biologica della mesh sembrano tradursi clinicamente in una riduzione delle complicanze tipicamente associate all'utilizzo di mesh biologiche e una riduzione della sierosità se comparate con membrane con maggiore spessore, pur mantenendo una buona forza strutturale come evidenziato dallo studio ecografico in elastosonografia.

La valutazione ecografica dell'integrazione, inoltre, ha mostrato "in vivo" dei dati interessanti, dimostrando come il processo di neovascolarizzazione e di "cicatizzazione periprotesica ben organizzata" proceda in modo ordinato e prevedibile, in modo da evitare la formazione di una cicatrice ipertrofica che potrebbe portare ad una contrattura capsulare.

Obiettivi futuri saranno valutare questo tipo di ricostruzione in un numero maggiore di pazienti e con un follow-up più esteso, in modo da rendere questi dati più consistenti, ed eventualmente integrare con dati relativi alla qualità di vita nei diversi sottogruppi, in modo da esplorarne più a fondo i risvolti clinici e psicologici.

BIBLIOGRAFIA

1. [cited 2022; Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>,].
2. AIOM, A., *I numeri del cancro in Italia 2020*. 2020.
3. Schubart, J.R., et al., *Screening for psychological distress in surgical breast cancer patients*. Ann Surg Oncol, 2014. **21**(10): p. 3348-53.
4. Morrow, M., et al., *Access to breast reconstruction after mastectomy and patient perspectives on reconstruction decision making*. JAMA Surg, 2014. **149**(10): p. 1015-21.
5. Kummerow, K.L., et al., *Nationwide trends in mastectomy for early-stage breast cancer*. JAMA Surg, 2015. **150**(1): p. 9-16.
6. Eltahir, Y., et al., *Quality-of-life outcomes between mastectomy alone and breast reconstruction: comparison of patient-reported BREAST-Q and other health-related quality-of-life measures*. Plast Reconstr Surg, 2013. **132**(2): p. 201e-209e.
7. Yoon, A.P., et al., *Outcomes of immediate versus delayed breast reconstruction: Results of a multicenter prospective study*. Breast, 2018. **37**: p. 72-79.
8. Albornoz, C.R., et al., *A paradigm shift in U.S. Breast reconstruction: increasing implant rates*. Plast Reconstr Surg, 2013. **131**(1): p. 15-23.
9. Lee, C.N., et al., *Quality of Patient Decisions About Breast Reconstruction After Mastectomy*. JAMA Surg, 2017. **152**(8): p. 741-748.
10. Lee, G.K. and C.C. Shekter, *Breast Reconstruction Following Breast Cancer Treatment-2018*. JAMA, 2018. **320**(12): p. 1277-1278.
11. Fracon, S., et al., *Patient Satisfaction after Breast Reconstruction: Implants Vs. Autologous Tissues*. Acta Chir Plast. **59**(3-4): p. 120-128.
12. von Glinski, M., et al., *Autologous vs. implant-based breast reconstruction after skin- and nipple-sparing mastectomy-A deeper insight considering surgical and patient-reported outcomes*. Front Surg, 2022. **9**: p. 903734.
13. Murphy, B.D., et al., *Indications and Controversies for Abdominally-Based Complete Autologous Tissue Breast Reconstruction*. Clin Plast Surg, 2018. **45**(1): p. 83-91.
14. Rocco, N., et al., *Different types of implants for reconstructive breast surgery*. Cochrane Database Syst Rev, 2016(5): p. CD010895.
15. Bertozzi, N., et al., *One-Stage Immediate Breast Reconstruction: A Concise Review*. Biomed Res Int, 2017. **2017**: p. 6486859.
16. Hammond, D.C., W.P. Schmitt, and E.A. O'Connor, *Treatment of breast animation deformity in implant-based reconstruction with pocket change to the subcutaneous position*. Plast Reconstr Surg, 2015. **135**(6): p. 1540-1544.
17. Sigalove, S., et al., *Prepectoral Implant-Based Breast Reconstruction and Postmastectomy Radiotherapy: Short-Term Outcomes*. Plast Reconstr Surg Glob Open, 2017. **5**(12): p. e1631.
18. Nahabedian, M.Y., S.B. Glasberg, and G.P. Maxwell, *Introduction to "Prepectoral Breast Reconstruction"*. Plast Reconstr Surg, 2017. **140**(6S Prepectoral Breast Reconstruction): p. 4S-5S.
19. Ribuffo, D., et al., *Dual-Plane Retro-pectoral Versus Pre-pectoral DTI Breast Reconstruction: An Italian Multicenter Experience*. Aesthetic Plast Surg, 2021. **45**(1): p. 51-60.
20. Caputo, G.G., et al., *Quality of Life and Early Functional Evaluation in Direct-to-Implant Breast Reconstruction After Mastectomy: A Comparative Study Between Prepectoral Versus Dual-Plane Reconstruction*. Clin Breast Cancer, 2021. **21**(4): p. 344-351.

21. Gardani, M., et al., *Breast reconstruction with anatomical implants: A review of indications and techniques based on current literature*. *Ann Med Surg (Lond)*, 2017. **21**: p. 96-104.
22. Sabino, J., et al., *NSQIP Analysis: Increased Immediate Reconstruction in the Treatment of Breast Cancer*. *Am Surg*, 2016. **82**(6): p. 540-5.
23. Roostaeian, J., et al., *Comparison of immediate implant placement versus the staged tissue expander technique in breast reconstruction*. *Plast Reconstr Surg*, 2012. **129**(6): p. 909e-918e.
24. Chang, L.Y., et al., *Experience in dermomyofascial pouch coverage of immediate implants following skin sparing reduction mastectomy*. *ANZ J Surg*, 2013. **83**(3): p. 135-8.
25. Seyhan, H., et al., *Smooth and textured silicone surfaces of modified gel mammary prostheses cause a different impact on fibroproliferative properties of dermal fibroblasts*. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2011. **64**(3): p. e60-6.
26. Caffee, H.H., *The influence of silicone bleed on capsule contracture*. *Ann Plast Surg*, 1986. **17**(4): p. 284-7.
27. Schmitz, M., et al., *Experimental total wrapping of breast implants with acellular dermal matrix: a preventive tool against capsular contracture in breast surgery?* *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2013. **66**(10): p. 1382-9.
28. Clough, K.B., et al., *[Breast reconstruction: late cosmetic results of implant reconstruction]*. *Ann Chir Plast Esthet*, 2005. **50**(5): p. 560-74.
29. Zambacos, G.J., C. Molnar, and A.D. Mandrekas, *Silicone lymphadenopathy after breast augmentation: case reports, review of the literature, and current thoughts*. *Aesthetic Plast Surg*, 2013. **37**(2): p. 278-89.
30. Schultz, G.S. and A. Wysocki, *Interactions between extracellular matrix and growth factors in wound healing*. *Wound Repair Regen*, 2009. **17**(2): p. 153-62.
31. Billon, R., et al., *[Acellular dermal matrix and synthetic mesh in implant-based immediate breast reconstruction: Current concepts]*. *Gynecol Obstet Fertil Senol*, 2019. **47**(3): p. 311-316.
32. Gravina, P.R., et al., *Evidence for the Use of Acellular Dermal Matrix in Implant-Based Breast Reconstruction*. *Semin Plast Surg*, 2019. **33**(4): p. 229-235.
33. Gubitosi, A., et al., *Acellular bovine pericardium dermal matrix in immediate breast reconstruction after Skin Sparing Mastectomy*. *Int J Surg*, 2014. **12 Suppl 1**: p. S205-8.
34. Viezel-Mathieu, A., et al., *Acellular Dermal Matrix-sparing Direct-to-implant Prepectoral Breast Reconstruction: A Comparative Study Including Cost Analysis*. *Ann Plast Surg*, 2020. **84**(2): p. 139-143.
35. Macadam, S.A. and P.A. Lennox, *Acellular dermal matrices: economic considerations in reconstructive and aesthetic breast surgery*. *Clin Plast Surg*, 2012. **39**(2): p. 187-216.
36. Jansen, L.A. and S.A. Macadam, *The use of AlloDerm in postmastectomy alloplastic breast reconstruction: part II. A cost analysis*. *Plast Reconstr Surg*, 2011. **127**(6): p. 2245-2254.
37. Bellows, C.F., et al., *Repair of incisional hernias with biological prosthesis: a systematic review of current evidence*. *Am J Surg*, 2013. **205**(1): p. 85-101.
38. Schmidt, C.E. and J.M. Baier, *Acellular vascular tissues: natural biomaterials for tissue repair and tissue engineering*. *Biomaterials*, 2000. **21**(22): p. 2215-31.
39. Nataraj, C., et al., *Extracellular Wound Matrices: Novel Stabilization and Sterilization Method for Collagen-based Biologic Wound Dressings*. *Wounds*, 2007. **19**(6): p. 148-56.
40. Liang, H.C., et al., *Effects of crosslinking degree of an acellular biological tissue on its tissue regeneration pattern*. *Biomaterials*, 2004. **25**(17): p. 3541-52.
41. Booth, C., et al., *Tissue engineering of cardiac valve prostheses I: development and histological characterization of an acellular porcine scaffold*. *J Heart Valve Dis*, 2002. **11**(4): p. 457-62.
42. Courtman, D.W., et al., *Development of a pericardial acellular matrix biomaterial: biochemical and mechanical effects of cell extraction*. *J Biomed Mater Res*, 1994. **28**(6): p. 655-66.
43. Kasimir, M.T., et al., *Comparison of different decellularization procedures of porcine heart valves*. *Int J Artif Organs*, 2003. **26**(5): p. 421-7.

44. Bielli, A., et al., *Characterization of a new decellularized bovine pericardial biological mesh: Structural and mechanical properties*. J Mech Behav Biomed Mater, 2018. **78**: p. 420-426.
45. Atala A, L.R., Nerem R, Thomson JA, *Principles of Regenerative Medicine*, ed. E. Inc. 2008.
46. Bernardini, R., et al., *Biological acellular pericardial mesh regulated tissue integration and remodeling in a rat model of breast prosthetic implantation*. J Biomed Mater Res B Appl Biomater, 2020. **108**(2): p. 577-590.
47. Gamboa-Bobadilla, G.M., *Implant breast reconstruction using acellular dermal matrix*. Ann Plast Surg, 2006. **56**(1): p. 22-5.
48. Cordeiro, P.G. and C.M. McCarthy, *A single surgeon's 12-year experience with tissue expander/implant breast reconstruction: part II. An analysis of long-term complications, aesthetic outcomes, and patient satisfaction*. Plast Reconstr Surg, 2006. **118**(4): p. 832-839.
49. Hvilson, G.B., et al., *The clinical course of immediate breast implant reconstruction after breast cancer*. Acta Oncol, 2011. **50**(7): p. 1045-52.
50. Colwell, A.S. and E.M. Taylor, *Recent Advances in Implant-Based Breast Reconstruction*. Plast Reconstr Surg, 2020. **145**(2): p. 421e-432e.
51. Cuomo, R., et al., *Postsurgical pain related to breast implant: reduction with lipofilling procedure*. In Vivo, 2014. **28**(5): p. 993-6.
52. Juhl, A.A., et al., *Unilateral breast reconstruction after mastectomy - patient satisfaction, aesthetic outcome and quality of life*. Acta Oncol, 2017. **56**(2): p. 225-231.
53. Colwell, A.S., et al., *Retrospective review of 331 consecutive immediate single-stage implant reconstructions with acellular dermal matrix: indications, complications, trends, and costs*. Plast Reconstr Surg, 2011. **128**(6): p. 1170-1178.
54. Baxter, R.A., *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): p. 426-9.
55. Colwell, A.S., et al., *Breast reconstruction following nipple-sparing mastectomy: predictors of complications, reconstruction outcomes, and 5-year trends*. Plast Reconstr Surg, 2014. **133**(3): p. 496-506.
56. Berna, G., et al., *Evaluation of a novel breast reconstruction technique using the Braxon((R)) acellular dermal matrix: a new muscle-sparing breast reconstruction*. ANZ J Surg, 2017. **87**(6): p. 493-498.
57. Wazir, U. and K. Mokbel, *The evolving role of pre-pectoral ADM-assisted implant-based immediate breast reconstruction following skin-sparing mastectomy*. Am J Surg, 2018. **216**(3): p. 639-640.
58. Liu, J., et al., *Efficacy of Acellular Dermal Matrix in Capsular Contracture of Implant-Based Breast Reconstruction: A Single-Arm Meta-analysis*. Aesthetic Plast Surg, 2020. **44**(3): p. 735-742.
59. Wagner, R.D., et al., *A systematic review of complications in prepectoral breast reconstruction*. J Plast Reconstr Aesthet Surg, 2019. **72**(7): p. 1051-1059.
60. Vidya, R., 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): p. 670-676.
61. Baker, B.G., et al., *A Prospective Comparison of Short-Term Outcomes of Subpectoral and Prepectoral Strattice-Based Immediate Breast Reconstruction*. Plast Reconstr Surg, 2018. **141**(5): p. 1077-1084.
62. Sigalove, S., *Prepectoral breast reconstruction and radiotherapy-a closer look*. Gland Surg, 2019. **8**(1): p. 67-74.
63. Vidya, R., et al., *Prepectoral implant-based breast reconstruction: a joint consensus guide from UK, European and USA breast and plastic reconstructive surgeons*. Ecancermedicallscience, 2019. **13**: p. 927.
64. Walia, G.S., et al., *Prepectoral Versus Subpectoral Tissue Expander Placement: A Clinical and Quality of Life Outcomes Study*. Plast Reconstr Surg Glob Open, 2018. **6**(4): p. e1731.
65. JoAnna Nguyen, T., J.N. Carey, and A.K. Wong, *Use of human acellular dermal matrix in implant-based breast reconstruction: evaluating the evidence*. J Plast Reconstr Aesthet Surg, 2011. **64**(12): p. 1553-61.

66. Masia, J. and B.A.G.W.G. i, *The largest multicentre data collection on prepectoral breast reconstruction: The iBAG study*. J Surg Oncol, 2020. **122**(5): p. 848-860.
67. Newman, M.I., et al., *The true incidence of near-term postoperative complications in prosthetic breast reconstruction utilizing human acellular dermal matrices: a meta-analysis*. Aesthetic Plast Surg, 2011. **35**(1): p. 100-6.
68. Palaia, D.A., et al., *Incidence of Seromas and Infections Using Fenestrated versus Nonfenestrated Acellular Dermal Matrix in Breast Reconstructions*. Plast Reconstr Surg Glob Open, 2015. **3**(11): p. e569.
69. Vardanian, A.J., et al., *Comparison of implant-based immediate breast reconstruction with and without acellular dermal matrix*. Plast Reconstr Surg, 2011. **128**(5): p. 403e-410e.
70. Chun, Y.S., et al., *Implant-based breast reconstruction using acellular dermal matrix and the risk of postoperative complications*. Plast Reconstr Surg, 2010. **125**(2): p. 429-436.
71. Ibrahim, A.M., et al., *Acellular dermal matrices in breast surgery: a comprehensive review*. Ann Plast Surg, 2013. **70**(6): p. 732-8.
72. Greco, R.S., *Implantation Biology: The Host Response and Biomedical Devices*. 1994.
73. Jones, G. and A.K. Antony, *Single stage, direct to implant pre-pectoral breast reconstruction*. Gland Surg, 2019. **8**(1): p. 53-60.
74. Safran, T., et al., *Direct-to-Implant, Prepectoral Breast Reconstruction: A Single-Surgeon Experience with 201 Consecutive Patients*. Plast Reconstr Surg, 2020. **145**(4): p. 686e-696e.
75. Reitsamer, R. and F. Peintinger, *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): p. 162-7.
76. Jafferbhoy, S., et al., *Early multicentre experience of pre-pectoral implant based immediate breast reconstruction using Braxon((R))*. Gland Surg, 2017. **6**(6): p. 682-688.
77. Rancati, A.O., et al., *Direct to Implant Reconstruction in Nipple Sparing Mastectomy: Patient Selection by Preoperative Digital Mammogram*. Plast Reconstr Surg Glob Open, 2017. **5**(6): p. e1369.
78. Kalaba, S., et al., *Design Strategies and Applications of Biomaterials and Devices for Hernia Repair*. Bioact Mater, 2016. **1**(1): p. 2-17.