

UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE

FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

LA CHIRURGIA RICOSTRUTTIVA MAMMARIA:

TECNICHE ED EVOLUZIONI

Relatore: Chiar.ma

Prof.ssa CRISTINA MARMORALE

Correlatore: Chiar.mo

Prof. CARLO MARIOTTI

Tesi di Laurea di:

ANNALISA PEZZOLI

A.A. 2019/2020

Alle donne della mia vita

fonti d'ispirazioni, forza e coraggio.

Indice

INTRODUZIONE……5

CAPITOLO I – LA CHIRURGIA ONCOLOGICA DELLA MAMMELLA……8

I.1 – L'EVOLUZIONE DELLA CHIRURGIA MAMMARIA ONCOLOGICA

I.1.1 – DALL'ANTICHITA' ALL' EPOCA PRE-HALSTED

I.1.2 – DA HALSTED ALLA MASTECTOMIA SEMPLICE

I.1.3 – LA NASCITA DELLA CHIRURGICA CONSERVATIVA

I.1.4 – LE MASTECTOMIE CONSERVATIVE

I.2 – LA CHIRURGIA ONCOPLASTICA

I.3 – IL RUOLO DI SUPPORTO DELLA CHIRURGIA ASCELLARE

CAPITOLO II – LA STORIA DELLA CHIRURGIA RICOSTRUTTIVA MAMMARIA……52

II.1 – LA RICOSTRUZIONE CON PRESIDI PROTESICI

II.1.1 – DA CZERNY ALL'IMPIEGO DELLE PRIME PROTESI IN SILICONE

II.1.2 – LE PROBLEMATICHE E IL PERFEZIONAMENTO DELLE PROTESI

II.1.3 – LE PROTESI DI ULTIMA GENERAZIONE

II.2 – LA RICOSTRUZIONE CON TESSUTI AUTOLOGHI

II.2.1 – LA SCOPERTA DELLA RICOSTRUZIONE AUTOLOGA

II.2.2 – DAI LEMBI PEDUNCOLATI AI LEMBI LIBERI

II.2.3 – LEMBI LIBERI ALTERNATIVI

II.3 – LA RICOSTRUZIONE FAT GRAFTING

CAPITOLO III – LE TECNICHE RICOSTRUTTIVE CONTEMPORANEE……84

III.1– LA RICOSTRUZIONE MAMMARIA SOTTOPETTORALE

III.2 – LA RICOSTRUZIONE MAMMARIA PREPETTORALE

CONCLUSIONE…….105

BIBLIOGRAFIA…….107

INTRODUZIONE

Il carcinoma mammario è la neoplasia maligna più diagnosticata nel sesso femminile, in cui circa un tumore maligno ogni tre (30%) è un tumore mammario (1). È la prima causa di morte nelle diverse età della vita, rappresentando il 28% delle cause di morte oncologica prima dei 50 anni, 21% tra i 50 e i 69 anni e il 17% dopo i 70 anni. Nonostante i dati, si osserva una tendenza alla diminuzione della mortalità per il carcinoma mammario (-0,8%), attribuibile alla maggior diffusione dei programmi di screening per diagnosi precoce e quindi all'anticipazione diagnostica e anche ai progressi terapeutici (2). In campo chirurgico, le innovazioni tecnologiche e tecniche hanno apportato notevoli miglioramenti, sia alla chirurgia senologica oncologica sia alla chirurgia ricostruttiva. Nel corso dell'ultimo secolo, la chirurgia senologica oncologica ha visto il succedersi e l'evolversi di numerose tecniche per il trattamento chirurgico del carcinoma della mammella. Le nuove conoscenze sulla storia naturale del carcinoma mammario, l'introduzione di terapie adiuvanti e la diagnosi sempre più precoce hanno naturalmente portato a un cambiamento nel trattamento chirurgico (3). Le tappe principali della storia della chirurgia senologica sono essenzialmente tre. Dapprima si è cercato di ridurre l'entità della demolizione chirurgica e tutte le morbilità ad essa associate. Si è passati così dalla mastectomia radicale di Halsted, attraverso le varianti proposte da Patey e Madden, fino a giungere all'asportazione della sola struttura ghiandolare con dissezione dei linfonodi ascellari. L'approccio chirurgico conservativo al carcinoma della mammella trova poi la sua affermazione grazie ai trial clinici randomizzati di Milano degli anni Settanta e Ottanta. Questi studi dimostrano come la quadrantectomia associata a radioterapia presenta una sopravvivenza analoga a quella della mastectomia radicale e,

ancora, che escissioni più limitate e l'assenza della radioterapia producevano tassi di sopravvivenza analoghi ma tassi di recidiva locale maggiori. A questa teoria hanno contribuito gli studi dei Fratelli Fisher dimostrando come il tasso di sopravvivenza rimane invariato sia dopo mastectomia radicale sia dopo escissione più o meno ampia con o senza RT ma quello che varia, in realtà, è il tasso di recidiva locale. Di conseguenza, la recidiva locale, secondo questi studi, viene considerata come un indice prognostico sfavorevole di malattia, non essendoci nesso di causalità tra recidiva locale e morte da carcinoma della mammella (4). Da questo dato ne deriva che tra i due estremi, mastectomia radicale da una parte e chirurgia conservativa associata a radioterapia dall'altra, si possa percorrere un percorso intermedio. Nonostante la chirurgia conservativa sia ormai praticata su larga scala e accettata come procedura oncologica sicura, la mastectomia rimane ancora il trattamento di scelta in alcuni casi particolati, in pazienti con particolari caratteristiche cliniche e oncologiche.

Ad oggi, le recenti tecniche di trattamento hanno permesso, salvaguardando la radicalità chirurgica, di ottenere risultati estetici sempre migliori. Si passa così da una chirurgia senologica prettamente oncologica ad una combinazione tra chirurgia oncologica e chirurgia ricostruttiva.

La ricostruzione del seno, contestualmente o dopo la mastectomia, è stata riconosciuta come una fase importante nel trattamento del carcinoma mammario grazie alla presa di coscienza del seno come simbolo di femminilità. Basandoci su questa affermazione, è facile capire come la mutilazione chirurgica abbia un forte impatto sulla guarigione fisica e psicologia della paziente oncologica. Tuttavia, è fondamentale che la tecnica usata per la ricostruzione segua due principi di fondo: il primo è quello di adattare la ricostruzione alla

radicalità oncologica; il secondo principio è quello di effettuare una ricostruzione che consenta di ottenere un risultato estetico, che sia il più naturale possibile. Esistono diversi tipi di ricostruzione, che si sono susseguiti, evoluti e migliorati nel tempo, alcuni tipi di ricostruzione prevedono l'uso di presidi protesici, altri l'impiego dei tessuti autologhi prelevati in distretti corporei ritenuti idonei alla sostituzione del tessuto mammario rimosso. Per quel che riguarda l'ambito della ricostruzione con protesi, vengono impiegate tecniche classiche di posizionamento della protesi sotto il muscolo gran pettorale ma, in alcuni casi, secondo le caratteristiche della paziente, può essere alloggiata anche sopra al muscolo, riempiendo il tessuto mammario svuotato. Quest' ultima possibilità permette di evitare le complicanze e fastidi classici di una ricostruzione sotto pettorale come il dolore e la contrazione muscolare. L'obbiettivo a cui si tende è una chirurgia ricostruttiva personalizzata, scelta in base alle esigenze di ciascuna paziente, definita in termini tecnici come *"Tailor Theraphy".* La *Tailor Therapy* si basa su scelte chirurgiche che devono essere elaborate in maniera accurata e consensuale in funzione della paziente, del tipo tumorale, della localizzazione, del rapporto volume tumorale/volume mammario e della gestione globale da parte di un'equipe multidisciplinare.

Questa tesi cerca di ripercorrere le tappe storiche ed evolutive fondamentali riguardanti la chirurgia senologica con particolare attenzione alla storia della chirurgia mammaria ricostruttiva. Lo scopo è quello di analizzare passo dopo passo l'evoluzione della chirurgica della mammella partendo dagli albori della chirurgia stessa fino ad arrivare ai tempi moderni per cercare di comprendere i principi alla base dell'attuale ricostruzione.

CAPITOLO I – LA CHIRURGIA ONCOLOGICA DELLA MAMMELLA

I.1 – L'EVOLUZIONE DELLA CHIRURGIA MAMMARIA ONCOLOGICA

I.1.1 – DALL'ANTICHITA' FINO ALL'EPOCA PRE-HALSTED

Il primo reperto che documenta la presenza di cancro della mammella nell'antichità risale a un'epoca compresa tra il 3000 e il 1600 a.C. Si tratta del papiro di Edwin Smith, il più antico trattato di medicina giunto sino ai giorni nostri. Il nome deriva dall'egittologo statunitense Edwin Smith, che acquistò il papiro nel 1862 da un rigattiere. Il papiro di Smith, è unico, in quanto a differenza degli altri testi antichi di medicina, al suo interno, non si trovano diagnosi e cure mediche basate sull'utilizzo di incantesimi e formule magiche, ma per la prima volta abbiamo un testo con un approccio moderno e scientifico alla cura della malattia, delle ferite e del paziente. Il trattato analizza 48 casi di malattie diverse, tra cui ferite per trauma e lesione cancerose, e per ciascuno di queste fornisce esito favorevole, incerto oppure sfavorevole (6). Proprio quest'ultimo verdetto è riservato al caso 45 in cui viene descritto il primo caso di tumore mammario di cui si abbia testimonianza documentata: l'autore del testo antico lo definisce come *"Un tumore sporgente al seno".* Si tratta di una grave forma di malattia il

cui trattamento era limitato a due metodi: la cauterizzazione della ferita oppure la rimozione della lesione usando strumenti taglienti (7).

Quasi due millenni più tardi, Ippocrate di Kos, padre della medicina, definisce per primo nei suoi scritti, la malattia tumorale come risultato della Teoria degli squilibri umorali. Questa teoria si basa sul principio che l'organismo umano è governato da quattro umori: il sangue, il flegma, la bile gialla e la bile nera. L'equilibrio tra questi umori mantiene l'organismo in salute, mentre il predominio di un umore sugli altri causa la malattia. Il cancro è considerato una malattia sistemica causata da un eccesso di bile nera, manifestandosi sia nella forma ulcerata ed aperta per la quale egli raccomanda l'applicazione di paste caustiche, sia nella forma chiusa che non deve essere trattata in quanto fatale (9)(8). Quindi la pratica chirurgica non viene considerata come trattamento efficace. La teoria di Ippocrate viene ripresa anche da Aureliano Celso, medico romano, il quale però, in casi ritenuti particolari, usa la mastectomia, eseguendo l'intervento di asportazione sia della massa tumorale sia delle parti circostanti ritenute sane (8). Contrariamente a Ippocrate, Leonides, medico e chirurgo greco, descrive la mastectomia come il trattamento più efficace in pazienti con cancro al seno. La mastectomia del primo secolo d.C. si basava sull' incisione del tessuto mammario sano, attorno alla lesione malata, sulla cauterizzazione per tamponare il sanguinamento dei vasi, sulla rimozione di tutta la mammella ed infine sulla chiusura dei lembi sani (7).

Galeno, medico romano del primo secolo d.C., sarà la più grande autorità medica per quasi 1500 anni. Egli partendo dalla teoria di Ippocrate, considerò il cancro mammario come una malattia dipendente da un fattore predisponente, *diatesis scirrosa*, il quale è capace di favorire l'eccesso di bile nera. Secondo Galeno alla base del trattamento c'era la terapia

dietetica e igienica. Il tumore in sede locale veniva trattato con la terapia chirurgica radicale, anche se non riconosceva all'intervento nessuna possibilità di modificare una prognosi infausta. Quindi, Galeno raccomandava una mastectomia precoce e radicale pur ritenendo nulle le possibilità di guarigione e sopravvivenza (7).

Tra la caduta dell'Impero Romano e l'inizio del Rinascimento, la teoria galenica rimane il pensiero più accreditato dai medici di quel periodo. Durante questo periodo, il trattamento del tumore mammario non subisce grandi innovazioni. Albucasis (936 – 1013 d.C.), medico islamico nato a Cordova in Spagna, nel suo celebre trattato *Al-Tasreef*, dedica 3 capitoli alle nuove innovazioni chirurgiche in campo medico (10). Tra le varie procedure chirurgiche annoverate, si parla della possibilità della rimozione totale della neoplasia quando questa si trova nelle fasi iniziali di malattia, mentre invece quando la neoplasia è avanzata, l'eradicazione della lesione difficilmente porta a guarigione completa della paziente (7)(10).

Il Rinascimento è un periodo di enormi cambiamenti in campo dell'ingegneria, della navigazione e della medicina. La stampa permette una rapida disseminazione di informazioni scientifiche e delle nuove scoperte. Nel 1543 viene pubblicato da Andrea Vesalio il primo testo di anatomia umana, *De Humani Corporis Fabrica Libri Septem*. Questo trattato risulta essere innovativo non solo in campo anatomico ma anche nel campo della chirurgia oncologica: durante l'escissione si preferisce la legatura dei vasi alla cauterizzazione per mantenere una corretta emostasi (8). Contemporanei di Vesalio, Ambrose Parè e Michael Servetus, sostengono entrambi l'idea che durante la mastectomia fosse fondamentale effettuare la dissezione dei linfonodi del cavo ascellare e di porzione di

muscoli pettorali oltre che l'asportazione completa della mammella malata. Questa teoria verrà ripresa 300 anni dopo dal William S. Halsted.

Sempre nel 1500, William Fabry, padre della chirurgia tedesca, realizza uno strumento per comprimere ed inserire alla base della mammella durante la mastectomia (Figura 1). Questo strumento permette una rapida asportazione della mammella in assenza della scoperta dell'anestesia (11).

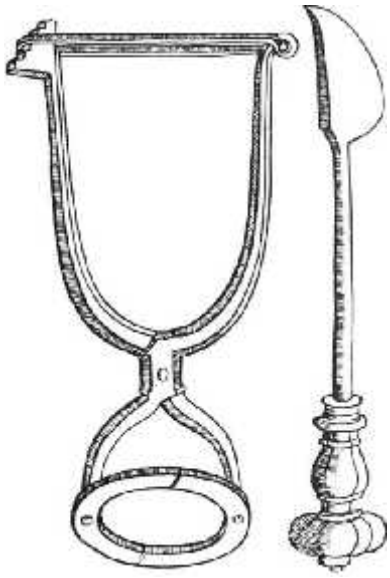


Figura 1: Strumento usato da William Fabry per eseguire le mastectomie, XVI secolo.

Nonostante le innovazioni e le scoperte del 1500, la teoria galenica sulla malattia cancerosa rimane invariata fino al XVIII secolo. Henri Francois le Dran (1685-1770), chirurgo capo dell'Hopital de la Charité a Parigi, elimina la teoria umorale, elaborandone una nuova per la quale il cancro mammario è una malattia che si sviluppa dapprima localmente e successivamente si diffonde lungo le vie linfatiche fino ai gangli ascellari i quali quindi devono essere asportati insieme con la mammella (12). La sua teoria, appoggiata dal collega Jean Louis Petit, prevede la salvaguardia di cute e capezzolo durante la mastectomia, ai fini di un miglior risultato estetico dopo l'intervento (12)(13). Petit raccomanda la rimozione della mammella, del muscolo pettorale e dei linfonodi del cavo ascellare. Senza la capacità ricostruttiva, tuttavia, il torace delle pazienti operate, si presenta deforme e asimmetrico con un importante cicatrice post-operatoria. Queste procedure vengono svolte in assenza di una condizione asettica, pertanto la mortalità registrata è elevata, nonostante ciò sono mantenute fino al 1700 (8). Nel XIX secolo, Sir James Paget (1814-1899) professore Chirurgia al St. Bartholomew's Hospital di Londra, esperto di malattia della mammella e scopritore del morbo che prende il suo nome, condurrà uno studio concludendo come su una casistica personale di 235 casi, il 10% è gravato da una mortalità operatoria e di queste pazienti operate tutte presentavano recidiva entro 8 anni (14). Tutto ciò portò Paget a sviluppare l'idea del carcinoma mammario come malattia sistemica, capace di diffondersi attraverso i vasi sanguigni e tramite essi poter dare metastasi in altri tessuti (14). Le cause di recidiva dopo trattamento radicale vengono descritte negli studi di Charles Moore, il quale nel 1867 pubblica *"On the Influence of Inadequate Operation on the Theory of Cance*r", un lavoro in cui sostiene che il riformarsi del tumore dopo mastectomia sia dovuto ad una insufficiente asportazione di quest'ultimo nel corso del primo intervento. Di conseguenza, propone una

mastectomia estesa, capace di asportare, oltre al tessuto ghiandolare mammario, i muscoli pettorali e le strutture linfatiche associate (8).

Chirurghi della scuola tedesca, tra cui Volkamm, Billroth e Kuster sostengono differenti tecniche di mastectomia, alcuni di loro sostengono di rimuovere interamente la mammella indipendentemente dallo stadio in cui si trova la malattia, altri raccomandano un'asportazione locale del tumore se questo è presente negli stadi iniziali, altri ancona l'asportazione del contenuto del cavo ascellare, incluso il grasso (7)(8).

Per quanto riguarda la chirurgia senologica negli Stati Uniti, ciascun chirurgo sostiene la propria tecnica. Joseph Pancoast descrive la rimozione en bloc (Figura 2) (8). Samuel D. Gross, descrive una mastectomia conservativa con la dissezione ascellare solo quando i linfonodi sono sicuramente coinvolti. Il figlio, Samuel W. Gross, con l'avvento dell'asepsi nel 1867, promuove una *"dinner plate operation"* con una dissezione radicale della mammella, del tessuto epiteliale, del grasso para-mammario, della fascia pettorale e del contenuto ascellare (15).



Figura 2: La rimozione en bloc eseguita da J. Pancoast, XIX secolo.

I.1.2 – DA HALSTED ALLA MASTECTOMIA SEMPLICE

Nel 1894 William S. Halsted pubblica *"The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June 1889, to January 1894"*. In questo testo, egli introduce una nuova tecnica di chirurgia senologica definita Mastectomia radicale secondo Halsted (8). L'intervento consiste nell'asportazione della mammella, compreso il capezzolo e la cute sovrastante, dei muscoli grande e piccolo pettorale, associata alla linfadenectomia radicale ascellare (I-II-III livello linfonodale), con sacrificio del nervo toracico lungo e del fascio vascolo-nervoso toraco-dorsale (Figura 3). Halsted riprende gli

antichi concetti di radicalità supportandoli con le conoscenze dell'epoca: il carcinoma mammario è una malattia che nasce come lesione locale e soltanto in un secondo tempo diventa sistemica, diffondendosi per via linfatica alle ghiandole ascellari e da qui a tutto l'organismo. Questa ipotesi è alla base dell'intervento radicale di Halsted, mutilante ma necessario per eradicare completamente il tumore, evitando la diffusione metastatica. L'asportazione radicale ha ridotto la mortalità e il rischio di recidive nelle pazienti oncologiche. La mastectomia radicale sec. Halsted rimane il dogma della chirurgia senologica fino agli anni Settanta del XX secolo (16).

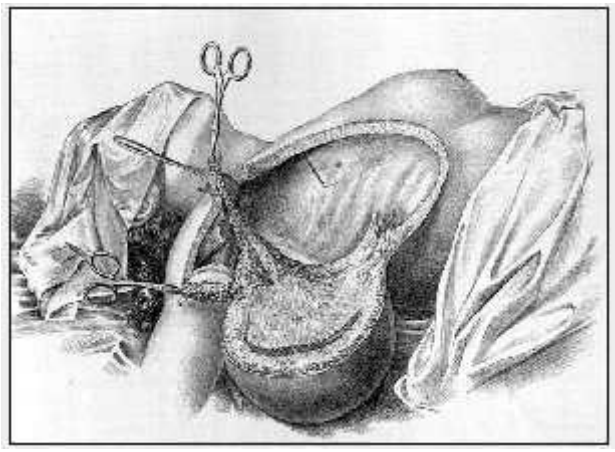


Figura 3: Mastectomia radicale, illustrazione di William Halsted.

Oggi la mastectomia sec Halsted (Figura 4) rappresenta lo 0,05% di tutte le mastectomie e trova indicazione in caso di malattia loco-regionale avanzata, refrattaria alla radioterapia e/o chemioterapia, associata a fissità della lesione al muscolo grande pettorale e/o presenza di un'ulcerazione cutanea, oppure in caso di recidiva di patologia dopo la chirurgia

conservativa, se associata a fissità al muscolo grande pettorale o a infiltrazione della parete toracica, compresi clavicola e sterno (16). A causa dell'estensione chirurgica, l'intervento porta a numerose complicanze tra cui: parestesie dell'arto superiore; scapola alata, per denervazione dei muscoli dentati e del muscolo gran dorsale; linfedema a carico dell'arto superiore omolaterale. Quest' ultima considerata come la complicanza più grave sia per incidenza che per invalidità (16).

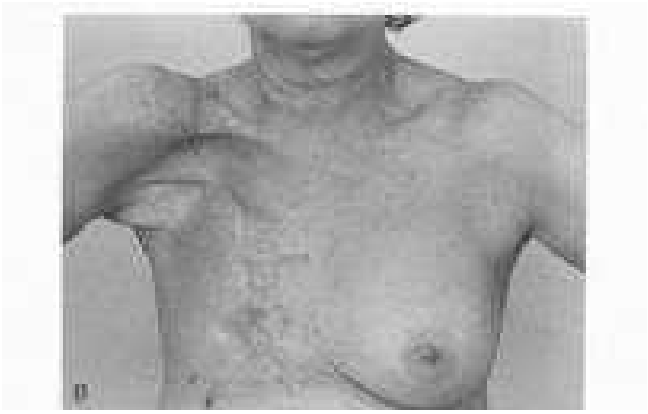


Figura 4: paziente sottoposta a mastectomia sec. Halsted.

Nel 1948 D.H. Patey esegue per la prima volta una *mastectomia radicale modificata* con conservazione del muscolo grande pettorale. L'intervento prevede l'asportazione della ghiandola mammaria, dei linfonodi del cavo ascellare, del piccolo pettorale e la conservazione del grande pettorale, dato che la sua rimozione non risulta essere associata nessun beneficio in termini oncologici (17). Madden riprende lo stesso intervento preservando sia il muscolo piccolo che grande pettorale ed estendendo la linfadenectomia al III livello linfonodale solo in caso di interessamento macroscopicamente certo (8)(17). Questo intervento permette una riduzione importante delle complicanze associate alla

mastectomia radicale di Halsted: un miglior controllo della sintomatologia dolorosa, minor incidenza di linfedema e ultimo ma non meno importante un miglior risultato estetico (Figura 5). Per queste ragioni intorno al 1979, la mastectomia radicale modificata sec. Madden, diventa il gold standard nel trattamento chirurgico del carcinoma mammario (17).



Figura 5: paziente operata, mastectomia radicale modificata sec. Madden.

All'interno delle mastectomie definite ancora non-conservative, la *mastectomia semplice* ha rivoluzionato l'idea demolitiva legata alla mastectomia. Si tratta di una tecnica che consiste nell'effettuare un'incisione a losanga, obbliqua oppure orizzontale sulla cute, nel rimuovere tutto il tessuto ghiandolare mammario, compresa la cute sovrastante, fino alla fascia del muscolo grande pettorale inferiormente e al muscolo grande dorsale lateralmente e allo sterno medialmente. Nonostante la cute sovrastante venga rimossa, si lasciano due lembi cutanei, uno inferiore e uno superiore, capaci di permettere la chiusura della ferita chirurgica. La principale differenza con le mastectomie precedenti è data dal fatto che la dissezione

ascellare non avviene contemporaneamente alla mastectomia ma solo dopo la positività del linfonodo sentinella alla biopsia (18). Nonostante ad oggi si preferisca una mastectomia conservativa, la mastectomia semplice può essere presa in considerazione come trattamento di scelta in caso di: un carcinoma mammario non sottoponibile a chirurgia conservativa; un tumore multicentrico in stadio T1 o T2; un carcinoma in duttale in situ; un carcinoma di notevoli dimensioni con un rapporto sfavorevole tra le dimensioni del seno della paziente e le dimensioni del tumore; un'infiltrazione neoplastica nella parete toracica; un carcinoma infiammatorio.

I.1.3 – LA NASCITA DELLA CHIRURGIA CONSERVATIVA

A partire dagli anni Settanta del XX secolo, si inizia a parlare della possibilità di eseguire interventi di chirurgia senologica di tipo conservativo in pazienti con neoplasie mammarie allo stadio iniziale. Durante questi anni si sono svolti diversi studi comparativi che hanno dimostrato come non vi è differenza in termini di sopravvivenza globale tra mastectomia radicale e chirurgia conservativa.

Grazie alle innovazioni in campo strumentale, tra cui l'avvento della mammografia, capace di identificare le forme tumorali molto piccole, la chirurgia conservativa diventa una valida alternativa di trattamento nel carcinoma mammario (8). Tuttavia, il suo risultato, in termini di radicalità oncologica, dipende strettamente dalle caratteristiche biologiche del tumore, dalla negatività dei margini di resezione e dal completamento della terapia oncologica adiuvante con radioterapia ed eventualmente chemioterapia. In più, uno dei fattori decisivi nel determinare la fattibilità della chirurgia conservativa è il *breast volume ratio,* ovvero il rapporto tra le dimensioni della mammella e le dimensioni della neoplasia, in quanto in una

mammella di piccole dimensioni un intervento chirurgico conservativo porterebbe a gravi deformità estetiche, per cui è consigliabile, in questo caso, optare per una mastectomia. Nei casi limite, dove il rapporto volumetrico sia inizialmente sfavorevole, il *down – staging,* tramite una terapia neo-adiuvante (NAT) si rivela un prezioso ausilio. Lo scopo primario di questo trattamento è poter ridurre le dimensioni della lesione e rendere quindi possibile un trattamento conservativo (19).

L'affermazione della chirurgia conservativa arriva grazie agli studi trial di Milano condotti da Umberto Veronesi et al. tra gli anni Settanta e Ottanta del Novecento. Pubblicato nel 1981, il Milan I Trial, dimostra come la chirurgica conservativa sia al pari delle mastectomie nelle pazienti con carcinoma mammario di dimensioni inferiori a 2 cm. Dal 1973 al 1980, 701 pazienti, con un carcinoma mammario inferiore a 2 cm di diametro e in assenza di linfonodi del cavo ascellare palpabili, sono state sottoposte in maniera randomizzata alla mastectomia radicale sec. Halsted (349) oppure alla *quadrantectomia* con dissezione del cavo ascellare e radioterapia omolaterale alla mammella malata (QUART). I due gruppi di pazienti arruolate presentavano caratteristiche simili in termini di età, dimensioni e localizzazione tumorale; tutte le pazienti coinvolte erano in menopausa. Otto anni dopo, le pazienti libere da malattia sottoposte alla mastectomia radicale erano del 77% mentre quelle sottoposte alla QUART tra 83% e 85% (20). I risultati mostrano come la sopravvivenza a otto anni e il rischio di recidiva siano totalmente sovrapponibile nei due gruppi di trattamento. Grazie ai risultati ottenuti, Umberto Veronesi afferma come il trattamento conservativo per i tumori mammari di piccole dimensioni sia totalmente sicuro e come, al contrario, mastectomie radicali sono eccessive per tumori di dimensioni ridotte. Egli introduce l'idea di un nuovo concetto di chirurgia senologica: la possibilità della

conservazione della mammella in pazienti con neoplasia. L'intervento messo a punto da Veronesi è la QUART (Figura 6), acronimo che sta ad indicare la Quadrantectomia associata a Dissezione del cavo ascellare associata a Radioterapia. L'intervento prevede un'incisione cutanea a losanga con asse maggiore radiale, la rimozione en bloc del quadrante sede della lesione neoplastica, l'exeresi della cute sovrastante e della fascia muscolare ed infine la dissezione ascellare omolaterale, con la possibilità di sfruttare la stessa incisione della quadrantectomia. Successivamente, a distanza di tre o sei settimane, sulla mammella residua e sul cavo ascellare rimosso si effettua la radioterapia adiuvante (21).

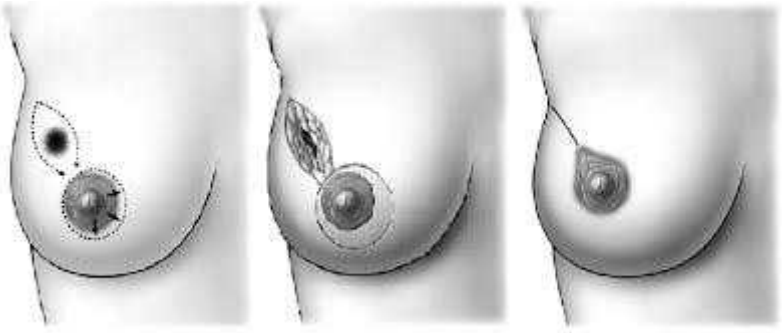


Figura 6: illustrazione della quadrantectomia (Intervento di Veronesi).

Per confermare la sicurezza del trattamento conservativo, vengono condotti altri due studi. Nello studio *Milan II Trial*, si effettua il confronto tra la QUART e la tumorectomia, ultima tecnica nell'ambito della chirurgia conservativa (Figura 7). Quest'ultima si esegue attraverso l'exeresi della massa tumorale e del margine di resezione, il quale non deve essere inferiore a un centimetro rispetto a dove è localizzata la lesione. Lo studio dimostra come, nonostante

la sopravvivenza globale dei due gruppi, sottoposti ad uno dei due interventi, sia la stessa, la maggior parte delle pazienti sottoposte ad intervento, ha dimostrato un rischio maggiore di recidiva locale (21).

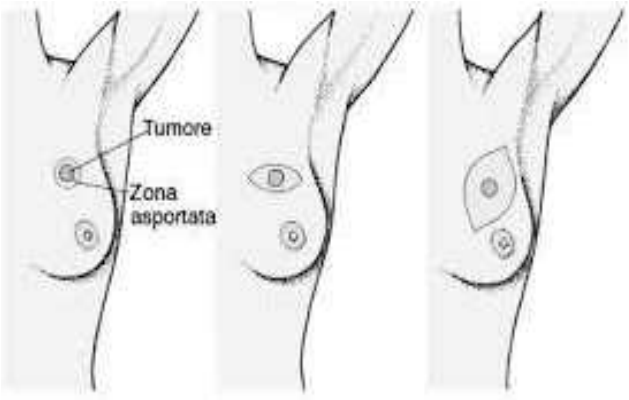


Figura 7: Tecniche a confronto: in ordine da sinistra a destra, tumorectomia, ampia escissione, quadrantectomia.

In fine il terzo studio, *Milan III Trial,* mostra come la radioterapia adiuvante dopo quadrantectomia sia fondamentale perché riesce a controllare e ridurre le recidive locali (21).

Veronesi e il suo gruppo di ricerca hanno dimostrato come la chirurgia conservativa in ambito senologica sia efficace al pari della mastectomia radicale nel trattamento dei tumori di piccole dimensioni. La sua efficacia non riguarda solo la guarigione in termini oncologici ma anche la possibilità di dare una migliore qualità di vita a tutte quelle pazienti beneficiarie del trattamento (19).

Come tutte le terapie, anche la terapia conservativa presenta indicazioni ben precise: è rivolto alle pazienti con tumore di dimensioni inferiore a tre centimetri; con una lesione neoplastica né multicentrica né multifocalica; con possibilità di essere sottoposte a radioterapia adiuvante; con probabilità di ottenere buoni risultati estetici. Per quel che riguarda le controindicazioni, la QUART non può essere rivolta a pazienti con neoplasie multicentriche e multifocali; in presenza di recidiva dopo un precedente trattamento conservativo, pazienti con mutazioni BRCA1/BRCA2; paziente che non può sopporsi a terapia radiologica adiuvante (22).

Di conseguenza, la QUART non sempre risulta l'opzione terapeutica più efficace, ma bisogna considerare il singolo caso. Partendo dall'idea di ottenere buoni risultati senza ricorrere necessariamente ad una chirurgia demolitiva, una decina di anni più tardi, si inizia a parlare di *mastectomie conservative,* basate sulla possibilità di rimuovere il tessuto mammario tumorale risparmiando cute e il complesso areola-capezzolo.

I.1.4 – LE MASTECTOMIE CONSERVATIVE

La chirurgia senologica è sempre più orientata verso la conservazione della mammella. Il termine mastectomia conservativa sottintende che la chirurgia oncologica tende a mantenere il più possibile l'integrità del corpo femminile senza perdere, però la radicalità oncologica. La mastectomia conservativa si basa sull'asportazione completa della ghiandola mammaria preservando la cute e, in casi selezionati, il complesso areola-capezzolo al fine di favorire un'ottimale ricostruzione mammaria.

Nonostante gli sforzi e i progressi per raggiungere una diagnosi precoce, identificare neoplasie di piccole dimensioni, oggi solo il 20-25% delle pazienti affette da carcinoma mammario possono essere candidabili alla chirurgia conservativa. Inoltre si è visto che la mastectomia conservativa è la tecnica più utilizzata nelle pazienti affette da mutazione genetica che vengono sottoposte a chirurgia mammaria profilattica.

Gli obbiettivi con questa nuova tipologia di chirurgia conservativa sono di cercare di ottenere la radicalità oncologica e di migliorare i risultati estetici nel post-operatorio. Esistono diverse tecniche della chirurgia senologica conservativa, scelte in base al volume della neoplasia, alla sua localizzazione e sul volume mammario della paziente:

- La mastectomia skin-sparing;
- La mastectomia nipple-sparing;
- La mastectomia skin-reducing;
- La mastectomia mininvasiva video-assisstita.

La mastectomia skin-sparing (SSM)

L'intervento fu eseguito per la prima volta nel 1991 da Lapperth e Toth. La *mastectomia skin-sparing* si trova a metà tra la mastectomia classica e la chirurgia conservativa. Questa tipologia di intervento prevede l'asportazione del tessuto mammario, compreso il complesso areola-capezzolo, insieme alla fascia del muscolo grande pettorale, lasciando l'epidermide, il derma e una piccola quantità di tessuto sottocutaneo, per uno spessore di 7 – 8 millimetri; ciò permette di mantenere intatto il distretto vascolare sub-dermico, riducendo il rischio di necrosi cutanea. Questo intervento, a differenza delle mastectomie radicali precedenti, non

prevede la dissezione linfonodale del cavo ascellare. Questo fa sì che in caso di linfonodi ascellari clinicamente negativi, risulti necessaria la biopsia del linfonodo sentinella. La *mastectomia skin-sparing* prevede poi una fase successiva di ricostruzione al fine di ottenere un buon risultato estetico sia per la mammella che per il capezzolo. Grazie a questa tecnica conservativa, la cute preservata consente di ottenere una miglior simmetria con il lato controlaterale, di mantenere un colore e una ptosi naturale della mammella (23).

Al momento le indicazioni a eseguire una mastectomia skin-sparing sono: una malattia multicentrica; un carcinoma infiltrante associato ad ampia componente intraduttale; un carcinoma duttale in situ esteso; un coinvolgimento neoplastico del complesso areola-capezzolo; una mastectomia profilattica; le ridotte dimensioni della mammella in rapporto all' estensione della neoplasia. Le controindicazioni relative sono invece rappresentate da una pregressa radioterapia mammaria o toracica, dall'abitudine tabagica della paziente e da un indice di massa corporea superiore ai 40 Kg/m2 (24). La skin-sparing viene classificata in quattro differenti tipologie sulla base dell'approccio chirurgico impiegato (Figura 8):

1. SSM di tipo I: prevede la rimozione del NAC;
2. SSM di tipo II: prevede l'asportazione del complesso areola-capezzolo, della cute sovrastante la lesione quando al prelievo bioptico risulta essere positivo;
3. SSM di tipo III: prevede l'asportazione del NAC, della cute posta sopra la lesione tumorale dov'è stata effettuata la biopsia. Questo tipo di chirurgia viene effettuata quando il carcinoma si trova distante rispetto all' areola;
4. SSM di tipo IV: prevede l'asportazione del NAC e della cute, utilizzando un'incisione a T invertita (23).

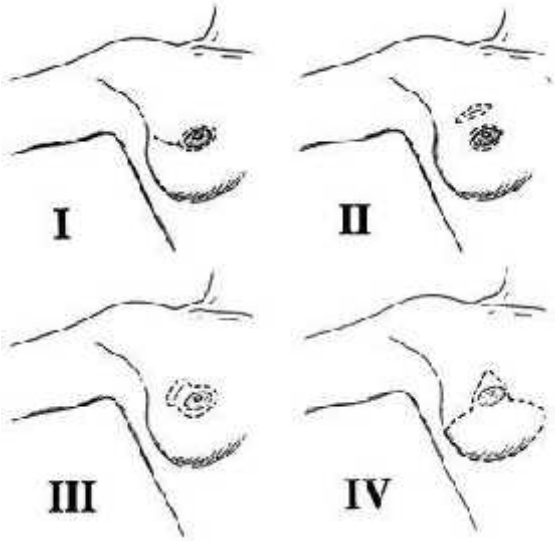


Figura 8: Illustrazione delle quattro tipologie di SSM I-II-III-IV.

La mastectomia nipple-sparing (NSM)

La proposta di eseguire una mastectomia *nipple-sparing (NSM)* trova supporto nell' evidenza che il coinvolgimento del complesso areola-capezzolo nelle sezioni retro-areolari esaminate dopo mastectomia è molto basso. Questa tipologia di mastectomia è in continua evoluzione, dato che i risultati ottenuti risultano essere migliori sia da un punto di vista oncologico sia da un punto di vista estetico con un'elevata soddisfazione da parte delle pazienti sottoposte all'intervento.

Inizialmente utilizzata per le lesioni benigne della mammella e nelle pazienti ad alto rischio di mutazione genetica, oggi invece può essere rivolta anche alle pazienti affette da carcinoma mammario accuratamente selezionate. La necessità di conservare il complesso areola-capezzolo, come sottolineato da molti lavori scientifici, nasce dalla concreta difficoltà di

ottenere una buona ricostruzione dello stesso sia per simmetria, colore e dimensioni. La maggior casistica sulla fattibilità e sulla sicurezza dell'intervento viene affermata da Sacchini, il quale ha pubblicato uno studio condotto su 123 pazienti sottoposte a 192 mastectomie nipple-sparing (25).

L'intervento chirurgico prevede la possibilità di effettuare diverse tecniche di incisioni (Figura 9):

- incisione ad S italica: permette una buona esposizione del cavo ascellare e consente di preservare la vascolarizzazione del complesso NAC;
- incisione periareolare inferiore o superiore con prolungamento laterale: una delle più utilizzate per il vantaggio di permettere di accedere rapidamente alla regione retroareolare. Si preferisce per mammelle di volume piccolo e poco ptosiche;
- Incisione del solco sottomammario: usata principalmente nelle mastectomie profilattiche. Il vantaggio è soprattutto estetico dato che la cicatrice finale è impercettibile. Lo svantaggio è dover effettuare una seconda incisione per raggiungere il cavo ascellare;
- Incisione periareaolare: poco usata perché può compromettere la vascolarizzazione cutanea e del NAC;
- Incisione transareolare a omega: poco usata perché può compromettere la vascolarizzazione del NAC.

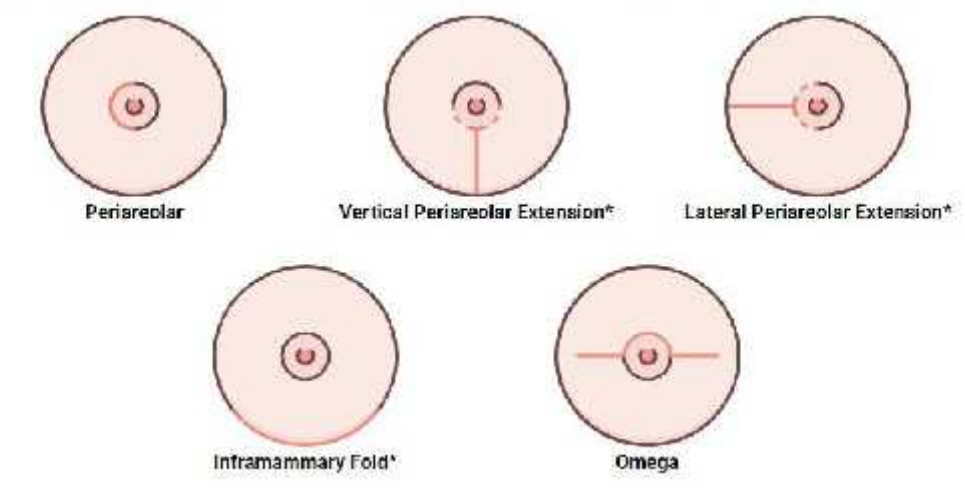


Figura 9: illustrazione sui tipi di incisioni cutanee possibili nella NSM.

Prima di eseguire l'incisione chirurgica è consigliabile eseguire un'idrodissezione del tessuto retro-areolare mediante iniezione subdermica di pochi cc di soluzione fisiologica sterile. Questa manovra faciliterà la dissezione dei piani anatomici. Dopo aver effettuato l'incisione si procede con lo scollamento del tessuto ghiandolare, utilizzando il piano di clivaggio sottocutaneo; durante la dissezione è importante valutare lo spessore e la vascolarizzazione del lembo cutaneo, in modo da evitate fenomeni di necrosi. Il tessuto ghiandolare viene scollato sui piani superficiali e profondi seguendo una direzione dall'alto verso il basso fino a raggiungere medialmente la linea parasternale, in basso il solco sottomammario e lateralmente il pilastro ascellare anteriore. Dal momento che l'obbiettivo oncologico è quello di avere i margini negativi, si deve eseguire una biopsia estemporanea del tessuto retro-areolare per verificare la distanza tra neoplasia e complesso areola-capezzolo. Nel caso in cui la distanza sia inferiore a 2 centimetri, si procede con la rimozione del complesso NAC e l'intervento viene condotto come se fosse una mastectomia

tradizionale. Questa tipologia di intervento viene completato con l'esecuzione di una mastectomia seguita da una mastoplastica ricostruttiva immediata oppure ritardata (Figura 10).



Figura 10: esempio di post-mastectomia nipple-skin-sparing con ricostruzione immediata con protesi.

Le principali indicazioni per questo intervento sono due: una mastectomia profilattica monolaterale o bilaterale in pazienti ad alto rischio di insorgenza di tumore alla mammella oppure un tumore mammario molto esteso senza evidenza clinica e strumentale di coinvolgimento del complesso areola-capezzolo (26).

Le controindicazioni assolute a questa tipologia di intervento: paziente con tumore infiammatorio della mammella; paziente con presenza di una retrazione del capezzolo; paziente affetta da malattia di Paget; paziente con perdite siero-ematiche dal capezzolo; paziente con presenza di un tumore multicentrico. Le controindicazioni relative, invece, sono rappresentate da: presenza di mammella particolarmente ptosiche, paziente con diabete non controllato e paziente sotto trattamento con immunosoppressori.

La mastectomia *nipple-sparing,* nonostante tutte le innovazioni apportate, è gravata da una serie di complicanze tra cui possiamo citare: l'ischemia cutanea del complesso areola-capezzolo che può evolvere in necrosi completa (2%, con necessità di espianto di protesi) o parziale (9,1%), la necrosi del lembo cutaneo (10%) e l'infezione. Esistono dei fattori di rischio che possono predisporre la paziente a complicanze post-mastectomia tra cui: un pregresso trattamento radioterapico, le dimensioni e la ptosi della mammella, paziente con un BMI >30 Kg/m2 e l'abitudine tabagica (26).

La mastectomia skin-reducing (SRM)

All'interno delle varie tecniche di mastectomia conservativa, uno dei fattori cruciali nel poter eseguire un intervento conservativo è la dimensione della mammella. Quando la mammella è di dimensioni cospicue ed elevato grado di ptosi si pone indicazioni per effettuare una SSM di tipo IV rivisitata. Dato che questa rivisitazione prevede la rimozione dell'eccesso di cute viene chiamata anche mastectomia *skin-reducing (SRM).*

La mastectomia *skin-reducing* prevede l'asportazione totale della ghiandola mammaria con riduzione dell'involucro cutaneo della mammella e il riposizionamento verso l'alto del complesso areola-capezzolo, qualora questo possa essere risparmiato (22).

L'indicazione primaria a questo tipo di mastectomia si trova nelle pazienti con mammelle di dimensioni medio-grande e con un elevato livello di ptosi cutanea e del complesso areola-capezzolo, le quali non possono essere candidate ad un intervento conservativo (QUART) (Figura 11). In aggiunta, questo tipo di chirurgia può essere eseguita solo quando non vi è

evidenza clinica e/o strumentale di interessamento tumorale della cute sovrastante la neoplasia. L' interessamento del NAC, invece non rappresenta una preclusione all'utilizzo di tale tecnica, in quanto è possibile eseguire poi una ricostruzione immediata. Nel caso della SRM, la fase ricostruttiva, solitamente, viene effettuata contestualmente alla fase demolitiva; solo in casi particolari, come nella mastite carcinomatosa, è meglio iniziare la ricostruzione secondariamente, dopo che la paziente ha terminato la terapia oncologica adiuvante. La possibilità di effettuare mastectomia e ricostruzione immediata, ha permesso di ottenere enormi risultati positivi sia da un punto di vista estetico che psicologico (27).



Figura 11: differenti tipologie di mammelle candidate alla mastectomia skin-reducing.

La mastectomia mininvasiva video-assistita

Nel 2002, Kitamura et al. hanno condotto uno studio comparativo in cui le pazienti reclutate sono state suddivise in due gruppi: il primo gruppo di 25 pazienti viene sottoposto ad una mastectomia sottocutanea con ricostruzione standard utilizzando l'incisione cutanea laterale a livello del cavo ascellare mentre invece il secondo gruppo viene sottoposto ad un intervento

di mastectomia condotto per via endoscopica trans-ascellare, tecnica denominata E-SMR. Dopo un follow up di circa 30 mesi, si nota come i risultati in termini di sicurezza e radicalità oncologica sono gli stessi della mastectomia sottocutanea. In più, le pazienti del secondo gruppo, presentando una cicatrice minima, data la poca invasività dell'intervento, hanno mostrato un maggior grado di soddisfazione da un punto vista estetico (28). La prima mastectomia mininvasiva video-assistita risale al 2015, condotta da Toesca et al. eseguita grazie all'impiego del sistema Da Vinci. In questo caso le pazienti vennero selezionate secondo il criterio di positività alla mutazione genetica BRCA1-2. Sono state effettuate tre mastectomie, cui il follow up di otto mesi mostra come nessuna di queste pazienti abbia presentato complicanze legate alle modalità di intervento (29). Lo stesso sistema da Vinci viene impiegato negli studi condotti da Sarfati el al. nel 2016, i cui risultati dimostrano la fattibilità, la riproducibilità e la sicurezza della mastectomia nipple – sparing videoassistita (29).

Nel luglio 2019 Mariotti et al, pubblicano i risultati di un intervento di mastectomia nipple sparing assistita da robot, eseguita in conformità con la metodologia descritta da Toesca et al, nell' Ospedale Umberto I di Ancona. Il caso riporta di una paziente di 42 anni, operata 16 mesi prima per un carcinoma duttale in situ, a cui era stata eseguita una mastectomia nipple – sparing della mammella di destra con posizionamento di una protesi retro-pettorale Mentor 140 cc. La paziente torna all'attenzione dei medici a causa del risultato estetico post-operatorio insoddisfacente in all'esame obbiettivo mostra: il NAC appare asimmetrico sia per la forma che per la posizione; sulla mammella di destra sono stati rilevati un'animazione capsulare di Baker di III livello e un'animazione dell'impianto; la mammella di sinistra è presente ptosi di I grado; non sono state rilevati noduli nel parenchima mammario. La

paziente viene sottoposta ad una mastectomia robot - assistita nipple-sparing della mammella di sinistra con immediata ricostruzione mammaria impiegando un impianto protesico prepettorale con impiego di una rete sintetica mesh (Tilpoop-bra) (Figura 12). L'intervento è supportato dal sistema chirurgico Da Vinci Si System® (Intuitive Surgical, Sunnyvale, CA) in cui il posizionamento della paziente stessa, materiali e metodi sono gli stessi descritti dallo studio Toesca et al (30).



Figura 12: (A) pre intervento; (B) paziente a 3 mesi dalla mastectomia robot assistita nipple-sparing.

La ricostruzione mammaria con impianti di protesi prepettorale viene considerata come il gold standard nei casi in cui le pazienti richiedano un risultato estetico ottimale dato che l'outcome estetico risulta ottimale sia nel breve che nel lungo termine in quanto:

- la ptosi è naturale;
- non c'è rischio dell'animazione dell'impianto;
- il rischio di contrattura capsulare si è drasticamente ridotto;
- il dolore post-operatorio è minimo.

I vantaggi nell'eseguire questa tipologia di mastectomia endoscopica sono soprattutto due: il primo è una miglior visione tridimensionale, con il sistema Da Vinci, delle strutture

anatomiche e ghiandolari, il secondo vantaggio è rappresentato dalla possibilità di poter effettuare un'incisione minima a livello del cavo ascellare che mi permette sia di svolgere la mastectomia sia di praticare la dissezione del cavo ascellare (Figura 13), ottenendo, in aggiunta un soddisfacente risultato estetico (30).



Figura 13: mastectomia nipple-sparing video assistita.

Gli svantaggi legati a questo intervento endoscopico sono rappresentati soprattutto dalla durata dell'intervento endoscopico rispetto alle mastectomie tradizionali in open e i costi, molto elevati, relativi alla strumentazione robot da utilizzare durante l'intervento, che solo pochi centri hanno a disposizione (29).

La mastectomia video-assistita potrebbe essere un importante innovazione nel trattamento e nella profilassi di carcinomi mammari selezionati. I vantaggi di questa procedura, confrontandola con le altre tecniche in open, si basano soprattutto su una piccola, accettabile e localizzata cicatrice situata nella regione laterale del torace e sulla capacità di mantenere una corretta vascolarizzazione del lembo cutaneo dato che non c'è né un'incisione diretta sul tessuto cutaneo mammario né c'è l'utilizzo di dilatatori durante le fasi chirurgiche. Dato

questi ottimi risultati, si stanno compiendo numerosi studi con lo scopo di dimostrare la sicurezza oncologica e la fattibilità dell'intervento. Si sta spingendo per rendere la mastectomia endoscopica già collaudata in altri ambiti di chirurgia maggiore, una risorsa anche in ambito senologico (30).

I.2 – LA CHIRURGIA ONCOPLASTICA

La chirurgia della mammella ha subito negli ultimi anni dei profondi cambiamenti e un'importante evoluzione: si è passati da mastectomie altamente demolitive ed invasive ad interventi sempre più conservativi. Al miglioramento delle tecniche chirurgiche sempre meno invasive si associa anche una grande attenzione verso la forma fisica ed estetica della paziente operata, con la ricerca costante di interventi che possano combinare la sicurezza oncologica con la possibilità di ottenere risultati esteticamente accettabili. Per questo motivo negli ultimi anni sta prendendo piede una nuova idea di chirurgia senologica definita oncoplastica, in grado di combinare i criteri oncologici ed estetici. Questa nuova idea di chirurgia si basa sull'evidenza di studi che hanno dimostrato non solo come la quadrantectomia con radioterapia adiuvante abbia portato gli stessi risultati in termini di sopravvivenza, della chirurgia demolitiva ma anche di come gli interventi conservativi portino ad un miglior grado di soddisfazione nelle pazienti. Tutta via quando le condizioni cliniche della paziente quali dimensioni della neoplasia, localizzazione poco favorevole della neoplasia, mammella prevalentemente adiposa, non permettono una chirurgia conservativa, bisogna ricorrere ad ampie escissioni del parenchima ghiandolare (20). In alcune di queste situazioni è possibile ampliare l'indicazione ad un trattamento conservativo grazie all'impiego della chirurgia oncoplastica.

La chirurgia oncoplastica tenta di accorpare interventi mammari conservativi con tecniche di rimodellamento ghiandolare, più o meno complesse a seconda del caso in questione. In definitiva si tratta della combinazione tra la tradizionale chirurgia oncologica e la chirurgia plastica ricostruttiva.

Gli obbiettivi della chirurgia oncoplastica mammaria sono identici a quelli della chirurgia oncologica tradizionale: asportare in modo completo il tumore riducendo al minimo le mutilazioni garantendo la radicalità oncologica; ridurre al minimo interventi di mastectomie demolitive; ridurre al minimo le recidive locali; migliorare il risultato estetico postoperatorio.

Le tecniche di chirurgia oncoplastica comprendono due approcci: uno prevede di rimodellare anche la mammella sana controlaterale per minimizzare il difetto (*volume displacement*), l'altro di colmare il difetto ripristinando il volume mammario originale attraverso l'uso di presidi protesici o di tessuti autologhi (*volume replacement*) (31).

Non tutte le pazienti con carcinoma mammario possono essere candidate alla chirurgia oncoplastica. I tre criteri fondamentali da tenere in considerazione sono il volume dell'escissione, la densità della ghiandola mammaria e la localizzazione del tumore. In base ai criteri identificati si possono effettuare due categorie di chirurgia oncoplastica, direttamente correlate alla complessità della ricostruzione mammaria, descritte per la prima volta nel lavoro del 2010 di Clough (32). Nella Tabella 1 si riassume schematicamente i criteri di selezione nella scelta della tipologia di tecnica da utilizzare.

Criteri	I Livello	II Livello
Rapporto volume di escissione/volume mammario	<20%	>20%
Necessità di escissione cutanea per il rimodellamento	Sì	No
Quadrante inferiore o interno	No	Sì
Caratteristiche della ghiandola	Dense	Adipose

Tabella 1: Livelli di chirurgia oncoplastica.

Le tecniche di oncoplastica di I livello sono molto semplici e di basano sulla correzione del difetto ghiandolare postoperatorio alla rimozione del tumore mediante il rimodellamento di tessuti residui adiacenti alla resezione oncologica (volume displacement) ed eventualmente il riposizionamento del NAC. Questo rimodellamento prevede inizialmente l'incisione cutanea, la quale dipende dalla sede e dalla profondità della neoplasia. Inseguito si procede con lo scollamento del piano cutaneo dal piano ghiandolare lungo i legamenti di Cooper per ottenere i lembi e poi con tumorectomia/quadrantectomia attraverso cui avviene l'asportazione del nodulo tumorale con margini di resezione adeguati. Si effettua un rimodellamento ghiandolare con lo scopo di riempire il difetto di resezione: si creano i lembi di tessuto mammario attraverso lo scollamento del tessuto mammario dalla cute sovrastante

e/o dal muscolo sottostante. I lembi vengono suturati tra loro per ripristinare il deficit post quadrantectomia in modo che non vi sia tensione: il tessuto ghiandolare adiacente alla tumorectomia viene scollato dal muscolo pettorale fino a che i lembi non si mobilizzano, si accostano e si suturano senza tensione. In fine si procede con la sutura cutanea. In alcune situazioni può essere prevista la ricentratura del complesso areola-capezzolo, la quale si ottiene eseguendo una disepitelizzazione intorno all'areola e poi si riposizionamento del NAC (33). Le tecniche di I livello sono indicate nel caso in cui le resezioni siano inferiori al 20% e in mammella mammograficamente dense (Figura 13).

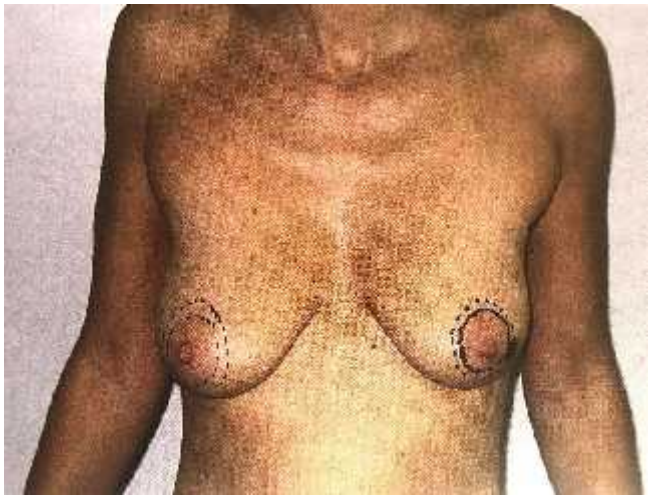


Figura 13: Disegni preoperatorio per tecnica di ricostruzione. Il carcinoma è in sede periareolare di sinistra. Il seno di destra viene adattato per mantenere la simmetria.

Per gli interventi di oncoplastica di II livello si intendono le quadrantectomie effettuate con tecniche di mastoplastica terapeutiche. Questi interventi sono indicati a pazienti con grandi

dimensioni con una ptosi pronunciata. Dato che questi interventi prevedono delle ampie escissioni, è generalmente indicato eseguire la simmetrizzazione della mammella controlaterale o nell'immediato o in differita. Le incisioni cutanee sono quelle delle mastoplastiche tradizionali: verticali, a virgola, a T invertita. In più la ricostruzione ghiandolare si adatta, segue e si basa sulla localizzazione del tumore classificata in VII zone (Figura 14).

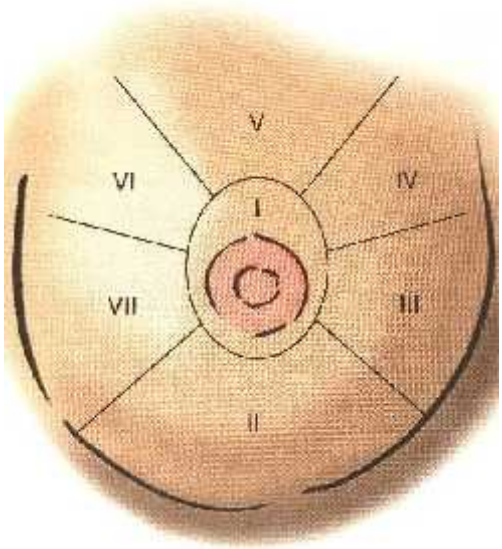


Figura 14: Rappresentazione grafica della classificazione in zone delle localizzazioni delle neoplasie mammarie.

Sulla base della localizzazione del tumore si può schematizzare la scelta delle incisioni cutanea e dei tipi peduncoli nelle mastoplastiche terapeutiche come riassunto nella Tabella 2.

Sede lesione	Incisione cutanea	Tipo di intervento oncoplastico
Centrale	Peri-areolare semplice o con prolungamento laterale	Lembo dermo-ghiandolare laterale di avanzamento e rotazione di Grisotti
III	Curvilinea obliqua	*Round block technique* Mastoplastica orizzontale
V	Radiale semplice o a virgola	Lembo di rotazione dermo-ghiandolare Lembo di rotazione toraco-epigastico Mastoplastica riduttiva a peduncolo superiore o inferiore
VI	Radiale semplice o a virgola	Mastoplastica riduttiva a peduncolo superiore Doppio lembo di rotazione dermo-ghiandolare
VII	Radiale semplice o a virgola	Lembo di rotazione dermo-ghiandolare Mastoplastica riduttiva a peduncolo superiore

Tabella 2: Tecniche di chirurgia oncoplastica.

Come evidenziato nella Tabella 2, le indicazioni alla chirurgia ricostruttiva oncoplastica sono diverse, ciascuna tipologia è specifica per ciascun quadrante della mammella. Queste tipologie di tecniche sono rivolte a neoplasie con dimensioni anche superiori al 20% del volume della mammella e con multifolcalità contenuta nello stesso quadrante ed a pazienti con un tessuto ghiandolare mammario prettamente adiposo (Tabella 1) (32). Per quanto riguarda, nello specifico le diverse tipologie di ricostruzione in base anche alla suddivisione dei diversi quadranti:

- Per il quadrante centrale la tecnica ricostruttiva pe ripristinare la forma per mammelle di piccole dimensioni consiste nell' avanzamento con rotazione del lembo dermo-ghiandolare dal polo inferiore per ripristinare il deficit dato dalla quadrantectomia, la cicatrice, a forma di grande virgola, si estende dall' areola al solco sottomamario e in parte segue quest'ultimo lateralmente. Un'altra tecnica, per mammelle particolarmente piccole è la *sutura round block* in cui il parenchima mammario viene scollato e suturato per piani confezionando una "borsa di tabacco" evitando la perdita di tessuto (Figura 15).
- Per il quadrante superiore, solo in pazienti con mammelle molto grandi, è possibile il semplice avvicinamento diretto dei margini cutanei di escissione, in altri casi è possibile eseguire la liposcultura (ulteriore intervento dopo radioterapia) (Figura 16);
- Per il quadrante inferiore, normalmente si procede come se si stesse eseguendo una mastoplastica di riduzione a peduncolo superiore in cui si asporta una parte di tessuto ghiandolare e parte di cute, in corrispondenza proprio del quadrante inferiore (Figura 17). In questo caso è quasi sempre necessario effettuare il rimodellamento anche

della mammella controlaterale per migliorare la simmetria del torace. Per difetti minori posti nel quadrante infero-esterno, la sutura del tessuto adiposo associata al riposizionamento del NAC, dà risultati estetici accettabili con una discreta simmetria (34).



Figura 15: Round Block technique al termine del intervento.



Figura 16: Peduncolo superiore nella ricostruzione mammaria, visione nel postoperatorio.



Figura 17: Peduncolo inferiore nella ricostruzione mammaria, visione nel postoperatorio.

Queste tecniche, indipendentemente dal livello, garantiscono una buona radicalità oncologica con soddisfacenti risultati estetici, sia nel caso di lesioni localizzate nei quadranti maggiormente considerati a rischio di inestetismi (complesso areola-capezzolo, zona retroareolare, quadrante inferiore e mediale) sia nel caso in cui il rapporto tumore/volume mammario non sia particolarmente favorevole.

Nonostante molti studi effettuati al riguardo abbiano dimostrato validi risultati sull'utilizzo, in prima istanza, della chirurgia oncoplastica, tale chirurgia non è scevra da complicanze. Le complicanze della chirurgia oncoplastica includono la necrosi del NAC, necrosi cutanea, il sieroma, infezione, ematoma, deiscenza delle cicatrici, necrosi del tessuto adiposo mammario e trombofilia. La frequenza di queste complicanze, però, è molto più alta rispetto alle quadrantectomie classiche e dipende, molte volte, dalla tecnica di ricostruzione ghiandolare scelta. La percentuale di complicanze aumenta in relazione alla presenza di fattori di rischio: donne fumatrici, donne obese, donne con diabete mellito non controllato,

donne sottoposte a terapie farmacologiche immunosoppressive e donno sotto trattamento con anticoagulanti orali (35). Tutta via uno studio condotto tra il 2010 e il 2012 ha dimostrato come l'efficacia in termini di sopravvivenza e di recidiva locale, confrontando le tecniche di mastectomia classica con la chirurgia oncoplastica, sia essenzialmente la stessa. Questo studio è stato condotto su 1800 pazienti, di cui 1707 affette da carcinoma invasivo e 93 affette da carcinoma duttale, sono state divise in due gruppi in maniera randomizzata: un gruppo è stato operato con tecniche di chirurgia senologica tradizionali e l'altro con la chirurgia oncoplastica. Il follow up ha dimostrato come la percentuale di pazienti rioperate per insufficiente resezione dei margini è stato del 8,1% per le pazienti operate tradizionalmente e del 9,2% per il gruppo di pazienti operate con la chirurgia oncoplastica (36).

Riassumendo i concetti basilari come fondamento della chirurgia oncoplastica:

- Riparare il difetto ghiandolare residuo dopo l'exeresi chirurgica per evitare le retrazioni cicatriziali postoperatorie;
- Mobilizzare il parenchima mammario è uno degli obbiettivi per ottenere una completa obliterazione del deficit residuo;
- Preferire le incisioni radiali perché fanno sì che ci sia un'adeguata ricostruzione mammaria.

I.3 – IL RUOLO DI SUPPORTO DELLA CHIRURGIA ASCELLARE

I tumori maligni, oltre all'aggressività locale, hanno la capacità di infiltrarsi nei tessuti e strutture circostanti in modo tale da disseminare metastasi per via ematica e/o linfatica. Nella diffusione linfatica, le cellule malate si distaccano dal tumore primario, invadono i vasi capillari e/o dotti collettori e, seguendo il flusso linfatico, raggiungono i linfonodi. Dai linfonodi raggiungono i dotti collettori post-linfonodali diffondendosi ad altri linfonodi circostanti, e così via fino ad arrivare nei tronchi linfatici principali e in fine nella circolazione ematica. A questo punto le metastasi, trasportate dal sangue, sono in grado di raggiungere qualsiasi distretto corporeo, colonizzandolo e riproducendo il tumore da cui derivano. Per questo motivo la chirurgia senologica riserva, fin dagli inizi, un importante capitolo al ruolo dei linfonodi drenanti il tessuto ghiandolare mammario. Il chirurgo durante l'intervento preleva un linfonodo, di regola quello definito linfonodo sentinella, o più linfonodi in sequenza, da sottoporre all' esame istologico estemporaneo. Il numero e il grado di coinvolgimento dei linfonodi asportati ed esaminati è un parametro fondamentale per definire nella stadiazione secondo la Classificazione TNM, le caratteristiche e l'aggressività del tumore. In più è di supporto alla chirurgia perché consente di indirizzare l'operatore verso il tipo di intervento che meglio garantisca la radicalità oncologica. Il concetto di radicalità si basa proprio sul principio che la chirurgia oncologica per essere definita radicale deve prevedere l'asportazione chirurgica del tumore maligno comprendendo il tessuto malato, in primis, e in seguito i tessuti circostanti e le catene linfonodali locali. Inizialmente per garantire la radicalità oncologica completa, alla mastectomia classica demolitiva si associava

la dissezione del cavo ascellare, la quale prevede il totale svuotamento delle stazioni linfonodi presenti nel cavo ascellare (Figura 18). Tutta via dopo l'intervento di dissezione completa, le pazienti operate presentavano diverse problematiche, alcune di queste anche molto ingravescenti:

- Ipoestestia o anestesia nella zona della spalla e/o del braccio, perché durante l'intervento c'è la possibilità di ledere uno o più nervi. La cicatrice nel postoperatorio può dare fastidio e/o dolore;
- Limitazione della capacità funzionale del braccio associata al gonfiore, dolore, parestesie e rigidità dei movimenti;
- Riduzione della capacità motoria e della flessibilità della mano o del polso;
- Lesioni da stiramento del plesso brachiale;
- Linfedema dell'arto (Figura 19) causata dall'asportazione dei linfonodi ascellari e dall'eventuale radioterapia che può rallentare la circolazione linfatica dell'arto. La linfa che ristagna determina il linfedema che si può formare gradualmente nell'arco di pochi giorni o anche dopo diversi mesi o anni dall'intervento. I sintomi più comuni sono il gonfiore, il senso di pesantezza del braccio interessato, la difficoltà ad alzare l'arto, l'irrigidimento della pelle.

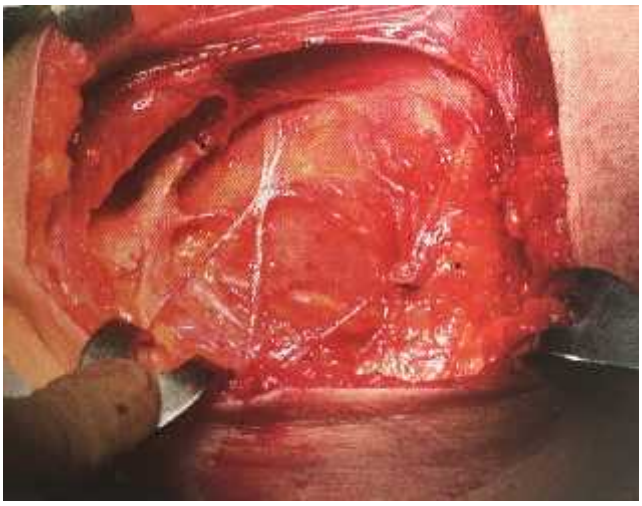


Figura 18: Dissezione ascellare.



Figura 19: Linfedema del braccio destro, complicanza della linfoadenectomia.

Nel corso degli anni Settanta, studi condotti da Fisher ipotizzarono come il cancro alla mammella fosse una patologia sistemica già dall'esordio. Di conseguenza indipendentemente dall'estensione della neoplasia, trattamenti sistemici sono fondamentali per la guarigione. Lo studio B-04 ha dimostrato come lo stato dei linfonodi, a cui la mammella drena, è un indicatore dello stato di diffusione del tumore. Quindi la dissezione ascellare oltre ad assumere un valore prognostico, diventa anche necessaria per il controllo loco-regionale della malattia. Nello studio denominato B-04 si è dimostrato come la

dissezione completa del cavo ascellare determina solo il 2% di recidiva locale, evitando dunque la ripresa di malattia in sede (37).

Negli stessi anni, Veronesi cerca di affermare il ruolo della chirurgia conservativa della mammella, ampliando la possibilità di conservazione anche al cavo ascellare. In uno studio condotto da Veronesi et al. due gruppi di pazienti con carcinoma mammario primitivo con dimensione < 2 centimetri, sono state sottoposti in maniera randomizzata alla dissezione del cavo oppure alla biopsia del linfonodo sentinella. Lo studio valuta come in entrambi i gruppi la positività alle metastasi linfonodale fosse totalmente sovrapponibile tra i due gruppi in esame. Questo dimostra come la biopsia del linfonodo sentinella sia una metodica valida nel riscontro di un coinvolgimento dei linfonodi del cavo ascellare (38). Grazie a questo studio, si iniziò a considerare la possibilità di effettuare la biopsia del linfonodo sentinella, evitando una linfoadenectomia inutile e fornendo indicazioni necessarie considerato il suo alto valore predittivo. Dato che l'analisi dei linfonodi ascellari è essenziale per determinare la prognosi e la terapia delle pazienti con carcinoma mammario, la biopsia del linfonodo sentinella, diventa così lo standard nella diagnosi e stadiazione del carcinoma mammario invasivo.

Per linfonodo sentinella s'intende il primo linfonodo drenante la lesione, il primo ad essere raggiunto dalle metastasi dai tumori maligni per via linfatica. Le pazienti candidate alla biopsia del linfonodo sentinella sono pazienti oncologiche con tumore alla mammella di diametro inferiore a 3 centimetri e senza linfadenopatia ascellare macroscopica.

Per poter identificare il "sentinella" si utilizza un esame di medicina nucleare, chiamato *linfoscintigrafia*, il quale prevede la somministrazione, in corrispondenza della mammella affetta da neoplasia, di una minima quantità (0.3-0.8 mCi) di liquido contenente un

tracciante. Esistono due tipologie di tracciante per identificare il linfonodo sentinella. Una tipologia prevede l'utilizzo di un colorante vitale (Blue di Evans) mentre l'altra prevede l'utilizzo di un tracciante radioattivo (Tecnezio radiomarcato). Entrambe non invasive e indolori. L'utilizzo di una procedura o dell'altra dipende dal tipo di organizzazione delle diverse strutture ospedaliere. Se da un lato, il tracciante radioattivo garantisce maggior precisione nell'individuare il linfonodo sentinella, dall'altro prevede un'importante complessità organizzativa, perché l'ospedale deve avere una divisione di medicina nucleare. In pratica, alcune ore prima dell'intervento, la paziente si sottopone ad una linfoscintigrafia con iniezione di una minima quantità di tecnezio marcato diluito in circa 1 cc di soluzione fisiologica sterile, intorno alla sede primitiva del tumore. Circa 2/3 ore dopo viene eseguita una scintigrafia con una gamma camera per identificare e marcare sulla cute ascellare il linfonodo sentinella. In seguito, in sala operatoria, dopo aver eseguito la tumorectomia, si iniettano, intorno alla sede bioptica, 2-3 cc di Blue di Evans. Si effettua una piccola incisione trasversale (circa 3 cm) all'altezza del cavo ascellare e il chirurgo, con l'ausilio della sonda a raggi gamma, si introduce nel cavo ascellare individuando la zona con maggior emissione di segnale radioattivo (Figura 20). In questo modo è come se fosse "radioguidato" in corrispondenza del linfonodo sentinella. Una volta individuato, l'asportazione avviene in corrispondenza della medesima incisione utilizzata per rimuovere il tumore, quando questo si localizza nel quadrante supero-esterno della ghiandola mammaria, mentre, se il tumore si localizza negli altri quadranti, si pratica una piccola incisione sotto l'ascella (38).



Figura 20: Sonda intraoperatoria captante il tracciante Blue di Evans per ricerca del linfonodo sentinella.

Negli ultimi anni, si sta cercando di introdurre tra i tracciati il verde di Indocianina come terza alternativa per identificare il linfonodo sentinella. Uno studio brasiliano condotto tra il 2012 e il 2016, ha dimostrato, confrontando le tre procedure, che il verde di Indocianina è una valida alternativa al tracciante radioattivo nella linfoscintigrafia (39). Si tratta di un mezzo di contrasto fluorescente, che una volta iniettato in sede periareolare, è in grado di immettersi nel sistema linfatico e di raggiungere il linfonodo sentinella (Figura 21). La fluorescenza emessa dal linfonodo sentinella viene valutata in tempo reale tramite una videocamera ad infrarossi (40).



Figura 21: Linfonodo sentinella asportato in fluorescenza con verde di indocianina.

Una volta asportato il linfonodo sentinella, intraoperatoriamente questo viene inviato al dipartimento di Anatomia Patologica, dove viene valutato il pezzo chirurgico. I quadri istologici possibili sono: cluster isolato di cellule neoplastiche (ITC) con dimensioni inferiori a 0,2 mm; cellule tumorali isolate o meno di 200 cellule tumorali per sezione; micrometastasi con dimensioni comprese tra 0,2 e 2 mm; macrometastasi con dimensioni superiori a 2 mm. La positività per il coinvolgimento linfonodale è attribuita alla presenza di macrometastasi. In questo caso le linee guida raccomandano la dissezione ascellare di tutte la stazioni linfonodali (40).

In conclusione, la biopsia del linfonodo sentinella rappresenta l'approccio standard, oggi impiegato con il fine di valutare lo stato dei linfonodi drenanti la mammella nelle pazienti con carcinoma mammario, in cui non si hanno segni clinici di linfoadenopatia del cavo ascellare. Riconoscere ed analizza il LS è fondamentale, in quanto c'è una correlazione tra linfonodo sentinella e stato linfonodale reale della paziente. Il valore predittivo in caso di negatività è intorno al 91,8%. Ciò significa che in una bassa percentuale di casi (10%), la

tecnica del linfonodo sentinella dà risultati falsamente negativi. Tutta via questo svantaggio viene compensato dal fatto che con la biopsia e mappaggio del LS, il patologo identifica la presenza di micrometastasi che non sarebbe valutabili con le tecniche convenzionali (41).

CAPITOLO II- LA STORIA DELLA RICOSTRUZIONE MAMMARIA

II.1 – LA RICOSTRUZIONE CON PRESIDI PROTESICI

II.1.1 – DA CZERNY ALL'IMPIEGO DELLE PRIME PROTESI IN SILICONE

La prima ricostruzione mammaria è storicamente attribuita a Czerny, definito da molti il *padre della chirurgia estetica del seno*, il quale nel 1895, pubblica un resoconto sulla prima ricostruzione estetica della mammella. Nel suo trattato, il chirurgo racconta di una paziente, cantante lirica di 41 anni, con diagnosi di un fibroadenoma di importanti dimensioni nel seno di sinistra e di una mastite bilaterale cronica. Dato che un adenofibroadenoma si sviluppa da una sottostante mastite, la resezione di tutto il tessuto mammario del seno di sinistra è stata necessaria per prevenire la recidiva. Visto che entrambe le mammelle della paziente sono ipertrofiche, il risultato finale è quello di un'asimmetria sconveniente. Czerny, risolve il difetto estetico utilizzando un lipoma, tumore benigno che la paziente presenta sulla schiena in corrispondenza del fianco, per riempire la mammella svuotata. Il risultato purtroppo è stato scoraggiante, con frequenti infezioni e con la formazione del tessuto cicatriziale molto duro alla palpazione. Solo una piccola quantità di grasso è sopravvissuta al trapianto, in quanto la maggior parte del tessuto adiposo è diventato necrotico per scarsa irrorazione

tissutale (42). In realtà, sappiamo dopo l'intervento di Czerny, sono state sperimentate diverse tecniche chirurgiche con lo scopo di riempire e/o migliorare la forma e le dimensioni delle mammelle precedentemente operate con mastectomia radicale. La letteratura ci dice che già nei primi anni del Novecento, sono stati eseguiti diversi studi in cui si valutava l'efficacia nell'utilizzo di dispositivi protesici diversi come sostituti del tessuto ghiandolare rimosso. I materiali di riempimento studiati sono costituiti da diverse tipologie di liquidi alloplastici: nel 1903, viene valutata l'efficacia e la sicurezza del riempimento del tessuto ghiandolare con iniezioni di paraffina, le quali però portano spesso a complicanze come infezioni e rigetto del materiale; sempre in quegli anni vengono sperimentate delle sfere di vetro iniettate nel tessuto con la possibilità di migliorare la silhouette mammaria. Tutta via, intorno agli anni Venti, l'uso della paraffina viene interrotto a causa della reazione infiammatoria granulomatosa definita *paraffinoma* (Figura 22) e dell'indurimento del seno dopo la sua iniezione (44). Studi effettuati 30-40 anni dopo hanno dimostrato come 43 pazienti, sottoposte ad iniezioni di paraffina con lo scopo di aumentare il seno, hanno presentato, con il passare del tempo, diverse complicanze: 10 pazienti presentano ulcerazioni e/ infezioni in sede mammaria; alcune di loro presentano masse di diametro tra 4 e 18 cm sulla sede di iniezione. Il trattamento rivolto a queste pazienti è stato l'escissione di una porzione di mammella in 7 pazienti e la mastectomia radicale in 37 pazienti (44).



Figura 22: Paraffinoma mammario bilaterale esteso a seguito delle iniezioni di paraffina.

Tra il 1920 e il 1940, i ricercatori hanno provato a trapiantare lipidi prelevati dall'addome, dai glutei, dalle braccia nel seno delle pazienti con l'obbiettivo di aumentare le dimensioni del seno ma con scarsi risultati. In Giappone, durante la Seconda Guerra Mondiale, le prostitute giapponesi si iniettano del silicone non medico per aumentare le dimensioni del seno. Questa procedura diventa talmente popolare da diffondersi oltre oceano raggiungendo gli Stati Uniti. Tali iniezioni sono però, molto pericolose dato che causavano complicazioni frequenti e significative, tra cui infiammazione cronica, reazione di granulazione, fistole cutanee, infezioni ricorrenti e indurimento della mammella riempita. Intorno agli anni Cinquanta, si sostituisce il silicone non medico: con le spugne di alcol polivinilico, conosciuta con il nome commerciale di *spugna Ivalon* (Figura 23), come protesi mammarie; iniezioni di idrocarburi e di vaselina; iniezioni di silicone e oli vegetali. Inizialmente i

risultati sembrano incoraggianti ma dopo alcuni mesi si manifestano complicazioni, le più comuni restano sempre infezioni, rigetto, infiammazione granulomatose e estrema compattezza del seno.



Figura 25: Locandina pubblicitaria della spugna di alcol polivinilico usata come protesi, 1959.

I progressi delle tecniche ricostruttive subiscono un arresto fino agli anni 60 del Novecento. Nel 1953 iniziano le prime sperimentazioni che prevedono l'uso del silicone come uso in medicina, materiale studiato per essere usato come impianto per le mastoplastiche additive. Nella primavera del 1963, negli Stati Uniti, Frank Gerow e il collega Thomas Cronin presentano al Terzo Congresso Internazionale di Chirurgia Plastica, il primo intervento di mastoplastica additiva con impianto di protesi mammarie in silicone eseguito nel 1962. La paziente si rivolge all'azienda ospedaliera in cui lavoravano i chirurghi, con lo scopo di eliminare due tatuaggi dal seno, che dopo diverse gravidanze appare svuotato. Assieme

all'intervento desiderato, i chirurghi le propongono, in aggiunta, un intervento di mastoplastica additiva con l'obbiettivo di migliorare e aumentare le dimensioni del seno. Venne eseguita così la prima mastoplastica additiva con inserimento di protesi in silicone (Figura 24) apportando un'importante innovazione nell'ambito della chirurgia ricostruttiva mammaria. L'interno delle protesi è riempito con un gel di silicone moderatamente viscoso e l'impianto ha una forma anatomica (45). Si innesca una sorta di rivalità tra il progresso delle tecniche chirurgiche, con una sempre più accurata ricostruzione mammaria con tessuti autologhi, e il progresso dell'ingegneria biomedica, con l'impiego di protesi che tendono ad aumentare il grado di compatibilità, sicurezza e il risultato estetico.

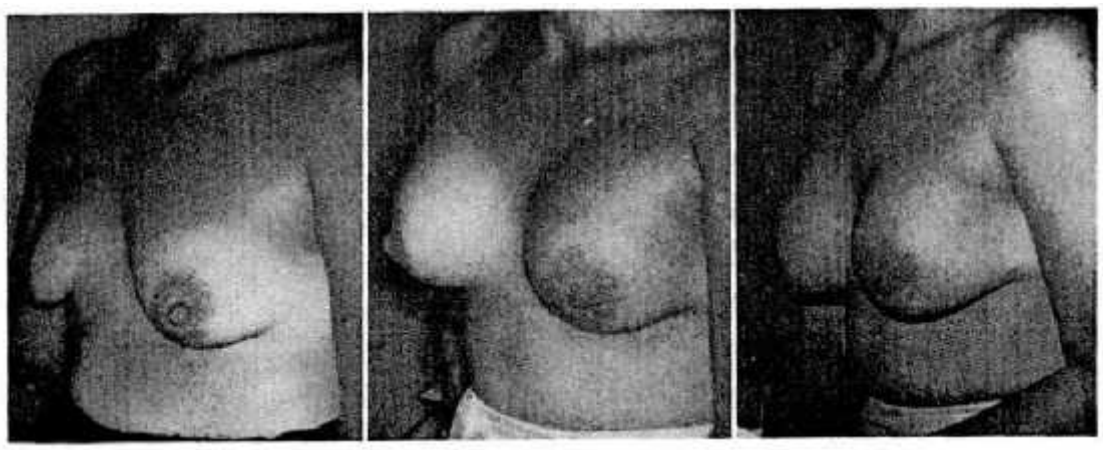


Figura 24: (sinistra) Pre-operatorio. (centro) mammella dopo 2 mesi dall'intervento. (destra) Dopo 2 anni dall'intervento, la ghiandola mostra ptosi sulla protesi impiantata.

A partire dagli anni Sessanta, gli studi eseguiti hanno cercato di migliorare l'outcome estetico nelle ricostruzioni mammarie, cercando di utilizzare le tecniche di chirurgia plastica nella ricostruzione senologica perfezionando sempre più la forma, le dimensioni, la simmetria e il profilo delle mammelle precedentemente operate.

II.1.2 – LE PROBLEMATICHE E IL PERFEZIONAMENTO DELLA RICOSTRUZIONE CON PROTESI

Nel 1971 Shyderman e Gurthrie hanno descritto il caso di un'immediata ricostruzione mammaria dopo mastectomia, la quale avviene con il posizionamento di una protesi in silicone sotto la restante cute del torace. Questa tecnica ricostruttiva viene seguita per decenni (46). Dall'introduzione delle protesi come sostitute del tessuto ghiandolare mammario, le pazienti con un importante deficit mammario diventano candidate alla ricostruzione. Nel 1982, Radovan pubblica i risultati di uno studio da lui condotto in cui viene mostrata la sicurezza della ricostruzione chirurgica della mammella post-mastectomia usando degli espansori tissutali. Egli ha dimostrato come l'uso di questi particolari espansori poteva migliorare il risultato estetico in forma, dimensione e simmetria della mammella operata. Lo sviluppo di questa nuova tecnica, da parte di Radovan ha consentito di affinare ulteriormente le possibilità ricostruttive attraverso presidi gonfiabili sfruttando le proprietà elastiche dei tessuti, sottoposti a vari grandi di tensione. Lo studio in questione si basa sulla selezione di 68 pazienti ricostruite usando inizialmente degli espansori tissutali con lo scopo di dare forma e dimensioni alla nuova mammella, e solo successivamente, una volta ottenuti risultati estetici desiderati si realizza l'inserimento delle protesi definitive. Gli espansori tissutali sono costruiti in modo tale da soddisfare il bisogno delle pazienti di ottenere la simmetria con il seno controlaterale, presentano una forma anatomica che può essere rimodellata dai medici o dallo staff di infermieri. Gli svantaggi di questa tecnica dipendono dalla necessità di un secondo intervento per sostituire l'espansore tissutale con la protesi definitiva. Un decennio più tardi, a Becker si deve introduzione degli espansori a

permanenza, evitando così un secondo intervento per sostituire il presidio temporaneo con quello definitivo. Si introduce, così, una nuova tecnica chirurgica basata sull'utilizzo di un espansore tissutale con due camere: quella più esterna riempita da silicone mentre quella più interna riempita con soluzione salina (Figura 25). In molti, negli anni a venire, criticarono l'espansore a doppia camera, perché nel tempo la forma della ghiandola si modificava, diventando meno delineata e con la necessità di un ulteriore intervento per renderle esteticamente accettabili. La ricostruzione mammaria con impiego di protesi rapidamente diventa la tecnica più comune di ricostruzione dovuta ai numerosi vantaggi: le semplicità della tecnica, il breve periodo operatorio, l'assenza di ulteriori cicatrici, lo sfruttamento del tropismo della cute locale con eccellente colorito e risultato della mammella ricostruita (47).



Figura 25: Impianto espansore tissutale a doppia camera Becker, 1984.

Negli anni successivi la storia degli impianti mammari ha subito un arresto influenzata dalla famosa controversia sulle protesi mammarie, la quale ha avuto origine negli Stati Uniti nel

1992, in seguito alla decisione del commissario FDA (Food and Drug Administration) David Kessler, di divieto dell'uso delle protesi in gel di silicone, tranne che in casi di ricostruzione mammaria post-mastectomia. Questa decisione nasce dall'assenza di studi clinici scientificamente validi per documentare l'efficacia e la tollerabilità degli impianti, anni dopo il loro impiego. Le carenze a livello di sicurezza sono dimostrate da complicazioni locali, da un aumento delle rotture, da fuoriuscite di silicone e platino e da effetti a lungo termine ancora sconosciuti sulla salute dei pazienti (46). Nella sua moratoria Kessler afferma una correlazione tra gli impianti protesici in silicone e malattie sistemiche autoimmunitarie, in particolar modo i disordini reumatologici. Tuttavia, la questione si risolve nel 1999 quando sia la FDA che lo IOM (Institute of Medicine) hanno pubblicato dei reports in base ai quali si conclude che non c'è nessuna evidenza e nessun legame tra le protesi mammarie e malattie autoimmuni, problemi neurologici o altre malattie sistemiche quindi le dichiarazioni della FDA vennero smentite. Successivamente la commissione europea ha adottato la Direttiva del 2003/12 in base alla quale le protesi mammarie sono riclassificate in Classe 3, prevendendo un iter molto più complesso per ottenere l'idoneità. Negli stessi anni è stato sollevato un ulteriore problema sulle protesi e in particolare il presunto legame tra l'uso di protesi testurizzate, le più usate perché hanno una superficie rugosa che riduce il rischio di contrattura capsulare, e lo sviluppo di malattie autoimmunitarie tra cui il linfoma a grandi cellulare anaplastico. Si parla di alcune centinaia di casi nel mondo. La prima relazione di un collegamento tra il tumore raro e gli interventi di plastica al seno viene presentata nel 2011 dalla FDA da un articolo dal titolo *"Anaplastic Large Cell Lymphoma (ALCL) in Women with Breast Implants: Preliminary FDA Findings and Analysis"* nel quale viene svolta una revisione approfondita che copre un lasso di tempo tra gennaio 1997 e maggio

2010, in cui si sono stati identificati 60 casi unici di ALCL in donne con protesi mammarie. La FDA dopo anni di revisioni e sulla base degli studi pubblicati, ritiene che esista una possibile associazione tra protesi mammarie e ALCL ma che l'incidenza del tumore sembra essere molto bassa (48).

II.1.3 – L'ULTIMA GENERAZIONE DI PROTESI

Fin dall'introduzione del primo modello di protesi mammaria in silicone (1962), i più svariati materiali di costruzione sono stati testati clinicamente, alla ricerca del prodotto ideale che fosse chimicamente inerte, non allergenico, non carcinogeno, resistente agli stress meccanici, impermeabile ai fluidi corporei, non irritante, producibile nelle forme desiderate ed infine sterilizzabile. Dopo circa quaranta anni d'impiego, tutte le protesi mammarie sono ormai costituite da un guscio esterno in elastomero di silicone, mentre esistono diverse possibilità di scelta, almeno teoriche, per quanto riguarda il materiale di riempimento interno a seconda delle caratteristiche della paziente.

Le modifiche apportate all'involucro dal momento della sua introduzione hanno visto il succedersi differenti generazioni di protesi (49):

- Protesi di prima generazione (anni '60) (Figura 26): sono protesi con la superfice liscia e di forma anatomica riempite con silicone ad alta viscosità, molto spesse, rivestite posteriormente da Dacron. Si tratta di protesi ad alto rischio di contrattura;
- Protesi di seconda generazione (anni '70) (Figura 27): sono protesi con un involucro molto sottile e riempite da silicone meno viscoso. Ma essendo sottili sono ad alto rischio di rottura. Ecco perché negli stessi anni compaiono le protesi a doppia camera

(la camera interna riempita di silicone e la camera esterna riempita di soluzione fisiologica) in modo tale da prevenire il rischio di rottura;

- Protesi di terza generazione (anni ’80) (Figura 28): sono protesi di forma tonda e contenenti silicone ad alta coesività avvolte da un involucro multistratificato e dunque più spesso;
- Protesi di quarta generazione (1992) (Figura 29): sono protesi con superfice liscia o testurizzata, contenenti silicone ad alta coesività ed avvolte da un involucro spesso per prevenire la rottura;
- Protesi di quinta generazione (1993) (Figura 30): sono protesi con un involucro spesso, riempite di silicone altamente coesivo, con superfice liscia o testurizzata, possono presentarsi in due forme, in forma anatomica oppure in forma rotonda, detta anche “a goccia”, dando un risultato estetico molto naturale rispetto a tutte le protesi viste finora.



Figura 26: Protesi di I generazione (1971).



Figura 27: Protesi II generazione.



Figura 28: Protesi di III generazione.



Figura 29: Protesi di IV generazione.



Figura 30: Protesi di V generazione.

Le ultime generazioni di protesi sono molto simili tra loro dato che entrambe sono caratterizzate dall'alto grado di coesività. Nonostante le nuove tipologie protesiche siano state create con l'obbiettivo di ridurre il rischio, alcune complicanze dovute all'impianto protesico sono ancora attuali tra cui: la contrattura capsulare, l'infezione capsulare, l'ematoma e il sieroma, la rottura protesica (anche se le ultime protesi

costruite presentano un involucro molto spesso), le reazioni granulomatose, la ridotta sensibilità mammaria, l'estrusione e la dislocazione della protesi.

In conclusione, nonostante la ricostruzione mammaria con protesi sia uno degli interventi ricostruttivi più comuni, negli anni si delinea la necessità di impiegare tessuti autologhi per la ricostruzione ghiandolare.

II.2 – LA RICOSTRUZIONE AUTOLOGA

II.2.1- LA SCOPERTA DEI TESSUTI AUTOLOGHI

Il 1906 è considerata una data storica. In quell' anno Iginio Tansini, professore di chirurgia all'Università di Pavia, per la prima volta, utilizza il lembo del *latissimus dorsi musculocutaneus* (Figura 31) per la ricostruzione di un difetto mammario post mastectomia (43). La tecnica prevede che la ricostruzione della mammella avvenga attraverso il muscolo grande dorsale insieme ad un'isola cutanea sovrastante di forma ellittica di dimensioni variabili. La trasposizione del lembo, dal dorso al torace, avviene attraverso un tunnel sottocutaneo ascellare. Questa innovativa tecnica di ricostruzione con tessuto autologo viene mantenuta per vent'anni. Nel 1920, Halsted critica fortemente la tecnica di Tansini, e promuove l'utilizzo dell'innesto di cute libero nello stesso tempo chirurgico della mastectomia radicale oppure per seconda intenzione, sostenendo che l'impiego del lembo del latissimus dorsi può ostacolare la diagnosi di recidiva locale di tumore, nella mammella precedentemente operata.

Successivamente nel 1976, Olivari riprende e perfeziona la ricostruzione mammaria con il lembo del *latissimus dorsi myocutaneous* diventando la tecnica più impiegata per la ricostruzione mammaria in pazienti che hanno subito amputazione della ghiandola a seguito della mastectomia radicale. Tuttavia a causa della limitata possibilità di utilizzare il tessuto muscolare e cutaneo del lembo, poiché di dimensioni limitate, spesso l'intervento viene supportato dall'uso di una protesi, inserita sotto il lembo, al fine di ottenere un volume soddisfacente della mammella ricostruita. Questa combinazione tra ricostruzione con tessuto autologo e impianti protesico è stata presentata due anni più tardi da Bostwick (46). Nel 1987, Hokin e Silfverskiold descrivono 55 ricostruzioni mammarie usando *l'estensione del lembo latissimus dorsi musculocutaneous* senza l'apporto combinato di protesi (Figura 32). È stato riportato come il lembo esteso (dimensioni 30cm x 8 cm) possa dare necrosi solo nel 10% dei casi. La tecnica di estensione del lembo si basa su una pre-espansione della cute che ricopre il latissimus dorsi prima dell'intervento. Questa tipologia di approccio è riuscita a soddisfare la maggioranza delle pazienti ma le complicanze in corrispondenza del sito donatore rimanevano, in particolar modo le cicatrici e l'elevato rischio di sieroma. Come conseguenza di ciò le pazienti candidate a questo intervento ricostruttivo sono soprattutto pazienti in cui non si possono utilizzare i lembi addominali tra cui donne in gravidanza e pazienti con volumi mammari piccoli o di medie dimensioni (50).

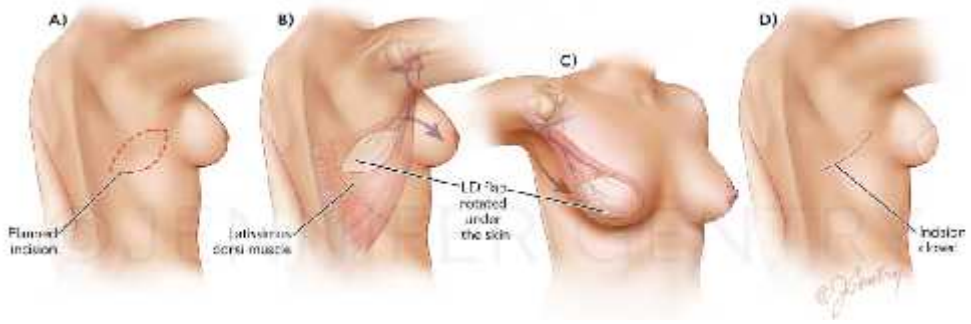


Figura 31: La ricostruzione mammaria autologa con il lembo grande dorsale.



Figura 32: Risultato post-operatorio di una ricostruzione mammaria usando l'estensione del lembo latissimus dorsi.

I cambiamenti temporali apportati alle tecniche di mastectomia oncologica si riflettono anche sulla sperimentazione di tecniche ricostruttive. Un'innovazione alla ricostruzione con tessuto autologo è apportata da Robbins, il quale nel 1979, descrive la possibilità di utilizzare

come lembo autologo, il *lembo muscolocutaneo del muscolo retto dell'addome*. Inizialmente la tecnica prevede l'impiego del lembo verticale del muscolo retto addominale poi, alcuni anni dopo la tecnica si modifica con l'impiego del *lembo trasverso miocutaneo del retto addominale*, tecnica chiamata *TRAM (transverse rectus abdominis myocutaneous)* (Figura 33). Nel 1982, Hartrampf, Schlefan e Black nel loro report descrivono la ricostruzione mammaria usando il lembo verticale del muscolo retto addominale con annessa piega cutanea orientata trasversalmente. Impiegando la cute addominale della fascia lombare e il tessuto sottocutaneo, la ricostruzione ha apportato due grossi vantaggi: il primo è un risultato estetico soddisfacente della mammella ricostruita nella forma e dimensione e il secondo una cicatrice nel sito donatore quasi invisibile (46).

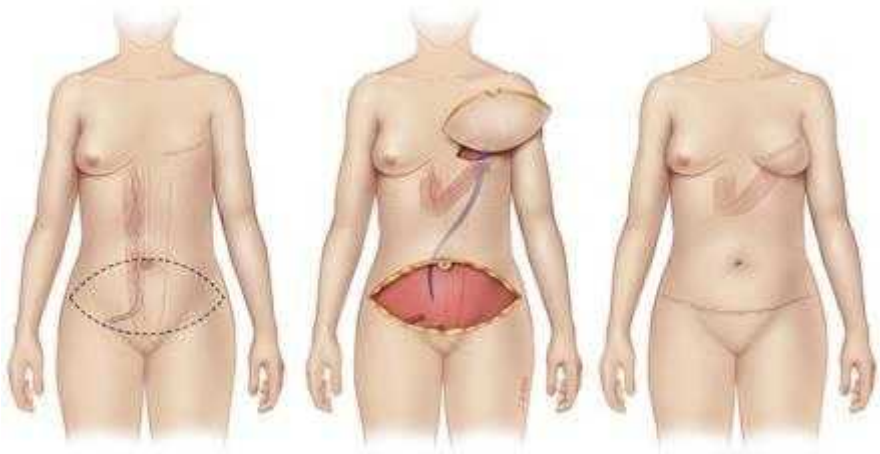


Figura 33: Illustrazione delle 3 fasi di lavoro della ricostruzione con metodo TRAM

Da qui la TRAM ha subito innovazioni importanti riguardo le tecniche di conservazione dell'irrorazione vascolare. Schelfan e Dinner, studiando la dissezione anatomica, arrivano

alla conclusione che la prima fonte di irrorazione del muscolo retto dell'addome sono l'arteria e la vena ipogastrica inferiore. Come conseguenza di questi studi, molti chirurghi centrano il disegno preoperatorio del lembo TRAM leggermente più in alto nell'addome, appena sotto l'ombelico (51). Tuttavia come ciascuna tecnica chirurgica ricostruttiva, anche la TRAM presenza dei fattori controindicati: il fumo di sigaretta, l'obesità, precedenti operazioni addominali. Per le pazienti che presentano questi fattori di rischio, Hartrampf raccomanda l'uso del doppio peduncolo della TRAM (Figura 34) dato che è stato confermato che non esiste differenza in termini di risultato e di sicurezza tra l'impiego del singolo o del doppio peduncolo nella TRAM. La TRAM con il lembo peduncolato diventa una delle tecniche più usate di ricostruzione mammaria con tessuti autologhi.

La TRAM flap peduncolato si ottiene in seguito alla dissezione della cute, del tessuto adiposo e muscolare del retto dell'addome. Il lembo viene poi trasposto a livello del sito ricevente creando un tunnel sottocutaneo e permettendo la ricostruzione della mammella in pazienti in cui il seno controlaterale è voluminoso, data l'elevata disponibilità tissutale fornita dal lembo stesso, non è necessario supportare la nuova mammella con protesi. I vantaggi del lembo TRAM sono: usare tessuti autologhi della paziente al posto di presidi protesici, una cicatrice a livello addominale esteticamente accettabile e la possibilità di offrire alla paziente simultaneamente un'addominoplastica; mentre gli svantaggi sono: un apporto di sangue al lembo traslato non sempre ottimale, un tempo di recupero post-operatorio prolungato soprattutto dal possibile disagio addominale, un rischio potenziale di ernia causato dalla debolezza della parete addominale e, limitazione imposte dalle precedenti cicatrici addominali.



Figura 34: (A) visione obbliqua post mastectomia. (B) ricostruzione mammaria effettuata utilizzando il lembo TRAM sfruttando la massima quantità di tessuto addominale inferiore disponibile.

II.2.2 – DAI LEMBI PEDUNCOLATI AI LEMBI LIBERI

La ricostruzione autologa dopo mastectomia è diventata pratica comune, grazie alla sua sicurezza e al risultato estetico più che soddisfacente. In questo panorama la chirurgia ricostruttiva si arricchisce ancora di più con l'introduzione nel 1979 di una nuova tipologia di lembo, oltre al lembo TRAM, definito da Holmstrom come *lembo libero*. Dopo anni passati a studiare l'anatomia vascolare umana, con particolare attenzione ai vasi perforanti dai cui dipende la maggior parte dell'irrorazione dei lembi, Holmstrom intuisce la possibilità di utilizzare un lembo di tessuto normalmente scartato da un'addominoplastica come lembo libero nella ricostruzione mammaria effettuando un'anastomosi tra il lembo donatore e la zona ricevente. Questa tecnica, essendo una rivisitazione della TRAM peduncolata viene definita *free TRAM flap (lembo libero miocutaneo trasverso del retto addominale)* (Figura 35). Tutto ciò conduce a vantaggi significativi rispetto alla tecnica del lembo peduncolato:

riduce il rischio di necrosi del lembo impiegato rispetto alla tecnica con lembo peduncolato, perché l'apporto di sangue è più affidabile, c'è meno compromissione del sito donatore (52). Successivamente nel 1986, lo stesso Holmstrom descrive un'altra tipologia di ricostruzione, sempre sfruttando i lembi liberi: la ricostruzione con il *lembo toracodorsale)* (46). Si tratta di un lembo fascio cutaneo della parete laterale del torace; la sua vascolarizzazione è data dall'arteria epigastrica superficiale e dai rami perforanti della VI e VII intercostale. Il lembo, che comprende anche la fascia muscolare, viene disegnato partendo dal solco sottomammario e viene esteso lateralmente e viene poi, trasferito ruotando di circa 90° per riempire la zona cicatriziale post-mastectomia. La fascia del lembo viene suturata con il muscolo pettorale medialmente e la fascia del dentato lateralmente a creare una tasca fascio muscolare completa, pronta per accogliere la protesi. Successivamente si posiziona una protesi sotto il piano muscolare. Questa tecnica permette una ricostruzione mammaria in un unico tempo senza posizionare l'espansore (Figura 36).

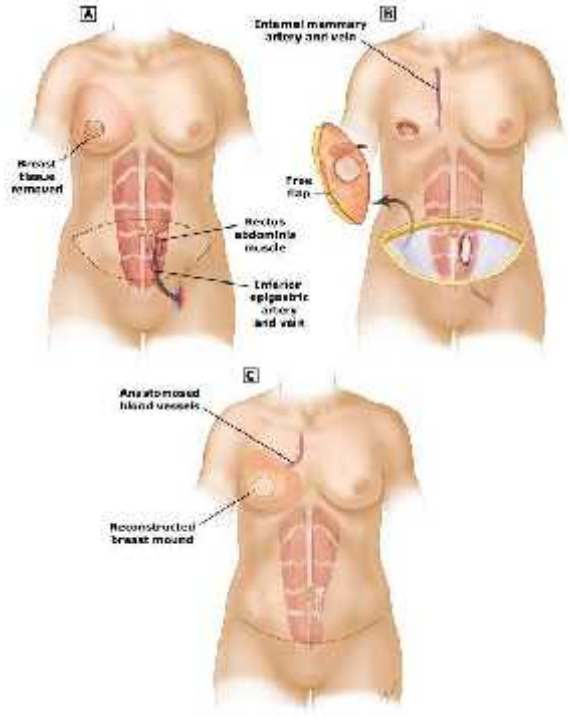


Figura 35: scherma di illustrazione della free TRAM flap.

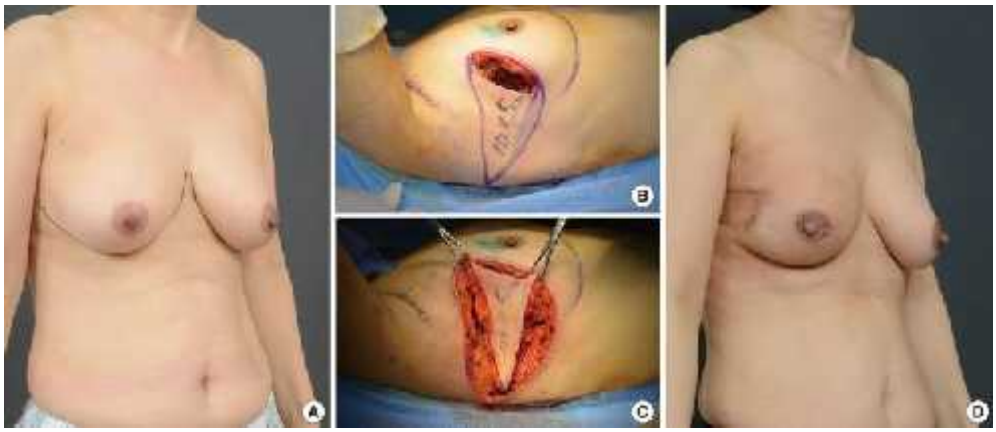


Figura 36: Ricostruzione del lembo toracodorsale. (A) disegno preoperatorio. (B) visione intraoperatoria del lembo toracodorsale dopo mastectomia. (C) visione intraoperatoria dopo transizione del lembo. (D) risultato dopo 4 mesi dall'intervento.

Nel 1989, Koshima e Soeda introducono *la tecnica dei lembi liberi delle arterie perforanti,* in particolare l'arteria epigastrica inferiore profonda (DIEP) (46). La tecnica DIEP si mostra come una scelta chirurgica capace di ridurre le complicanze a livello del sito donatore se paragonata alla TRAM. A differenza della TRAM, la tecnica usa un lembo adipo-cutaneo grazie al quale viene preservata la muscolatura addominale, capace di ridurre la possibilità nel postoperatorio di laparocele, inoltre la tecnica permette il sollevamento di una porzione della cute e del tessuto subcutaneo situato tra l'ombelico e il pube (Figura 37). Il lembo in questione è vascolarizzato da vasi perforanti derivanti dall'arteria epigastrica inferiore profonda, i quali vengono valutati attraverso indagini come color – doppler, in modo da essere precisamente individuati sia loro che i margini di resezione del lembo. Allen, per primo nel 1994 ha utilizzato il lembo D.I.E.P. per la ricostruzione mammaria confermando tutti i vantaggi precedentemente sottolineati da Koshima. Il lembo DIEP (Figura 38), ad oggi, è considerato uno degli interventi ricostruttivi autologhi migliori per la ricostruzione mammaria.

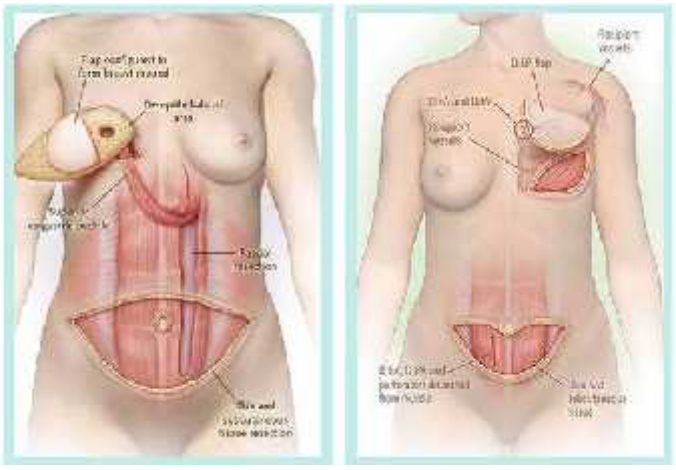


Figura 37: (Sinistra) illustrazione tecnica TRAM. (Destra) illustrazione tecnica DIEP.



Figura 38: (Sinistra) post mastectomia. (Destra) Risultato post ricostruzione con lembo DIEP.

Il primo impiego del lembo libero *SIEA (lembo libero sull'arteria epigastrica inferiore superficiale)* è descritto dal Holmstrom nel 1979, tuttavia Grotting è noto per aver pubblicizzato la ricostruzione immediata con SIEA dopo mastectomia (53). Tale lembo addominale è vascolarizzato dall'arteria epigastrica inferiore superficiale, ramo della femorale. Il lembo SIEA (Figura 39) utilizza le caratteristiche uniche del tessuto addominale inferiore senza compromettere la forza e l'integrità di parete addominale e degli strati fasciali. In contrasto con gli altri lembi liberi addominali, in questo caso la fascia rettale e la muscolatura rimangono inalterate, durante l'elevazione del lembo SIEA, e quindi mantengono la loro forza anche nel postoperatorio. Nonostante l'integrità della forza addominale, molte pazienti preferiscono usare lembi liberi addominali per motivi come un miglior contorno addominale, grazie ai benefici dell'addominoplastica, e una cicatrice che può essere facilmente nascosta. Esistono anche altre motivazioni che inducono i chirurghi a preferire i lembi addominali tradizionali tra cui il fatto che l'arteria epigastrica inferiore superficiale è presente solo in un terzo delle pazienti e il fatto che essendo il vaso di piccolo calibro, può essere danneggiato con facilità durante l'intervento.

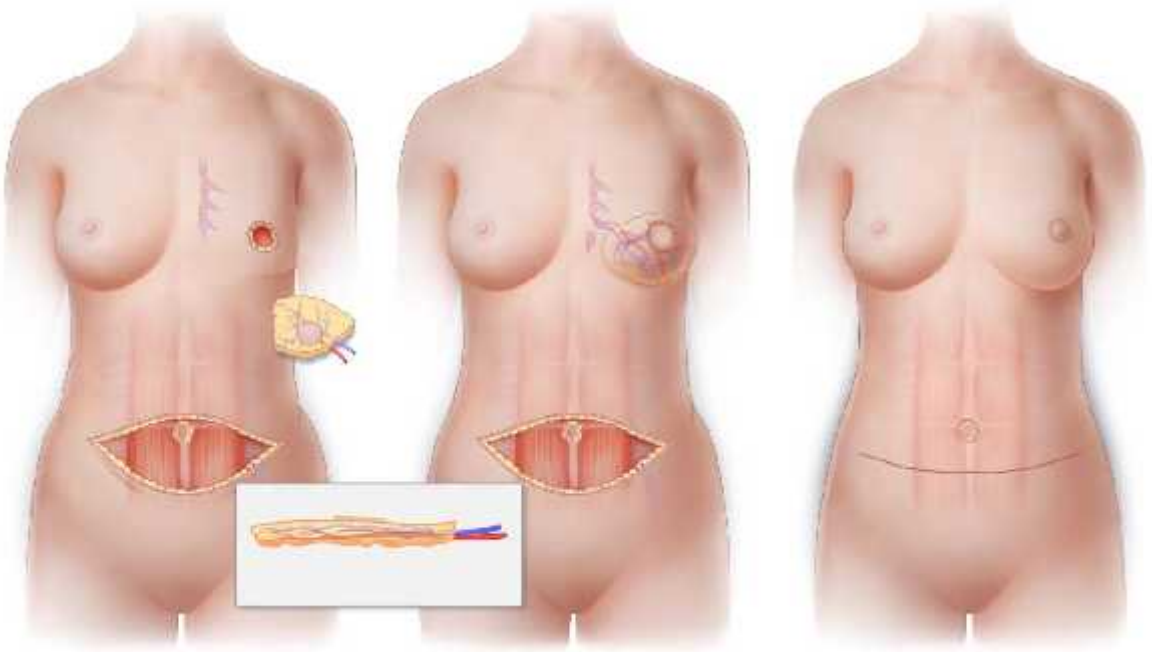


Figura 39: Illustrazione lembo SIEA.

Nel 1992, Yousif et al, descrive la possibilità di utilizzare come lembo libero *il lembo libero trasverso superiore del gracile* (TUG FLAP). L'idea nasce da uno studio in cui, tramite iniezione di lattice in 24 arti inferiori di cadaveri, si valuta l'assetto anatomico dell'afflusso di sangue alla pelle che sovrastata il muscolo gracile che prevede l'iniezione di lattice in 24 arti di cadaveri. Le dissezioni, dopo iniezione, hanno dimostrato la presenza di vasi perforanti setto cutanee e muscolocutanee dal vaso gracilis prossimale. Questi vasi hanno la tendenza a viaggiare in direzione trasversale, fornendo un territorio cutaneo sopra l'adduttore lungo e il sartorio anteriore estendendosi per 5 cm oltre il margine posteriore del muscolo gracile. Queste informazioni hanno permesso di effettuare un nuovo disegno trasversale del lembo del muscolo gracile, in modo tale da includere i vasi nella parte cutanea del lembo (52). Rispetto ai lembi TRAM e DIEP, il TUG (Figura 40) è nettamente più

piccolo e sottile, di conseguenza non è indicato per la ricostruzione mammaria di mammelle di dimensioni grandi e ptosiche.

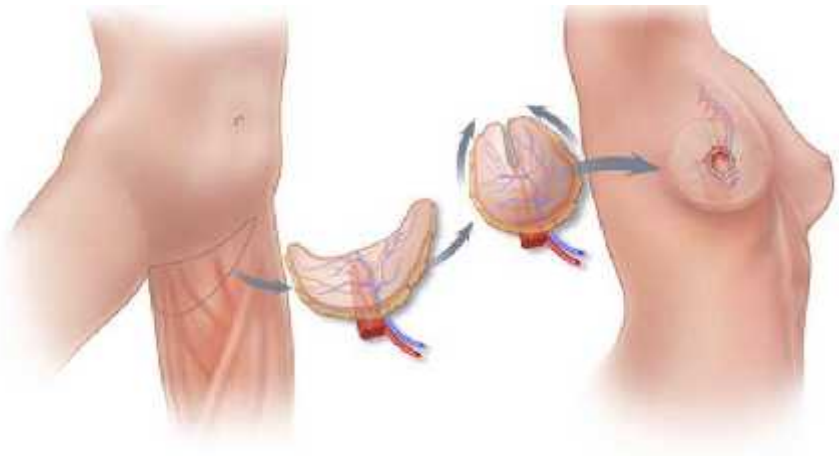


Figure 40: Illustrazione tecnica TUG.

Un anno dopo, nel 1993, Allen descrive il *lembo libero dell'arteria epigastrica inferiore superficiale (SGAP flap)* (46). La SGAP fa parte di una tipologia di ricostruzione particolare che consiste nell'uso di lembi liberi glutei. Questa ricostruzione, considerata da molti come seconda opzione, prevede l'uso della cute e del grasso prelevato dalla regione del gluteo della paziente. Fino a quel momento il lembo miocutaneo dal gluteo non era stato molto utilizzato per diverse motivazioni: per le sue piccole dimensioni, per la discrepanza di grosso calibro tra i vasi per effettuare una corretta anastomosi, per la difficoltà della dissezione del lembo, per la possibilità di danneggiare il nervo sciatico e per il dover sacrificare una parte del grande gluteo. I lembi perforanti del gluteo sono stati storicamente l'ultima evoluzione delle varianti ricostruttive muscolo-cutanee mammarie. Infatti, eliminando la componente muscolare, presente nel lembo miocutaneo del muscolo grande gluteo, è possibile che il peduncolo vascolare si allunghi oltre 8 cm. La vascolarizzazione in questo caso dipende due

vasi perforanti: dalla perforante dell'arteria glutea superiore e dalla perforante dell'arteria perforante glutea inferiore. La SGAP (Figura 41) prevede l'impiego di un lembo adipocutaneo prelevato dalla regione glutea e vascolarizzato dalla perforante dell'arteria glutea superiore, il quale trova indicazione sopratutto nella ricostruzione mammaria di pazienti magre e quindi non candidabili alla ricostruzione con lembi addominali. La IGAP (Figura 40), invece, la seconda tecnica basata sull'impiego dei lembi glutei liberi. Introdotta nella prima volta nel 1978 da Le – Quang, sfrutta la perforante dell'arteria glutea inferiore. Tale tecnica presenta diversi vantaggi come la posizione ottimale della cicatrice nel sito donatore, la presenza nel sito donatore di un elevato volume di tessuto da impiegare nella ricostruzione, la facilità con la quale avviene il rimodellamento del lembo durante la ricostruzione e la possibilità che la mammella ricostruita acquisisca sensibilità. Nonostante le qualità della IGAP, questa non viene quasi mai impiegata a causa del rischio di coinvolgimento del nervo sciatico, il quale può, erroneamente, danneggiarsi durante la procedura chirurgica.

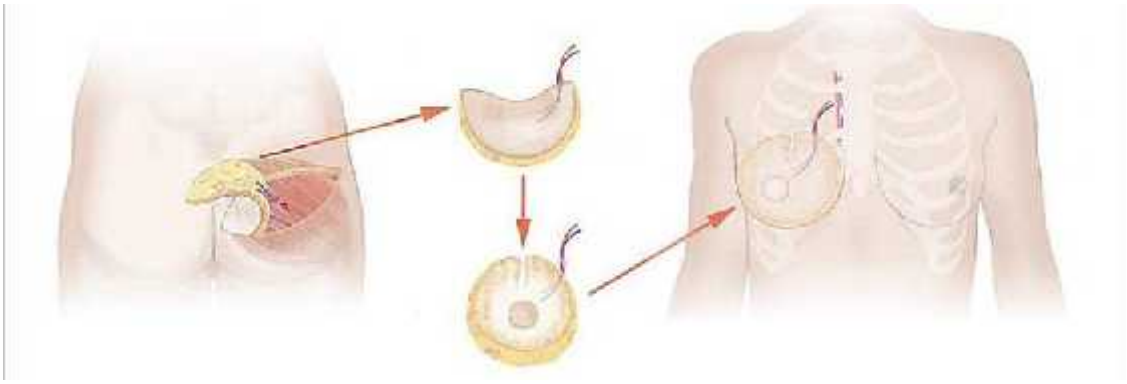


Figura 41: Illustrazione ricostruzione con lembi glutei liberi.

II.2.3 – LEMBI LIBERI ALTERNATIVI

Esistono altri tipi di lembi liberi che possono essere impiegati nella ricostruzione al seno i quali, tuttavia, richiedono molte abilità tecniche e con alto rischio di fallimento. Generalmente sono usate nei casi in cui le tecniche tradizionali risultino impraticabili, per esempio, queste tecniche sono appropriate quando il tessuto donatore dorsale e addominale è insufficiente, già impiegato in altri interventi oppure inutilizzabile a causa di una pregressa chirurgia che ha danneggiato i peduncoli vascolari, oppure nel caso in cui la paziente non vuole cicatrici visibili nei siti donatori dorsale e addominale. Queste tecniche vengono classificate in base al lembo impiegato (49).

Lembo libero trasverso laterale della coscia (TLT)

Introdotta da Elliot nel 1990, la *TLT* rappresenta una variante orizzontale del comune lembo miocutaneo del muscolo della fascia lata, vascolarizzato dall'arteria femorale circonflessa laterale, la quale penetra nel muscolo a circa 10 cm inferiormente rispetto all'arteria illiaca superiore spinale. Dato che è prevista la chiusura diretta nel sito donatore, la quantità di cute che può essere impiegata è molto limitata a 6-8 cm.

Lembo libero trasverso miocutaneo del muscolo gracile (TMG)

Il lembo TMG è una variante del lembio miocutaneo verticale. Il lembo muscolocutaneo viene rimosso dall'interno coscia subito sotto la piega inguinale, dove si trova localizzato il

peduncolo vascolare, il quale deriva a sua volta dalla branca ascendente delle vene femorali circonflesse.

Lembo libero anterolaterale della coscia (ALT)

Per la prima volta descritta da Song nel 1984, la tecnica ALT sfrutta un lembo sottocutaneo perforato, il quale è vascolarizzato alle arterie perforanti, branche discendenti dell'arteria femorale circonflessa laterale. I lembi di pelle ed il suo tessuto sottocutaneo possono essere usati immediatamente, *one-stage*, oppure in differita, *two-stage*, nelle ricostruzioni di mammelle di piccole dimensioni oppure nel caso in cui il sito donatore, addominale oppure dorsale che sia, non è disponibile. Il lembo ALT può essere preparato come un lembo cutaneo oppure in alternativa, come un lembo fascio-cutaneo. Talvolta il lembo può essere composto anche da una porzione del vasto laterale della coscia.

Lembo Omentale

Il lembo omentale, il quale è irrorato dalle arterie gastroeplipoche, è stato impiegato inizialmente dai chirurghi plastici ricostruttivi per ricoprire gli impianti protesici inseriti al posto della ghiandola mammaria. La copertura totale veniva realizzata grazie al trapianto cutaneo. Tuttavia, il risultato estetico derivante dall'intervento non rispecchiava le aspettative delle pazienti a causa della forma e della qualità della copertura ricostruttiva.

Successivamente, questa tecnica viene rivalutata impiegando il lembo omentale e applicando una maglia sintetica dopo una mastectomia conservativa. Il volume della nuova mammella raggiunto è esteticamente accettabile. Il procedimento avviene prima isolando per via

laparoscopica il lembo omentale e poi posizionandolo a formare la neo-mammella ricostruita. Il contorno della mammella è supportato da una sorta di "reggiseno interno" rappresentato dalla maglia sintetica che si arrotola tutt'intorno e che supporta il lembo. Inoltre, la mastectomia conservativa (mastectomia skin-sparing oppure nipple-sparing) offre un'alta qualità di copertura con la pelle originale e riduce anche cicatrici invasive. La lunghezza del lembo è di circa 12 cm assicurando così il movimento del lembo verso l'area mastectomizzata senza creare tensione. Tutto questo porta ad un risultato estetico soddisfacente perché il seno ricostruito appare naturale sia nel volume che nella consistenza.

II.3 – LA RICOSTRUZIONE FAT GRAFTING

L'idea di eseguire la ricostruzione mammaria usando del tessuto adiposo autologo non è nuova ma coincide con l'avvento della chirurgia plastica in Europa e nel Nord America. La prima procedura di Fat Grafting avviene alla fine dell'Ottocento, quando il chirurgo tedesco Gustav Neuber nel 1893 trasferisce del grasso dal braccio alla regione orbitale di un paziente per correggere una cicatrice causata dall'osteomielite (49) (Figura 42). Due anni più tardi Czerny produce la sua prima pubblicazione sul "Fat Grafting" raccontando di come avesse traferito un lipoma di dimensioni iportanti nella mammella per riempire il difetto mammario dovuto ad una precedente tumorectomia effettuata per rimuove un fibroadenoma, stabilendo così la simmetria con la mammella sana controlaterale (42). Inseguito nel 1910 Hollander pubblica il primo report di un'iniezione di tessuto adiposo nella storia della Chirurgia

Plastica; l'italiano Pennisi pubblica nel 1920 un libro in cui descrive la tecnica di innesto di tessuto adiposo per scopi chirurgici e ricostruttivi (49).



Figura 42: (A) foto preoperatoria di paziente affetto da osteomielite orbitale. (B) postoperatorio con innesto di grasso.

Intorno agli anni Cinquanta Peer conduce il primo studio scientifico sulla biologia del tessuto adiposo trapiantato come innesto concludendo che il meccanismo alla base della sopravvivenza dell'innesto di grasso è dato dalla rapida irrorazione del tessuto appena trapiantato che può avvenire solo con una corretta anastomosi tra i vasi sanguini del tessuto ospite con i vasi della zona ricevente (54). Nonostante questa grande scoperta, solamente intorno agli anni Ottanta la tecnica Fat Grafting diventa popolare poiché supportata da diverse ricerche condotte dalla scuola di Chirurgia Francese. Infatti nel 1989, Fournier pubblica due libri: il primo dal titolo "Liposculture, ma techniue", in cui descrive una nuova tecnica che sfrutta l'uso di siringhe e di canule di aspirazione per prelevare il grasso non purificato come trapianto di tessuto autologo, chiamata *liposcultura o lipofilling*; il secondo

dal titolo “Liposculture pour l’augmentation”, dove spiega che il tessuto adiposo trapiantato viene poi inoculato a scopi estetici nella faccia, nelle mani e nella mammella.

Nonostante i presupposti, la tecnica d Fournier presenta dei grossi limiti dato che il trasferimento di uno o più tessuti prevede la perdita di connessione vascolare con la loro sede di origine. È quindi evidente che se il grasso viene iniettato in grandi quantità, non tutte le cellule adipose saranno a contatto con i tessuti vascolarizzati andando così incontro a processi di apoptosi, necrosi e riassorbimento. A causa della velocità di riassorbimento del grasso trapiantato sul sito ricevente, la tecnica non fornisce risultati estetici duraturi (55). Nel 1987, Mel Bircoli svolge degli studi in cui valuta la possibilità di effettuare interventi di mastoplastica additiva sfruttando la tecnica della liposuzione. Sfortunatamente i suoi risultati dimostrano come nel lungo tempo, il grasso traferito può evolvere in tessuto necrotico calcificato, il quale con la tecnologia radiologica del tempo, non riesce ad essere differenziato dalle lesioni carcinomatose. A seguito di queste pubblicazioni la Società Americana di Chirurgia Plastica emana una mandatoria in cui vieta la pratica del Fat Grafting come tecnica di ricostruzione mammaria (49). Di conseguenza gli anni Ottanta hanno sancito una battuta d’arresto per la tecnica del fat grafting. Nel 1991 al Congresso della Società di Lipoplastica del Nord America, Coleman, riprendendo le idee di Fournier, presenta per la prima volta *“il metodo di centrifugazione di un tessuto campionato”* (3000 rpm per 3 minuti), metodica che prevede che la raccolta del grasso venga effettuata con delle siringhe molto piccole ed aspirandolo a bassa pressione per ridurre il traumatismo del processo sulle cellule adipose. Il grasso aspirato viene centrifugato per separare la componente delle cellule adipose vitali dalle cellule danneggiata e dalla componente liquida-oleosa, escludendo così le impurità. Successivamente le infiltrazioni del grasso avvengono in tanti piccoli canali,

ciascuno contente una minima quantità di tessuto adiposo, a diretto contatto con i tessuti ben vascolarizzati. I canali, attraverso cui si infiltra il grasso, creano una struttura disposta su vari strati che favorisce la rivascolarizzazione. Il grasso corporeo viene sfruttato come filler per la correzione di difetti estetici dovuti a traumi, malattie congenite e cicatrici (56) (Figura 43).

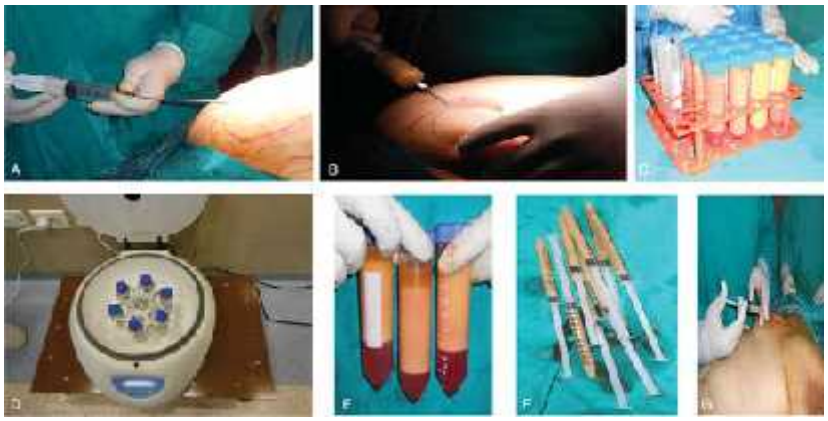


Figura 43: (A-B-C-D-E-F-G) le sei fasi operative del lipofilling.

Negli anni 2000, ci sono state diverse pubblicazioni internazionali che hanno dimostrato scientificamente l'interesse nell'applicare il lipofilling nella ricostruzione del seno post mastectomia. Nel 2007 una nuova commissione ASPS (American Society of Plastic and Reconstructive Surgeons) rivisita la ricerca scientifica sulla tecnica del Fat Grafting e riconosce il trapianto autologo di grasso come un'alternativa valida per interventi di correzione e ricostruzione mammaria. Grazie a questa nuova indicazione l'impiego del lipofilling in senologia, sia a scopo estetico che ricostruttivo, ha subito una crescita esponenziale grazie anche alle continue ricerche in cui si tenta di raggiungere due scopi principali: la riduzione dell'assorbimento di tessuto adiposo trapiantato e il miglioramento del risultato estetico finale. Proprio per queste motivazioni, si è dibattuto a lungo sulla

possibilità di impiego di metodi alternativi di lipofilling con l'obbiettivo di aumentare la quantità di tessuto adiposo resistente al riassorbimento. Choi nel 2013 presenta uno studio in cui dimostra che esiste una quantità stabile di tessuto adiposo trapiantato viene riassorbito in volume e quantità dipendente da tempo trascorso dopo l'intervento. Lo studio mostra come il risultato estetico immediato dopo il lipofilling è quasi sempre soddisfacente per le pazienti nel 7 giorni consecutivi all'intervento con una quantità di grasso >87% del tessuto trapiantato; la quantità residua di tessuto riassorbito dopo 5 mesi dall'intervento è proporzionale al tempo trascorso (circa 51-52%) (57). Negli stessi anni, la Scuola Italiana di Chirurgia propone l'interventi di lipofilling non solo in ambito estetico ma anche in ambito terapeutico oncologico, con la possibilità di impiegare la tecnica sia in fase di ricostruzione dopo mastectomia radicale sia come aiuto dopo trattamento radioterapeutico. A questo proposito, Rigotti nel 2007 propone in uno studio la tecnica del lipofilling mammario come indicazione chirurgica per la risoluzione di deficit mammari causati dal trattamento radioterapico di lesioni oncologiche. Nell'ambito della mastoplastica invece, il lipofilling mammario ha quattro indicazioni diverse: ricostruzione della mammella dopo asportazione del tumore, sia in caso di tumorectomia oppure di mastoplastica radicale, aumentare il volume di un seno normale, rimodellare la mammella per porre rimedio a deformità estetiche congenite o acquisite (Figura 44). Nel caso della mastoplastica dopo rimozione radicale della mammella, egli sperimentò una ricostruzione mammaria completa usando solo il lipofilling come trattamento: la prima fase consiste nell'aumentare esternamente la cute, usando il sistema BRAVA capace di creare uno spazio anatomico in cui poter posizionare il grasso; la seconda fase consiste nella liposcultura classica. Le candidate ideali per questo studio sono pazienti con un tanto tessuto adiposo sul sito donatore (addome, glutei, coscia) con un

adeguato spessore della cute della mammella (circa 15 cm), senza tensione cutanea. Inoltre si è visto che in alcune candidate è necessario effettuare più sessione di fat grafting per ottenere un risultato estetico soddisfacente (58).



Figura 44: Lipofilling mammario per correzione di difetto estetico dopo ricostruzione mammaria con protesi.

Nel 2010 Rigotti pubblica uno studio epidemiologico, basato su 10 anni di esperienza e su 1000 pazienti operate, in cui afferma che il fat grafting non ha nessun impatto sulla salute della paziente dato che non ci sono evidenze che dimostrino un aumento del rischio di recidive di malattia a seguito del trattamento (49).

CAPITOLO III – LE TECNICHE RICOSTRUTTIVE CONTEMPORANEE

III.1 – LA RICOSTRUZIONE MAMMARIA SOTTOPETTORALE

Con l'introduzione delle prime protesi in silicone (1962), la ricostruzione mammaria con l'utilizzo di protesi diventa sempre più richiesta grazie soprattutto alle ridotte complicanze postoperatorie ed ai risultati estetici più che ottimali rapportandoli con i risultati della ricostruzione autologa, essendo quest'ultima caratterizzata da cicatrici in molti casi evidenti. La ricostruzione con protesi viene supportata sia dalle nuove tecniche di mastectomia conservativa sia dall'evoluzione degli impianti protesici.

Agli inizi le protesi venivano inserite nello spazio sottocutaneo, in corrispondenza del piano anatomico occupato precedentemente dalla ghiandola mammaria asportata ma questo provocava dei grossi fallimenti poiché la vascolarizzazione non sempre era consentita, di conseguenza si optò per l'inserimento della protesi nel piano sottostante il muscolo grande pettorale. Il primo a sperimentare la ricostruzione sottopettorale è stato Apfelberg che nel 1981 pubblica uno studio in cui 93 donne sono state sottoposte alla ricostruzione mammaria sottopettorale tra il 1975 e il 1980. In questo studio la ricostruzione sottopettorale viene applicata nei seguenti casi: dopo una mastectomia semplice, dopo una mastectomia radicale modificata, dopo una mastectomia subcutanea (immediata o two-stage), nella mastoplastica

additiva in pazienti selezionate, nelle pazienti con contrattura capsulare, nelle pazienti con necessità di sostituzione protesi. Il posizionamento submuscolare risulta utile anche nelle pazienti con pelle eccessivamente cicatrizzata e tenue. Nella maggior parte dei casi si è usato il muscolo serrato e il pettorale. Sono stati apportati dei tecnicismi per mantenere l'impianto in una posizione bassa (59). La tecnica poi ha subito diverse modifiche anche grazie all'avvento delle nuove generazioni di protesi e di impianti e grazie ai miglioramenti nella capacità di rendere la chirurgia oncologica il più conservativa possibile.

La ricostruzione sottopettorale è una tecnica che consiste nel posizionamento dei dispositivi protesici (protesi, protesi/espansori, espansori) all'interno di una tasca muscolare la quale può essere distinta in completa oppure parziale. La *tasca muscolare completa,* impiegata nelle prime ricostruzioni, prevede l'inserimento della protesi a livello sottopettorale prevedendo una sua totale copertura del muscolo grande pettorale superiormente e del muscolo serrato lateralmente, evitando il rischio di esposizione della protesi. Durante l'intervento si sezionano le inserzioni sternali e toraciche del muscolo grande pettorale fino alla seconda costa, poi si sollevano il muscolo serrato o il piccolo pettorale ed infine la protesi viene alloggiata all'interno della tasca muscolare così creata; la *tasca muscolare parziale* non prevede l'impiego del muscolo serrato nella costruzione della tasca, la quale è formata solamente dal muscolo grande pettorale. Non toccando il muscolo serrato, si ha una copertura efficace dalla protesi impiantata. Il polo inferiore della tasca può essere rinforzato posizionando e fissando delle matrici dermiche oppure delle reti sintetiche tra il margine laterale del muscolo grande pettorale e il solco mammario (*Tecnica Dual Plane*) in modo da stabilizzare l'impianto, ampliare il polo inferiore della tasca e definire meglio il solco sottomammario. La tecnica *Dual Plane* (Figura 45), descritta per la prima volta nel 2007, si

basa sull'impiego della matrice acellulare AlloDerm, capace di distendere il polo inferiore del muscolo grande pettorale e rendere, dunque, più facile l'inserimento della protesi all'interno della tasca.

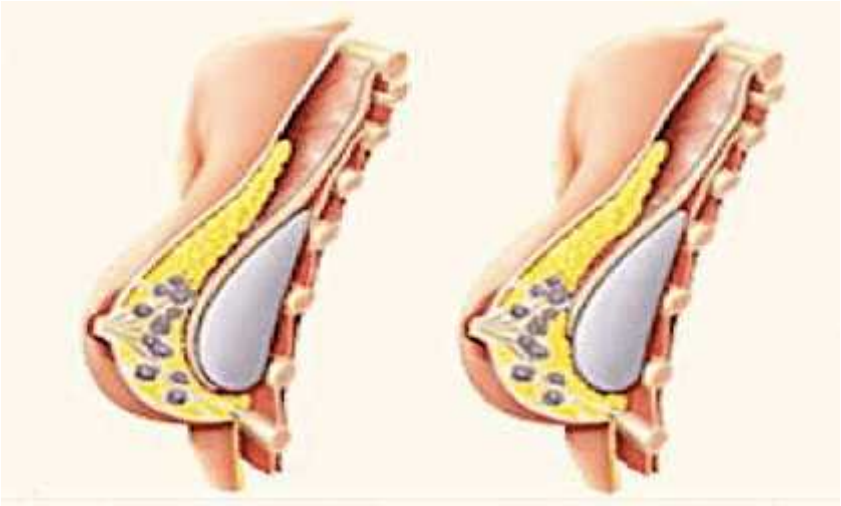


Figura 45: (Sinistra) impianto di protesi sottopettorale; (destra) impianto di protesi con tecnica Dual Plane.

La ricostruzione sottopettorale può essere eseguita nell'immediato (one-stage) oppure in differita (two-stage), con necessità di un secondo intervento per posizionamento delle protesi definitive (60).

La ricostruzione immediata *(one-stage)* si presenta come la soluzione migliore sia in termini tecnici: un solo intervento, un solo tempo operatorio, una singola anestesia; sia in termini estetici/psicologici perché fornisce dei risultati estetici immediati con riduzione dello stress psichico della paziente che invece sa che dovrà sottoporsi ad un ulteriore intervento per ottenere il risultato definitivo. Le indicazioni a poter svolgere una ricostruzione protesica immediata sono: un adeguata vascolarizzazione del lembo cutaneo e della componente

muscolare e le mammelle da ricostruire sono generalmente di dimensioni medio piccole. Come tutti i trattamenti anche questo tipo di ricostruzione presenta delle controindicazioni tra cui: paziente che a seguito della chirurgia deve essere sottoposta a radioterapia, paziente con tumore avanzato che alla stadiazione TMN viene definito come T3-T4, paziente con fattori di rischio come obesità, malattie cardiovascolari e metaboliche scompensate.

La ricostruzione in differita *(two-stage),* prevede inizialmente l'inserimento dell'espansore nella tasca muscolare confezionata durante il primo intervento. L'espansore cutanea ha come obbiettivo la ricostruzione dei tessuti asportati con la mastectomia. La condizione necessaria a questo tipo di ricostruzione è la possibilità di risparmiare abbastanza tessuto cutaneo vitale per poter inserire un espansore senza eccessive tensioni sulla cicatrice evitando deiscenze di ferita e sofferenze cutanee. L'inserimento dell'espansore è effettuato durante l'intervento di mastectomia mediante la creazione di una tasca sotto il muscolo grande pettorale, per evitare la protrusione dell'impianto dalla ferita chirurgica. Il muscolo grande pettorale copre circa i due terzi supero-mediali dell'espansore, mentre la porzione latero-inferiore può essere lasciata sotto il lembo cutaneo inferiore cutaneo della mastectomia se sufficientemente trofica oppure ricoperta dal muscolo serrato oppure da una matrice dermica acellulare (ADM). Il secondo tempo chirurgico avviene, dopo circa sei mesi dal primo e prevede la sostituzione dell'espansore con una protesi mammaria definitiva. Durante questi sei mesi, durante le visite ambulatoriali, l'espansore viene espanso in modo tale che la cute aumenti fino al raggiungimento del volume desiderato che normalmente è uguale o di un 10% superiore alle dimensioni dell'espansore utilizzato. Si ottiene così una forma e dimensioni mammarie che assomigliano il più possibile alla mammella controlaterale sana.

Nonostante i differenti tempi chirurgici, le due tipologie di ricostruzione sottopettorale presentano le stesse complicanze delle ricostruzioni classiche le più comuni sono il sieroma e le infezioni nel sito chirurgico. Invece le complicanze tipiche della sottopettorale sono la *contrattura capsulare* e il fenomeno *dell'animazione*. Quest'ultima complicanza, ovvero il *fenomeno dell'animazione,* si manifesta in seguito ad una innaturale dislocazione della protesi in sede supero-laterale visibile quando si contrae il braccio provocando l'adduzione dell'omero. Il movimento di adduzione dell'omero contrae il muscolo gran pettorale determinando un involontario movimento della protesi stessa (Figura 46). Si tratta di una complicanza che non solo esteticamente ma anche psicologicamente influisce sulla qualità di vita della paziente che molto spesso richiede il consulto del chirurgo senologo per tentare di correggere il difetto, del quale ad oggi, non ci sono soluzioni (61).



Figura 46: Fenomeno dell'animazione a seguito di ricostruzione sottopettorale, mammella di destra.

L'altra complicanza frequente nella ricostruzione con protesi sia essa inserita attraverso la tecnica sottopettorale sia attraverso la dual plane, è la contrattura capsulare. La contrattura capsulare è una complicanza che si manifesta nel 50% delle pazienti sottoposte a

mastoplastica additiva oppure a ricostruzione e si forma durante il recupero post ricostruttivo perché una volta posizionata la protesi, il tessuto danneggiato intorno alla protesi si cicatrizza acquistando una forma rotondeggiante o a goccia a seconda del tipo di protesi che va ad avvolgere completamente la protesi in questione, prendendo la forma della protesi stessa. Il tessuto cicatriziale diventa una vera e propria capsula peri protesica. Nel caso della contrattura capsulare, si assiste allo sviluppo di un processo fibrotico multifattoriale di causa sconosciuta in capsula peri protesica si contrae risultando più piccola della protesi stessa, opprimendo l'impianto protesico causando una sintomi come indurimento della mammella, dolore anche dopo settimane dall'intervento di mastoplastica, deformazione della mammella con asimmetria mammaria più o meno evidente (Figura 47). In caso di sintomatologia, si interviene con un chirurgicamente con un re-intervento anche se ad oggi sappiamo che sono in corso diversi studi nei quali si cerca di prevenire la contrazione capsulare. Alcuni di questi ricercatori hanno studiato la correlazione tra la contaminazione della flora batterica esogena ed endogena e la capacità di sviluppare un biofilm mammario intorno all'impianto. Nonostante le nuove procedure tendono a ridurre la quantità di batteri che entrano a contatto con la protesi al momento dell'impianto, una quantità minima deve essere sempre data per scontata. Con questa logica si sta cercando di introdurre una terapia antibiotica personalizzata preventiva (62).



Figura 47: Contrattura capsulare mammella di sinistra con evidente asimmetria.

III.2 – LA RICOSTRUZIONE MAMMARIA PREPETTORALE

La ricostruzione prepectorale del seno è emersa come un'eccellente tecnica per la ricostruzione postmastectomia, in quanto consente la piena conservazione della funzione muscolare principale e della parete toracica della paziente. Questa tipologia di ricostruzione ha dimostrato enormi capacità nel ridurre il dolore, eliminare la deformità dell'animazione e nel dare un'elevata soddisfazione del paziente (63).

Nel 1971 Snyderman conduce uno studio in cui valuta i risultati postoperatori di pazienti operate con un nuovo tipo di ricostruzione mammaria. Egli effettua per la prima volta un nuovo tipo di ricostruzione con impianto protesico basata sull'inserimento del presidio protesico non più nella tasca del muscolo grande pettorale ma nel tessuto sottocutaneo (Figura 48). Nonostante l'idea, i primi risultati di questa ricostruzione sono stati scarsi per diversi motivi: deiscenze delle suture, infezioni nel sito chirurgico, contratture capsulati e complicanze dovute all'inadeguatezza della vascolarizzazione dei lembi cutanei e alla mancanza di supporto tissutale per le protesi impiantate (64).

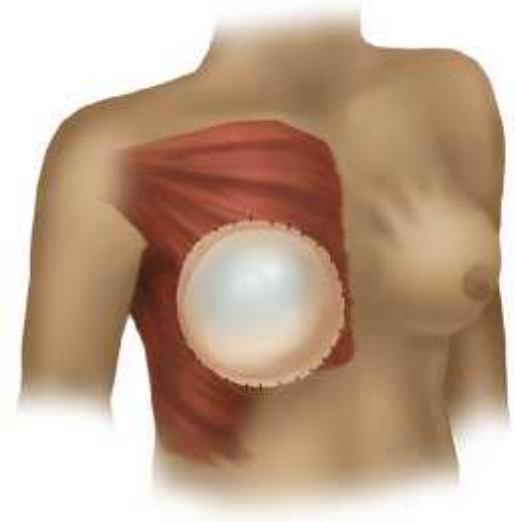


Figura 48: ricostruzione mammaria prepettorale, illustrazione.

Sulla base di questi dati, sono state condotte diverse ricerche che hanno dimostrato come la ricostruzione mammaria prepettorale per essere eseguita in modo sicuro deve tener conto di molti fattori: le comorbidità della paziente, se la paziente è stata trattata con radioterapia, lo stato e i criteri oncologici del tumore. Inoltre, la valutazione intraoperatoria deve essere approfondita con lo studio dei lembi della pelle della mastectomia per confermare che la cute è trattabile e ben perfusa, prima di procedere con la ricostruzione prepettorale del seno poiché la sua mancanza porterebbe ad un aumento del rischio di necrosi del lembo, necrosi e guarigione ritardata della ferita chirurgica, compromettendo il risultato dell'intervento. Tutto ciò può essere eseguito sia clinicamente sia con dispositivi di valutazione della perfusione, durante la seduta operatoria di mastectomia. Clinicamente la vascolarizzazione del lembo si valuta attraverso:

- La valutazione del sanguinamento attivo in corrispondenza dei margini del lembo;

- La presenza di uno strato di tessuto adiposo sottocutaneo;
- L’esame del refill capillare del lembo;
- La colorazione del lembo cutaneo.

La vascolarizzazione del lembo può avvenire anche attraverso dispositivi strumentali. L’impiego dell’angiografia con il verde di Indocianina è ad oggi uno strumento essenziale nel poter valutare direttamente nel corso dell’intervento la perfusione del lembo (65).

Per ovviare alle complicanze legate al mancato supporto protesico non essendoci in questa ricostruzione, il confezionamento della tasca muscolare, sono stati introdotti a supporto nuovi presidi associati alle protesi, ovvero la matrice dermica acellulare (ADM) (Figura 49) e le reti di polipropilene titanizzato (TiLOOP® Mesh) (Figura 50), i quali hanno migliorato i risultati e l'estetica della ricostruzione prepettorale, fornendo copertura alla protesi inserita e supporto ai tessuti molli. Le matrici ADM presentano il vantaggio di ridurre il fenomeno della contrattura capsulare offrendo un ottimo controllo protesico. Differenti studi dimostrano come l’impiego delle reti TiLOOP® Mesh inserite durante il posizionamento intraoperatorio della protesi consenta di ottenere significativi risultati estetici soddisfacenti (63).



Figura 49: Matrice dermica acellulare ADM, foto intraoperatoria.



Figura 50: protesi confezionata con la rete in polipropilene **titanizzato (TiLOOP®), foto intraoperatoria.**

Nonostante le difficoltà iniziali, il perfezionamento della tecnica ha permesso di ottenere molteplici benefici tra cui la riduzione del dolore della paziente (sia acuta che cronica), l'eliminazione della deformità dell'animazione nei seni ricostruiti e tassi estremamente bassi di contrattura capsulare quando viene utilizzata una matrice dermica acellulare (ADM) per la copertura protesica. Inoltre, l'eliminazione del muscolo fibrotico o contratto che avvolge

la protesi può provocare meno forze deformi, riducendo così potenzialmente lo spostamento e il mal posizionamento dell'impianto. Anche se questa tecnica è altamente efficace, il successo si basa su molte ricerche in cui si definiscono la selezione delle pazienti e la tecnica operativa. Poiché la protesi è posizionata in vicinanza dei lembi della pelle del seno, con una copertura dei tessuti molli meno vascolarizzata, il chirurgo deve impiegare criteri specifici di selezione del paziente, nonché un'attenta valutazione intraoperatoria della qualità della superficie cutanea del seno (Figura 51) e la selezione di una tecnica operativa adeguata (63).

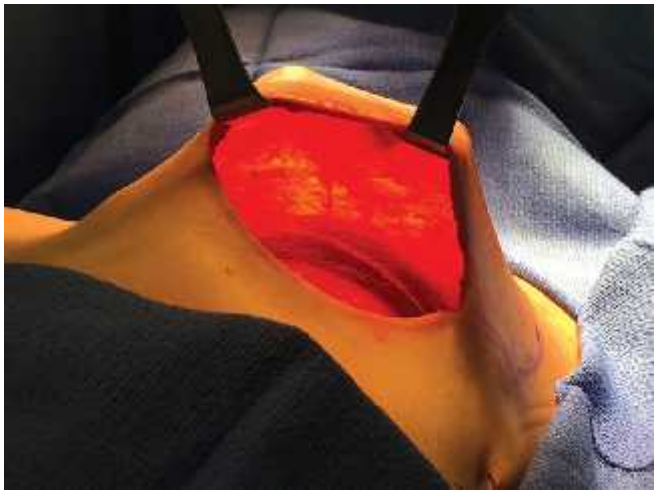


Figura 51: Valutazione intraoperatoria della vascolarizzazione del lembo cutaneo.

La selezione appropriata della paziente si presenta come una prerogativa importante per la riuscita dell'intervento. La paziente viene valutata sia preoperatoriamente alla ricerca di comorbilità, sia intraoperatoriamente momento in cui si analizza la vitalità dei tessuti molli dopo il completamento della mastectomia. Le caratteristiche che dovrebbero essere considerate come controindicazioni alla ricostruzione mammaria prepettorale (Tabella 3) sono: il diabete mellito non controllato; l'obesità con un BMI >35; il fumo di sigaretta; le

pazienti con patologie del sistema cardiocircolatorio con una circolazione microvascolare compromessa che determina scarsa qualità dei tessuti molli, aumentando così il rischio di necrosi del lembo cutaneo ed estrusione e/o infezione delle protesi. Un fattore che dovrebbe essere considerato intraoperatoriamente è lo stato di radiazione della mammella al momento della mastectomia e il posizionamento dell'espansore o dell'impianto del tessuto. Si raccomanda di evitare questa tecnica in pazienti con una storia di precedenti radiazioni del fascio esterno al seno, al momento della mastectomia e della ricostruzione. L'espansione dei tessuti della pelle precedentemente irradiata comporta un alto rischio di deiscenza e infezione delle ferite. Al contrario, la ricostruzione prepettorale del seno deve essere presa in considerazione per i pazienti che ricevono la radioterapia post mastectomia (PMRT). In questi casi, la mastectomia viene eseguita su di una mammella non ancora trattata con radioterapia e l'espansione dei tessuti ed eventualmente il posizionamento dell'impianto possono essere eseguiti anche prima della ricostruzione (66). Pertanto, la chirurgia ricostruttiva prepettorale trova indicazione: nelle pazienti non fumatrici; nelle pazienti con un BMI<30 kg/m^2; nelle pazienti con volume mammario moderato; nelle pazienti con ptosi mammaria minima; nelle pazienti che devono essere sottoposte ad interventi di mastectomia profilattica per famigliarità del tumore mammario positive a mutazioni BRCA1-BRCA2 (67).

Contraindication to Prepectoral Breast Reconstruction
Poorly perfused mastectomy skin flaps
Visible areas on dermis on mastectomy skin flaps
Active tobacco use
Tumor abutting pectoralis major muscle or skin
Poorly controlled diabetes mellitus
BMI > 40
Immunocompromised patient
Prior radiation therapy

BMI, body mass index.

Tabella 3: Controindicazioni alla ricostruzione mammaria prepettorale.

Oltre a questi fattori, esistono alcuni criteri oncologici che devono essere esaminati quando si sceglie la ricostruzione prepettorale. Da questo punto di vista, la posizione preoperatoria del tumore nel seno deve essere valutata prima della mastectomia. Le pazienti che presentano un tumore che invade la parete toracica, o arriva fino a 0,5 cm dal muscolo grande pettorale dovrebbero essere considerate come controindicazioni per questa ricostruzione, dato che diversi dati ci dicono che queste pazienti oncologiche hanno un rischio maggiore di recidiva a livello della parete toracica. In questo caso, è consigliata la ricostruzione sotto pettorale, con il muscolo grande pettorale subito sotto la cute. In questa maniera è più facile individuare la recidiva attraverso l'autopalpazione della paziente stessa grazie alla vicinanza del muscolo alla pelle. Se si verificasse una recidiva in corrispondenza della parete toracica, dopo la ricostruzione prepettorale, sarebbe più difficile palpare la recidiva attraverso l'impianto mammario sovrastante il torace. Altre considerazioni oncologiche, e relative controindicazioni, quando si valuta per la ricostruzione prepettorale del seno sono le pazienti con cancro al seno infiammatorio, le pazienti con carcinoma mammario stadio IV, o quelle con metastasi ascellari aggressive e adenopatie ascellari sintomatologiche. In questo caso è

indicata la terapia adiuvante aggressiva a seguito della quale le pazienti non possono essere candidate a nessuna ricostruzione (63).

La riuscita della ricostruzione tiene conto non solo delle caratteristiche della paziente, ma anche della tecnica chirurgica utilizzata. Un elemento chiave del risultato della ricostruzione è stato l'introduzione delle matrici dermiche acellulari ADM per il pieno supporto dei tessuti molli del dispositivo protesico. Storicamente, i tentativi di ricostruzione del seno sottocutaneo sono stati accompagnati da tassi elevati di esposizione dell'impianto e di contrattura capsulare, portando così alla transizione alla ricostruzione sottomuscolare. L'avvento delle matrici ADM ha permesso di ottenere non solo una copertura plantare sicura ma anche una riduzione del fenomeno della contrattura capsulare ed offrire un effetto protettivo nei confronti delle PMR (tasche muscolari infiammate). Tutti questi benefici hanno permesso di usare ADM in modo sicuro, sostituendo qualsiasi elevazione muscolare o copertura di protesi, preservando il muscolo. Normalmente l'ADM viene utilizzata per coprire la superficie anteriore della protesi e in espansione variabile anche la sua superficie posteriore, in base alla tecnica scelta dal chirurgo (63). Diversi studi hanno confermato come la forte fissazione del polo inferiore dell'ADM, portando quest'ultima 2 cm più in basso sulla superficie posteriore della protesi, possa garantire un supporto implantare di lunga durata e una riduzione del rischio di discesa dell'impianto nel tempo. Inoltre impiegando la matrice, è stato dimostrato come anche il risultato estetico finale sia migliore dato che la tecnica in questione non comporta la necessità di alterare il muscolo grande pettorale (tecnica muscolo-sparing), rendendo la tecnica minimamente invasiva per la ricostruzione al seno (67) (Figura 52).



Figura 52: Inserimento della matrice ADM sulla superfice anteriore protesica, visione intraoperatoria.

Quando si usa ADM bisogna sempre considerare il rischio di sieroma. Nel tentativo di evitare qualsiasi raccolta di liquidi tra l'ADM e il lembo cutaneo sovrastante durante il periodo di integrazione ADM, è raccomandato utilizzare 2 drenaggi per seno, lasciati in sede per almeno 2-3 settimane. Una volta avvenuta l'integrazione in maniera corretta, i drenaggi devono essere rimossi in modo sicuro (67).

Quando si parla della tecnica operatoria di ricostruzione è fondamentale tenere sempre conto il risultato estetico che si vuole ottenere. Da un punto di vista estetico, la capacità di controllare l'intera impronta mammaria del seno ricostruito, con un'attenta sutura di tutti i margini di ADM intorno all'impianto, è efficace. Bisogna, tuttavia, evitare l'increspatura *(rippling*) del polo superiore, la quale può essere causata dal fatto che non c'è il muscolo pettorale tra la protesi e la superfice cutanea (63). Per fare fronte a questo anche la selezione della protesi è fondamentale e deve essere eseguita seguendo le dimensioni esatte della larghezza di base della tasca che si viene a creare per l'inserimento protesico. Normalmente si può optare per una protesi con gel liscio, rotondo morbido oppure coeso dato che gli impianti in gel stabili funzionano bene e il loro gel è coeso proprio per evitare increspature.

Ma, dato che le protesi hanno un guscio quasi totalmente riempito, un minimo di increspatura c'è sempre. Questo può essere risolto con l'innesto di tessuto adiposo autologo (Fat Grafting) (68) (Figura 53).



Figura 53: (Sinistra) increspatura mammella di sinistra dopo ricostruzione prepettorale bilaterale. (Destra) mammella di sinistra post lipofilling.

Anche se la ricostruzione prepettorale del seno è emersa come un'eccellente tecnica per la ricostruzione immediata, è anche utile in una serie di altri scenari clinici. Le pazienti sottoposte a ricostruzione ritardata del seno sono le candidati ideali per la ricostruzione prepettorale del seno (Figura 54). In queste pazienti, i lembi della pelle sono già guariti e hanno subito un ritardo vascolare, che aiuta ad ottenere una ricostruzione di successo. Data la guarigione del lembo cutaneo e la seguente retrazione della pelle dopo la mastectomia, la ricostruzione prepettorale richiede quasi sempre l'impiego di espansori temporanei che determinano l'estensione del tessuto operato, effettuando, così, una ricostruzione mammaria *two-stage*.



Figura 54: (sinistra) mastectomia NAC sparing mammella destra. (destra) ricostruzione prepettorale mammella destra.

Un'altra categoria di pazienti che può beneficiare in modo significativo della ricostruzione prepettorale sono quelle che hanno subito precedentemente la ricostruzione mammaria sottomuscolare e che nel tempo hanno sviluppato deformità e importante dolore muscolare (Figura 55). In questo specifico caso la tecnica operativa si basa: sulla rimozione del gonfiore dato dagli impianti; sulla separazione del muscolo grande pettorale, precedentemente impiegato nella costruzione della tasca muscolare; sulla sutura del muscolo gran pettorale alla parete toracica nella sua posizione anatomica originale; sul posizionamento dell'impianto nel sottocute, supportato e coperto dalla matrice dermica ADM.

Le pazienti sottoposte a questa operazione mostrano da subito la piena risoluzione della loro deformità di animazione, poiché il muscolo grande pettorale è ora situato dietro l'impianto. Inoltre, molti di queste pazienti sperimentano una riduzione clinica del loro dolore,

probabilmente a causa dell'eliminazione del tratto muscolare e dello spasmo dal precedente impianto sottomuscolare (69).



Figura 55: (Sopra) paziente di 55 anni con fenomeno dell'animazione dovuto alla ricostruzione mammaria sottomuscolare. (Sotto) dopo conversione da una ricostruzione mammaria sottomuscolare ad una sottocutanea, 4 mesi dopo l'intervento.

L'impianto protesico può avvenire sia in one-stage sia in two-stage. La scelta della tecnica dipende dalla vascolarizzazione del lembo cutaneo: se alla valutazione intraoperatoria il lembo risulta scarsamente vascolarizzato, si sceglie una ricostruzione con protesi prepettorale two-stage; se la vascolarizzazone risulta ottimale si sceglie una ricostruzione one-stage.

Per confermare la sicurezza della ricostruzione prepettorale, Highton et al conducono uno studio prospettico di coorte reclutando 106 pazienti a partire dal 2013. I risultati mostrano come quest'intervento sia estremamente sicuro dato che le pazienti operate a 12 mesi dalla ricostruzione non hanno sviluppato nessun tipo di complicanza, tipiche delle ricostruzioni

tradizionali come contrattura capsulare, dolore, animazione, scarsa mobilità della spalla, malposizionamento degli impianti protesici (70).

Nonostante i risultati vantaggiosi forniti da questa ricostruzione, alcune condizioni sono necessarie per ottenere risultati eccellenti: tutti i lembi post mastectomia, sottili o spessi che siano, possono supportare la ricostruzione basta che sia garantita la corretta perfusione del lembo cutaneo, altrimenti il lembo evolve in necrosi.

Per quanto riguarda le complicanze inerenti alla tecnica sono rappresentate da:

- Sieromi;
- Ematomi;
- Infezioni nel sito chirurgico;
- Perdita di impianto con necessità di sostituzione,
- Rippling.

Concludendo la ricostruzione prepettorale mammaria rappresenta l'opzione più vicina alla ricostruzione del seno minimamente invasiva, dato che non comporta nessun sacrificio del muscolo grande pettorale. Di conseguenza, questa tecnica presenta numerosi benefici per il paziente. I vantaggi principali sono:

- Dolore ridotto;
- Eliminazione della deformità data dall'animazione;
- Nessuna perdita di forza negli arti;
- Riduzione dei tassi di contrattura capsulare;
- Risultato estetico naturale;
- Tecnica di impianto di facile esecuzione;
- Non preclude altre tecniche di impianto;

- Tollerabilità delle protesi al trattamento radioterapico.

Riguardo all'ultimo punto è stato condotto recentemente, nel 2019, uno studio in cui si è valutato se il trattamento radioterapico postoperatorio potesse essere responsabile di effetti collaterali. Da questo studio emerge che la ricostruzione prepettorale presenta un'elevata tollerabilità alla radioterapia: gli impianti prepettorali non risentono della fibrosi e della retrazione del muscolo grande pettorale spesso associate alla radioterapia, essendo poste sopra il muscolo stesso (71).

Visti i risultati positivi ottenuti nella maggior parte degli studi effettuati sulla ricostruzione mammaria prepettorale, si è giunti alla conclusione che ad oggi, si tratta della tecnica di ricostruzione mammaria post mastectomia più utilizzata soprattutto per la semplicità di esecuzione tecnica dell'intervento e per lo scarso sviluppo di complicanze riferite dalle pazienti operate nei mesi successivi. In ultimo, ma non meno importante, da un punto di vista estetico questa ricostruzione dona un aspetto molto naturale del seno, di conseguenza, può essere definita come una delle migliori tecniche di ricostruzioni che si possano effettuare, in quanto la maggior parte delle pazienti operate ha mostrato un tasso di soddisfazione estremamente alto.

CONCLUSIONE

Il trattamento del carcinoma mammario si è evoluto in maniera significativa a partire dalla tecnica chirurgica originale introdotta da Halsted nel 1882. Successivamente la chirurgia oncologica mammaria attraversa diverse fasi di cambiamento in cui i chirurghi cercano di ridurre sempre più il tessuto mammario: si passa dalle mastectomie radicali/demolitive all'introduzione della chirurgia conservativa con Veronesi (QUART), intorno agli anni Settanta del Novecento. La chirurgia conservativa getterà la base per la sperimentazione delle mastectomie definite conservative. Quest'ultime tecniche, nonostante vadano ad asportare interamente il tessuto ghiandolare mammario malato, hanno lo scopo di preservare, quando è consentito farlo, strutture come la cute e il complesso areola-capezzolo (NAC), con lo scopo di garantire da una parte la radicalità oncologica e dall'altra un miglior risultato estetico. Da questo momento in poi la chirurgia senologica inizia ad ampliarsi di tecniche di chirurgia plastica/ricostruttiva, per ottenere risultati soddisfacenti da un punto di vista estetico. Ecco perché alle tecniche di chirurgia conservativa oncologica si affianca una nuova idea di chirurgia: la chirurgia oncoplastica, una combinazione tra tecniche di chirurgia mammaria oncologica e tecniche di chirurgia plastica.

La ricostruzione mammaria è un ambito di grande interessa sia tra i chirurghi che tra le pazienti. La storia della ricostruzione del seno inizia intorno al 1800 quando Czerny, decide di trapiantare un lipoma di grosse dimensioni sulla mammella di una paziente operata per asportazione di un esteso fibroadenoma. Diverse le tecniche ricostruttive si sono susseguite nel tempo: dall'idea di sfruttare come lembi/tessuti muscolari del dorso e dell'addome, alla scoperta delle arterie perforanti con la possibilità concreta di creare dei lembi, chiamati liberi, che potessero "rimpiazzare" la mammella asportata con terapia radicale, senza dare

importanti complicanze. Nel corso dello stesso periodo, vengono condotti diversi studi con lo scopo di dimostrare come la ricostruzione mammaria si possa realizzare anche con particolari tipologie di protesi, le quali una volta impiantate acquisiscono la forma e dimensione della mammella asportata. A questo riguardo negli ultimi tre decenni sono stati introdotti nuovi presidi protesici per poter migliorare la prestazione della protesi tra cui: espansori, protesi/espansori, matrici dermiche e reti. Con lo sviluppo dei nuovi presidi protesici si sono affinate anche le tecniche ricostruttive di impianto, in particolare oggi le più utilizzate sono: la ricostruzione mammaria sottopettorale e la ricostruzione mammaria prepettorale. Nonostante la tecnica chirurgica sia diversa, le due ricostruzioni appaiono molto simili tra loro: in termini di presidi protesici da utilizzare (normalmente quelle con forma anatomica o rotonda testurizzate); in termini di materiali di sostegno come matrici dermiche acellulari e le reti in polipropilene; in termini di tempi operatori, poiché in entrambe le ricostruzioni possiamo optare sia per il single-stage sia per il two-stage.

Un recente studio del 2019, seppur condotto in un campione numericamente ridotto e sottoposto ad un breve follow up ha dimostrato che non ci sono differenze statisticamente significative tra la ricostruzione mammaria sottopettorale e la ricostruzione mammaria prepettorale. Tuttavia lo studio ha messo in evidenza i vantaggi tecnico-oggettivi derivanti dall'attuazione della ricostruzione immediata prepettorale, nelle pazienti candidabili alla stessa, ha sottolineare come l'impianto di protesi sottocutaneo può essere uno dei fattori principali della riuscita dell'intervento, dato che in questo caso il muscolo grande pettorale viene risparmiato e di conseguenza la maggior parte delle complicanze come dolore, contrattura capsulare e animazioni hanno un bassissimo rischio di svilupparsi (72).

BIBLIOGRAFIA

1. *Linee guida Neoplasia della mammella, AIOM.* **Stefania Gori, Massimo Calabrese, et al.** 2019.
2. *I numeri del cancro in Italia 2019, AIOM/AIRTUM.* **Stefania Gori, Giuseppe Altavilla, et al.** 2019**.**
3. **Hulvat MC, Hansen MN, Jeruss JS.** Multidisciplinary care for patients with breast cancer. 2009 Feb; 89(1):133-76
4. **Fisher B, Jeong JH, Anderson S,et al**. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *New English Journal of Medicine.*2002. 347: 567–575.
5. **Hajdu SI, Thun, MJ, Hannan, LM, Jemal.** A note from history: landmarks in history of cancer, part 1. 2011, pp. 1097–102.
6. **Robinson JO, et al.** Treatment of breast cancer through the ages. *American journal of surgery*. 1986, 151(3):317 – 33.
7. **Freeman MD, et al.** The evolution of mastectomy surgical technique: from mutilation to medicine. *National Istitute of Health.* 2018, 7(3):308-315.
8. **Helen King.** Il medico e la malattia: la scienza di Ippocrate. *Cambridge Journal Medical History,* 1988, 32(1): 93–94.
9. **Samir SA, Abdelghani T.** Abu Al Qasim Al Zahrawi (Albucasis): Pioneer of Modern Surgery. *National Library of Medicine.* 2007, 27(3): 220-221.

10. **Fabricius H.** Observationum et curationum chirurgicarum centuriae: Cent II. *Lugduni: IA Huguetan*, 1641.
11. **Bernard Hoerni.** Herni François Le Dran and cancer extention. *Oncologie,* 2014 16(9-10):462-464.
12. **Le Dran F**. Memoire avec une précis de plusieurs observations sur le. Mem Acad. *Roy Chir Paris*, 1757.
13. **James Paget F.R.S.** Lectures on Tumors, delivered in the Theatre of the Royal College of surgeons of England. *London Medical Gazette*. 1851
14. **Gross SW**. An analysis of two hundred and seven cases of carcinoma of the breast. *Med News*. 1887,51:613.
15. **Jones C, Lancaster R.** Evolution of Operative Technique for Mastectomy. *The Surgical Clinics of North America.* 2018, 98(4):835-844.
16. **Maddox W.A, Carpenter J.T, et al.** A randomized prospective trial of radical (Halsted) mastectomy versus modified radical mastectomy in 311 breast cancer patients. *Annals of Surgery.* 1983, 198:207-216.
17. **Goethals A, Rose J.** Mastectomy. StatPearls Publishing. 2019.
18. **National Institute of Health.** Consensus statement: treatment of early-stage breast cancer. *National Institutes of Health Consensus Development Panel. Journal of the National Cancer Institute. Monographs.* 1992, (11) 1-5.
19. **Veronesi U, Zucali R, Luini A.** Local control and survival in early breast cancer: The Milan Trial. *International journal of radiation oncology, biology and physic.*1986, 12(5):717-20.
20. **Corso G, Veronesi P, Sacchini V, et al.** The Veronesi quadrantectomy: an historical overview. *Ecancermedicalscience.* 2017, 11:743.

21. **Mariotti C, Coletta P, et al.** Conservative Mastectomy. [aut. Libro] Mariotti Carlo. *Oncologic Breast Surgery*. 2014.

22. **Carlson GW, et al.** Skin-sparing mastectomy. Oncologic and reconstructive consideration. *Annals of Surgery.* 1997, 225(5):570-578.

23. **Cunnik GH, Mokbel K.** Skin-sparing mastectomy. *Annals of Surgery*. 2004, 188(1):78-84.

24. **Vlaicic Z, Zic R et al.** Nipple-areola complex preservation: predictive factors of neoplastic nipple-areola complex invasion. *Ann Plast Surg*. 2005, 55:240-244.

25. **Komorowski A.L, Zanini V, et al.** Necrotic complications after nipple- and areola sparing mastectomy. *World J Surg*. 2006, 30:1410-1413.

26. **Colizzi L, Lazzeri D, et al.** Skin-reducing mastectomy: new refinements. *Journal of Plastic Surgery.* 2010, 44(6):296-301.

27. **Kitamuta K, Ishida M, et al.** Early results of an endoscope-assisted subcutaneus mastectomy and reconstruction for breast cancer. *Surgery.* 2002, 131(1 Suppl): S324-9.

28. **Toesca A. Peradze N, Manconi A, et al.** Robotic Nipple Sparing Mastectomy for the Treatment of Breast Cancer: Feasibility and Safety Study. Breast. 2017, 31:51-56.

29. **Sarfati B, Struk S, et al.** Robotic Nipple-Sparing Mastectomy with Immediate Prosthetic Breast Reconstruction: Surgical Tecnique**.** *Plast Reconstr Surg*. 2018, 142(3):624-627.

30. **Mariotti C, Raffaeli E, Liverotti S, et al.** Robot-Assisted Nipple-Sparing Mastectomy and Immediate Reconstruction with Prepectoral Tiloop-Enveloped Implant: A Case Report. *World Journal Of Surgery and Surgical Research*. 2019.
31. **Chiesa F, Chiappa C, Facchinetti A, et al.** Chirurgia oncoplastica della mammella [aut. Libro]. *Senologia diagnosi, terapia e gestione*. 2017.
32. **Clough KB, Kaufman GJ, Nos C, et al.** Improving breast cancer surgery: a classification and quadrant per quadrant atlas for oncoplastic surgery. *Ann Surg Oncol*. 2010, 21(2):133-141.
33. **Iwuchukwu OC, Harvey JR, Dordea M, et al.** The role of oncoplastic therapeutic mammoplasty in breast cancer surgery – A review. *Surg Oncol*. 2012, 21(2):133-141.
34. **Kopkash K and Clark P.** Basic Oncoplastic Surgery for Breast Conservation: Tips and Techniques. *Ann Surg Oncol*. 2018, 25(10):2823-2828.
35. **Niinikoski L, Leidenius MH, et al**. Resection margins and local reccurences in breast cancer: comparision between conventional and oncoplastic breast conserving surgery. *Eur J Surg Oncol*. 2019, 45(6):976-982.
36. **Munhoz AM, Montag E, Arruda EG, et al**. Critical analysis of reduction mammoplasty techniques in combination with conservative breast surgery for early breast cancer treatment. *Plast Reconstr Surg*. 2006, 117(4):1091-1103.
37. **Fisher B, Redmond C, Fisher ER, et al**. Ten years results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation. *N Eng J Med*. 1985, 312(11):674-681.

38. **Veronesi U, et al**. A randomized comparision of sentinel-node biopsy with routin axillary dissection in breast cancer. The New England Journal of Medicine. 2003, 349(6):546-53.

39. **Vaz T, Costa S, Paleteiro B.** Fluorescence – Guided Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer: Detection Rate and Diagnostic Accurency. *Acta Med Port*. 2018, 31(12):706-713.

40. **Bussone R, et al.** Sentinel Node Biopsy and Axillary Dissection. [aut. Libro] Carlo Mariotti. Oncologic Breast Surgery. S.l.: Springer, 2014.

41. **Gipponi M, Bassetti C, et al.** Sentinel lymph node as a new marker for therapeutic planning in breast cancer patients. *J Surg Oncol*. 2004, 85(3):102-11.

42. **Czerny V.** Plastischer erzats de brustdruse durch ein lipom. *Zentralbl Chir*. 1985, 27:72.

43. **Rees TD, Ballantyne DL, Hawthorn DL, et al**. Silicon Fluid research: a follow-up summary. *Plast Reconstr*. 1970, 46:50-55.

44. **Alargaratnam TT, Ng WF**. Paraffinomas of the breast: an oriental curiosity. Aust NZ L Surg. 1996, 66(3):138-40.

45. **Cronin TD, Gerow FL**. Augmentation mammaoplasty: a new natural feel prosthesis in Transaction of the Third International congress of plastic and reconstructive surgery. *Excepta Medica*, 1964.

46. **Theodore W, Uroskie Jr, Lawrence B**. History of Breast Reconstruction. *Semin Plast Surg.* 2004, 18(2)65-69.

47. **Ciesla S, Polom K**. The effect of immediate breast reconstruction with Becker-25 prosthesis on the preservation of proper body posture in patients after mastectomy. *Eur J Surg Oncol*. 2010, 36(7):625-31.

48. **De Jong D, Vasmel WLE, De Boer JP, et al**. Anaplastic large-cell lymphoma in women wit h breast implants. *Jama.* 2008, 5:300(17):2030-5.

49. **Mariotti C, Bianchelli G, et al**. Reconstructive Surgery. [aut. Libro] Carlo Mariotti. *Oncologic Breast Surgery*. s.l: Springer, 2014.

50. **Hokin J A, Silfverskiold K L**. Breast reconstruction without an implant: Results and complications using an extended latissimus dorsi flap. *Plast Reconstr Surg*. 1987,79:58–66.

51. **Hartrampf C R, Scheflan M, Black P W**. Breast reconstruction with a transverse abdominal island flap. *Plast Reconstr Surgery*. 1982,69:216–225.

52. **Holmstrom H**. The free abdominoplasty flap and its use in breast reconstruction. *Scand J Plast Reconstr Surg*. 1979,13:423–427.

53. **Yousif NJ, Matloub HS, Kolachalam R, et al.** The transverse gracilis musculocutaneous flap. *Ann Plast Surg*. 1992, 29(6):482-90.

54. **Lee LQ Pu.** Mechanisms of fat Graft Survival. *Ann Plast Surg*. 2016, 1: S84-6.

55. **Fournier P, Otteni B.** Lipodissection in body sculturing: the dry procedure. *Plast Reconstr Surg*. 1983, 72:598-609.

56. **Coleman SR, Saboeiro AP.** Fat Grafting to the breast revisited: safety and efficacy. Plast Reconstr Surg. 2007, 119:775-785.

57. **Choi M, Small K, Levovitz C, et al.** The volumetric analysis of fat graft survival in breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg*. 2013, 185-191.

58. **Quoc CH, Piat JM, et al.** Breast reconstruction with fat grafting and BRAVA pre-expansion: Efficacy evaluation in 45 case. Ann Chir Plast Esthet. 2016, 61(3):183-9.

59. **Apfelberg DB, Laud DR, et al**. Submuscolar breast reconstruction: indications and techniques. *Annals of Plastic Surgery*, 1981, 7(3): 213-21.

60. **Rovera F, Bonifacino A, Panizza P, Peccatori F**. Senologia diagnosi, terapia, gestione [aut. Libro] 2018.

61. **Fracol M, Lauren N. Feld, et al**. An overview of animation deformity in prosthetic breast reconstruction. *Gland Surgery*. 2018, 8(1):95-101.

62. **Galdiero M, Larocca F, Iovene MR, et al**. Microbial Evaluation in Capsular Contracture of Breast Implants. *Iast Reconstr Surg*, 2018, 141(1):23-30.

63. **Chatterjee A, Nahabedian MY, et al**. Early assessment of post-surgical outcomes with pre-pectoral breast reconstruction: A literature review and meta-analysis. *Journal of Oncologic Surgery*. 2018, 117(6):1119-1130.

64. **Snyderman RK, Guthrie RH**. Reconstruction of the female breast following radical mastectomy. *Plastic and Reconstructive Surgery.*49:565-567.

65. **Sbitany H, et al.** Important Considerations for Performing Prepectoral Breast Reconstruction. Plastic and Reconstructive Surgery. 2017, 140:7S-13S.

66. **Vidya R, Iqbal FM**. A Guide to Prepectoral Breast Reconstruction: A New Dimension to Implant-Based Breast Reconstruction. *Clinical Breast Cancer*. 2017, 17(4):266-271.

67. **Colwell AS, Damjanovic B, Zahedi B, 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, 128:1170-1178.

68. **Spear SL, Coles CN, Leung BK, et al.** The safety, effectiveness, and efficiency of autologous fat grafting in breast surgery. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2016; 4:827.

69. **Hammond DC, Schmitt WP, O'Connor EA.** Treatment of breast animation deformity in implant-based reconstruction with pocket change to the subcutaneous position. *Plast Reconstr Surg*. 2015, 135:1540-1544.

70. **Highton L, Johnson R, et al.** Prepectoral Implant-Based Breast Reconstrucion. *Plastic and Reconstructive Surgery-Global Open*. 2017, 5(9): 1488.

71. **Sigalove S.** Prepectoral breast reconstruction and radiotherapy – a closer look. *Gland Surgery*. 2019, 8(1):67-74.

72. **Mariotti C and Cardinali C**. La ricostruzione mammaria con protesi prepettorale e sottopettorale: tecniche a confronto. 2019.