



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE  
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

---

Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia

**RICOSTRUZIONE MAMMARIA IMMEDIATA PREPETTORALE CON  
O SENZA MATRICE DERMICA ACELLULARE: ANALISI  
COMPARATIVA DELLE COMPLICANZE E DELLA SODDISFAZIONE  
DELLE PAZIENTI**

**IMMEDIATE PREPECTORAL BREAST RECONSTRUCTION WITH  
OR WITHOUT ACELLULAR DERMAL MATRIX: COMPARATIVE  
ANALYSIS OF POSTOPERATIVE COMPLICATIONS AND PATIENT  
SATISFACTION**

Relatrice: Chiar.ma

**Prof.ssa Cristina Marmorale**

Tesi di Laurea di:

**Paolo Diamantini**

Correlatori:

**Dott. Enrico Lenti**

**Dott.ssa Eugenia Raffaelli**

A.A. 2025/2026

## Sommario

1	Carcinoma mammario .....	2
1.1	Epidemiologia .....	2
1.2	Fattori di rischio .....	3
1.3	Il carcinoma mammario multiplo .....	5
1.4	Le terapie adiuvanti e il loro impatto sulla chirurgia mammaria.....	8
2	La mastectomia conservativa .....	12
2.1	Evoluzione storica della mastectomia.....	12
2.2	Il ruolo della mastectomia nella chirurgia mammaria moderna .....	14
2.3	Tipi di mastectomie conservative .....	15
2.4	Il lembo di mastectomia.....	18
2.5	Complicanze della mastectomia conservativa .....	20
3	La ricostruzione mammaria .....	24
3.1	Ricostruzione mammaria eterologa .....	24
3.2	Ricostruzione mammaria autologa .....	32
3.3	Ricostruzione mammaria ibrida.....	33
4	Studio clinico sperimentale .....	35
4.1	Obiettivo dello studio.....	35
4.2	Materiali e metodi .....	36
4.3	Risultati .....	43
4.4	Discussione .....	58
5	Conclusioni.....	71
6	Bibliografia.....	72

Negli ultimi decenni, il trattamento del carcinoma mammario ha attraversato una profonda evoluzione, caratterizzata da un progressivo miglioramento della sopravvivenza e da una crescente attenzione alla qualità di vita delle pazienti. In questo contesto, la chirurgia mammaria non ha più come unico obiettivo la radicalità oncologica, ma mira sempre più a integrare sicurezza, risultato estetico, recupero funzionale e soddisfazione della paziente. (1,2)

La mastectomia, pur avendo visto ridursi progressivamente il proprio ruolo rispetto alla chirurgia conservativa, mantiene ancora oggi indicazioni in alcuni contesti specifici (3–5). L'introduzione delle mastectomie conservative, in particolare *skin-sparing e nipple-sparing*, ha consentito di preservare l'involucro cutaneo e, in casi selezionati, il complesso areola-capezzolo, rendendo possibile una ricostruzione immediata con risultati estetici sempre più favorevoli. (6)

Parallelamente, anche la ricostruzione mammaria protesica ha subito importanti cambiamenti. Per molti anni il posizionamento retro-pettorale dell'impianto ha rappresentato lo standard, grazie alla maggiore copertura garantita dal muscolo grande pettorale (7). Tuttavia, questa tecnica si associa a limiti ben riconosciuti, tra cui dolore postoperatorio, alterazioni funzionali della parete toracica e *animation deformity*. Tali criticità hanno portato a una progressiva rivalutazione della ricostruzione prepettorale, che consente di preservare il muscolo grande pettorale e di posizionare l'impianto in una sede più anatomica. (8–10)

Il ritorno alla sede prepettorale è stato reso possibile dall'evoluzione delle tecniche chirurgiche, dal miglioramento dei dispositivi protesici e soprattutto dall'introduzione di biomateriali di supporto, come le matrici dermiche acellulari (11). Le ADM hanno rappresentato uno degli elementi chiave nello sviluppo della ricostruzione prepettorale moderna, fornendo supporto e stabilità all'impianto e migliorando la copertura dei tessuti molli. Il loro utilizzo si è quindi progressivamente diffuso nella pratica clinica, soprattutto nelle ricostruzioni immediate *direct-to-implant*. (12,13)

Nonostante il razionale biologico e tecnico favorevole, il reale beneficio clinico delle ADM rimane tuttavia oggetto di discussione. La letteratura disponibile mostra risultati non sempre concordanti riguardo alla loro capacità di ridurre le principali complicanze postoperatorie (14,15). A questo si aggiunge un ulteriore aspetto di rilevante importanza: il costo elevato di tali dispositivi, che può incidere in modo significativo sulla sostenibilità economica della ricostruzione mammaria protesica. (16)

Alla luce di queste considerazioni, il presente studio si pone l'obiettivo di valutare il reale impatto dell'utilizzo delle matrici dermiche acellulari nella ricostruzione mammaria immediata prepettorale, confrontando gli *outcome* clinici e la soddisfazione delle pazienti sottoposte a ricostruzione con ADM rispetto a quelle ricostruite senza ADM.

# 1 Carcinoma mammario

## 1.1 Epidemiologia

Il carcinoma mammario rappresenta attualmente la neoplasia più frequentemente diagnosticata nella popolazione femminile a livello globale ed è la prima causa di morte oncologica nella donna nonché la quinta causa di morte per tumore considerando entrambi i sessi. Secondo le più recenti stime internazionali, nel 2020 sono stati registrati circa 2,26 milioni di nuovi casi nel mondo, rendendolo il tumore più comune in assoluto, superando per incidenza anche il carcinoma polmonare. (1)

Negli ultimi decenni l'andamento epidemiologico del carcinoma mammario ha mostrato variazioni significative. Dopo un rapido incremento dell'incidenza osservato tra gli anni '80 e '90, attribuibile soprattutto al miglioramento delle metodiche diagnostiche e alla diffusione dei programmi di screening, si è osservata una fase di stabilizzazione seguita da un nuovo graduale aumento. Tale incremento è verosimilmente correlato a modificazioni dei fattori di rischio nella popolazione generale, tra cui l'aumento dell'indice di massa corporea, la riduzione della natalità e il progressivo invecchiamento della popolazione.

Le proiezioni epidemiologiche indicano che il carico globale di malattia è destinato ad aumentare nei prossimi decenni, con una stima superiore ai 3 milioni di nuovi casi annui entro il 2040. Questo trend è sostenuto principalmente dalla crescita demografica e dall'aumento dell'aspettativa di vita nei Paesi a medio e basso reddito. (17,1)

Esistono rilevanti differenze geografiche nell'incidenza e nella mortalità del carcinoma mammario. I Paesi ad alto indice di sviluppo umano (HDI), come quelli di Nord America, Europa occidentale e Australia, presentano tassi di incidenza più elevati, verosimilmente per maggiore diffusione di fattori di rischio ormonali e comportamentali e per l'ampia implementazione dei programmi di screening. Al contrario, nei Paesi a basso HDI l'incidenza risulta inferiore, ma la mortalità è proporzionalmente più elevata, principalmente a causa della diagnosi in stadi più avanzati e di un accesso limitato alle cure. (17)

Anche le differenze etniche risultano significative. Negli Stati Uniti, ad esempio, le donne afroamericane presentano un'incidenza leggermente inferiore rispetto alle donne caucasiche, ma una mortalità più elevata, verosimilmente legata a fattori socioeconomici, a ritardi diagnostici e a una maggiore prevalenza di sottotipi biologicamente più aggressivi, quali il carcinoma triplo negativo. (1,17)

L'età mediana alla diagnosi nei Paesi occidentali si colloca intorno ai 62–64 anni, mentre in diverse popolazioni asiatiche si osserva un picco di incidenza in fasce di età più giovani (45–49 anni), suggerendo possibili differenze genetiche, ambientali e riproduttive. (17)

Sebbene la forma maschile rappresenti meno dell'1% di tutti i carcinomi mammari, anche l'incidenza del carcinoma mammario maschile mostra un trend in lieve aumento negli ultimi decenni, con età mediana alla diagnosi superiore rispetto alla controparte femminile. (17)

## 1.2 Fattori di rischio

I fattori di rischio del carcinoma mammario vengono tradizionalmente distinti in non modificabili e modificabili, distinzione utile per la stratificazione del rischio e per le strategie di prevenzione primaria.

### Fattori non modificabili

- **Età:** rappresenta il principale fattore di rischio per carcinoma mammario. L'incidenza aumenta progressivamente con l'avanzare dell'età, con un picco nelle donne in post-menopausa. (2)
- **Fattori riproduttivi e ormonali:** Un'esposizione estrogenica prolungata (menarca precoce e menopausa tardiva) è associata ad un aumento del rischio. Anche la nulliparità o una prima gravidanza tardiva sono fattori di rischio, soprattutto per i tumori ormono-responsivi. (2)

### Fattori modificabili

- **Indice di massa corporea (BMI) e obesità:** L'eccesso di tessuto adiposo determina un aumento della produzione periferica di estrogeni tramite aromatizzazione degli androgeni, contribuendo a un ambiente ormonale favorevole alla carcinogenesi mammaria. (1,2)
- **Attività fisica:** L'attività fisica è associata a una riduzione del rischio di carcinoma mammario, con effetto dose-dipendente e più evidente nelle donne in post-menopausa. I benefici derivano da minore adiposità, miglior controllo insulinico ed effetto anti-infiammatorio. (2)
- **Consumo di alcol:** Il consumo di alcol aumenta il rischio in modo dose-dipendente probabilmente per l'aumento degli estrogeni e la formazione di metaboliti carcinogeni dell'etanolo. (2)
- **Terapia ormonale sostitutiva (HRT):** La terapia ormonale sostitutiva in post-menopausa, soprattutto estrogeno-progestinica, aumenta il rischio di carcinoma mammario in modo correlato alla durata; il rischio si riduce dopo la sospensione. (2)
- **Fumo di sigaretta:** Il fumo è associato a un modesto aumento del rischio di carcinoma mammario, soprattutto in caso di esposizione prolungata e inizio precoce. (2)

## **Predisposizione genetica e familiarità**

Tra i fattori di rischio, la predisposizione genetica e la familiarità rivestono un ruolo di particolare rilievo. Circa il 5–10% dei casi è riconducibile a forme ereditarie e la presenza di un parente di primo grado affetto comporta un significativo incremento del rischio individuale. In questo ambito, la sindrome più rilevante è la *Hereditary Breast and Ovarian Cancer syndrome* (HBOC), sostenuta principalmente da mutazioni germinali dei geni BRCA1 e BRCA2, coinvolti nei meccanismi di riparazione del DNA per ricombinazione omologa, con un rischio cumulativo di carcinoma mammario che può superare il 60–70% nel corso della vita. (1,2)

I tumori associati a mutazioni BRCA si caratterizzano per esordio precoce, maggiore aggressività biologica (in particolare il fenotipo triplo negativo nelle portatrici di BRCA1) e più elevata frequenza di bilateralità. In tale contesto è stata inoltre descritta una maggiore incidenza di malattia multifocale e multicentrica, aspetto di particolare rilevanza nella pianificazione chirurgica e nella scelta tra chirurgia conservativa e mastectomia. (1,2)

Oltre a BRCA1/2, ulteriori sindromi ereditarie contribuiscono al rischio oncologico, seppur con penetranza variabile, tra cui le mutazioni di TP53 (sindrome di Li-Fraumeni), PTEN (sindrome di Cowden), CDH1 (associato a carcinoma lobulare mammario e gastrico diffuso) e STK11 (sindrome di Peutz-Jeghers), oltre ai geni a penetranza intermedia quali PALB2, CHEK2 e ATM. In particolare, alcune di queste condizioni, come le mutazioni di CDH1, risultano associate a istotipi (carcinoma lobulare) con crescita più diffusa e maggiore tendenza alla multicentricità. (18)

Nelle portatrici di mutazioni germinali ad alto rischio, lo screening deve essere anticipato e intensificato. Le principali linee guida internazionali mostrano alcune differenze organizzative pur condividendo l'impiego della risonanza magnetica mammaria come metodica cardine.

Le linee guida European Society for Medical Oncology (ESMO) raccomandano, nelle portatrici di mutazione BRCA1, l'avvio della risonanza magnetica intorno ai 30 anni (o 5 anni prima rispetto al caso familiare più precoce), con alternanza semestrale con ecografia fino ai 39 anni e introduzione della mammografia dai 40 anni; per BRCA2 lo schema è analogo, con periodicità annuale dell'imaging.

Le linee guida National Comprehensive Cancer Network (NCCN) indicano invece l'inizio dello screening già a 25 anni con risonanza magnetica annuale, seguita dai 30 ai 75 anni da un programma combinato con risonanza e mammografia alternate ogni sei mesi.

Secondo le raccomandazioni Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM), lo screening prevede risonanza magnetica annuale tra i 25 e i 35 anni, con successiva integrazione della mammografia negli anni successivi.

Nel sesso maschile, lo screening è generalmente limitato a sottogruppi selezionati (in particolare mutazioni BRCA2 associate a ginecomastia o sindrome di Klinefelter), con imaging annuale a partire dai 50 anni o anticipato rispetto al caso familiare. (3–5)

### 1.3 Il carcinoma mammario multiplo

Il carcinoma mammario può presentarsi come lesione singola oppure con la presenza di più focolai tumorali all'interno della stessa mammella. In questi casi si parla di carcinoma multifocale o multicentrico, condizioni che rientrano nel concetto di *multiple ipsilateral breast cancers*, cioè tumori multipli sincroni nella stessa mammella. (19,20)

Il carcinoma multifocale è definito come la presenza di due o più focolai tumorali situati nello stesso quadrante o nello stesso segmento della mammella, generalmente a distanza inferiore a 2–5 cm tra loro. Il carcinoma multicentrico, invece, è caratterizzato dalla presenza di tumori localizzati in quadranti differenti o separati da una distanza maggiore di circa 5 cm, e può rappresentare la presenza di tumori primitivi indipendenti oppure la diffusione intramammaria di un tumore originario attraverso il sistema duttale. (19,20)

L'incidenza complessiva dei tumori multifocali e multicentrici è variabile nei diversi studi, ma generalmente compresa tra il 10% e il 24% dei carcinomi mammari. Negli ultimi anni si è osservato un aumento apparente di tali forme, dovuto soprattutto al miglioramento delle tecniche diagnostiche, in particolare mammografia, risonanza magnetica e studio istologico dell'intero organo. La risonanza magnetica è in grado di identificare focolai tumorali aggiuntivi non evidenziati dagli esami tradizionali in una percentuale che può arrivare fino al 30% dei pazienti. (19,20)

Dal punto di vista istopatologico e biologico, i tumori multifocali e multicentrici presentano alcune caratteristiche peculiari rispetto ai tumori unifocali. In particolare è stata descritta una maggiore associazione con il carcinoma lobulare infiltrante, probabilmente a causa della sua tendenza alla diffusione intramammaria lungo i dotti e i lobuli mammari. (20–22)

I tumori multifocali tendono più frequentemente ad avere un'origine clonale comune, mentre i tumori multicentrici possono in alcuni casi rappresentare tumori primitivi indipendenti e presentare eterogeneità biologica tra i diversi focolai, con differenze nell'espressione dei recettori ormonali o nello stato HER2. (20–22)

Dal punto di vista prognostico, queste forme sono spesso associate a un maggiore carico tumorale complessivo e a una più elevata probabilità di interessamento linfonodale ascellare, con tassi di positività che in alcuni studi raggiungono il 45%, rispetto al 25-30% dei tumori unifocali. Tuttavia, quando si considera il carico tumorale totale e lo stadio, la prognosi risulta simile a quella dei tumori unifocali, suggerendo che il fattore prognostico principale rimanga la biologia tumorale piuttosto che la distribuzione

anatomia dei focolai. Pertanto, la multifocalità e la multicentricità non sono considerate fattori prognostici indipendenti, ma piuttosto indicatori di maggiore estensione della malattia all'interno della mammella. (20–22)

Dal punto di vista chirurgico, la presenza di tumori multifocali o multicentrici è stata per lungo tempo considerata una controindicazione alla chirurgia conservativa, a causa della difficoltà di ottenere una resezione completa con margini chirurgici negativi e del timore di un aumentato rischio di recidiva locale. (19–21)

Le principali problematiche chirurgiche nei tumori multifocali e multicentrici sono:

- maggiore rischio di margini positivi;
- maggiore probabilità di reintervento;
- difficoltà nel mantenere un buon risultato estetico;
- possibile aumento del rischio di recidiva locale se la malattia non viene completamente asportata. (11)

Di conseguenza, la mastectomia è stata storicamente il trattamento chirurgico di scelta per i tumori multicentrici e per molti tumori multifocali.

Tuttavia, evidenze più recenti hanno dimostrato che la chirurgia conservativa associata a radioterapia può garantire un adeguato controllo locale anche nei tumori multifocali e multicentrici, con risultati oncologici in termini di recidiva locale, sopravvivenza libera da malattia e sopravvivenza globale sovrapponibili alla mastectomia quando i pazienti sono adeguatamente selezionati e la resezione è completa. In particolare, studi comparativi hanno mostrato che i tassi di recidiva locale a 10 anni sono simili tra le due tecniche chirurgiche. (19–23)

Attualmente la chirurgia conservativa nei tumori multifocali è considerata possibile quando:

- tutti i focolai tumorali possono essere asportati con margini negativi;
- il rapporto tra volume tumorale e volume mammario è favorevole;
- è possibile eseguire tecniche di chirurgia oncoplastica;
- la paziente può essere sottoposta a radioterapia postoperatoria. (23)

Queste evidenze sono state recepite anche dalle principali linee guida internazionali. Le linee guida AIOM, in accordo con la Consensus Conference di St. Gallen, indicano che la presenza di multicentricità non rappresenta una controindicazione assoluta alla chirurgia conservativa, purché sia possibile ottenere una resezione completa con margini chirurgici negativi. (4)

Le linee guida del NCCN confermano che la chirurgia conservativa rappresenta un'opzione appropriata nei tumori multifocali, mentre nei tumori multicentrici la scelta chirurgica deve essere più selettiva. In particolare, la mastectomia è generalmente

preferita in presenza di fattori associati a maggiore rischio oncologico o a difficoltà nel trattamento conservativo, tra cui età giovane, carcinoma triplo negativo, presenza di più di due lesioni coinvolgenti più quadranti, dimensioni tumorali elevate, mutazioni BRCA1 o BRCA2, carcinoma duttale in situ multicentrico, impossibilità di ottenere margini chirurgici negativi, interessamento linfonodale avanzato o impossibilità di eseguire radioterapia postoperatoria sulla mammella residua. (5)

La pianificazione preoperatoria riveste un ruolo fondamentale e si basa sull'integrazione di mammografia, ecografia e risonanza magnetica, che consentono di identificare tutti i focolai tumorali e di pianificare la resezione chirurgica.

Nel caso di tumori multifocali o multicentrici trattati con chirurgia conservativa, la strategia chirurgica può prevedere resezioni multiple all'interno della stessa mammella oppure resezioni più ampie di tipo segmentario o quadrantectomia, con successivo rimodellamento ghiandolare. (19–21,23)

In questo contesto, lo sviluppo della chirurgia oncoplastica ha rappresentato un'evoluzione fondamentale, permettendo di ottenere risultati estetici adeguati anche in presenza di resezioni più ampie o multiple e ampliando, di conseguenza, le indicazioni alla chirurgia conservativa. (24)

La chirurgia oncoplastica integra i principi della chirurgia oncologica con quelli della chirurgia plastica ricostruttiva, con l'obiettivo di garantire un'adeguata radicalità oncologica mantenendo al tempo stesso la forma e la simmetria della mammella. Dal punto di vista tecnico, le procedure oncoplastiche possono essere distinte in tecniche di *volume displacement*, basate sulla mobilizzazione e redistribuzione del parenchima mammario residuo, e tecniche di *volume replacement*, che prevedono l'utilizzo di tessuti autologhi per compensare la perdita di volume. (25)

Al gruppo delle tecniche di *volume displacement* appartiene, ad esempio, la mastoplastica a peduncolo superiore, particolarmente indicata per le lesioni localizzate nei quadranti inferiori. Questa tecnica prevede la disepitelizzazione dell'area peri-areolare e l'asportazione del tumore mediante un'ampia resezione del polo inferiore, spesso secondo un disegno a T invertita tipo Wise pattern. Il parenchima residuo viene quindi mobilizzato e rimodellato per colmare il difetto e mantenere una forma mammaria armonica. (26)

Accanto alla mastoplastica a peduncolo superiore, considerata una delle tecniche più utilizzate per le lesioni dei quadranti inferiori, sono state descritte diverse procedure oncoplastiche, la cui scelta dipende principalmente dalla sede del tumore e dall'entità della resezione. Le principali tecniche possono essere riassunte come segue. (26)

Tabella 1. Principali tecniche oncoplastiche

<b>Tecnica oncoplastica</b>	<b>Sede principale</b>
<b>Mastoplastica verticale secondo Lejour/Lassus</b>	Polo inferiore
<b>V-mammoplasty</b>	Quadrante infero-interno
<b>J-mammoplasty</b>	Quadrante infero-esterno
<b>Mastoplastica a peduncolo inferiore</b>	Polo superiore
<b>Batwing mammoplasty</b>	Quadrante supero-interno
<b>Racquet mammoplasty</b>	Quadrante supero-esterno
<b>Round block / tecnica di Benelli</b>	Regione centrale/peri-areolare
<b>Grisotti flap / tecniche centrali</b>	Regione centrale con coinvolgimento del NAC

#### **1.4 Le terapie adiuvanti e il loro impatto sulla chirurgia mammaria**

Il trattamento del carcinoma mammario si basa su un approccio multidisciplinare che integra chirurgia, terapia sistemica e radioterapia. Le terapie sistemiche possono essere somministrate prima dell'intervento chirurgico (terapia neoadiuvante) oppure dopo l'intervento chirurgico (terapia adiuvante), con l'obiettivo di migliorare il controllo locale della malattia e la sopravvivenza a lungo termine. In questo contesto, la pianificazione chirurgica non può essere considerata indipendentemente dalle terapie oncologiche, poiché queste influenzano in maniera significativa sia l'estensione dell'intervento sia le strategie ricostruttive. (2)

##### **Le terapie neoadiuvanti**

La terapia neoadiuvante, rappresentata principalmente dalla chemioterapia ma in alcuni sottotipi anche da terapia endocrina o terapia anti-HER2, ha assunto un ruolo centrale soprattutto nei tumori localmente avanzati e nei sottotipi biologicamente più aggressivi. Il suo principale vantaggio chirurgico consiste nella possibilità di ottenere una riduzione del volume tumorale (*tumor downstaging*), aumentando la probabilità di eseguire interventi meno demolitivi e, in alcuni casi, consentendo il passaggio da mastectomia a chirurgia conservativa. Inoltre, la risposta patologica completa rappresenta un importante fattore prognostico positivo, in particolare nei tumori triplo negativi e HER2-positivi. (27)

Tuttavia, la chemioterapia neoadiuvante (NACT) non elimina automaticamente l'indicazione alla mastectomia. Persistono infatti condizioni nelle quali questa resta il trattamento più appropriato, come la multicentricità, la presenza di microcalcificazioni

estese, la sfavorevole proporzione tra malattia residua e volume mammario o l'impossibilità di ottenere margini chirurgici adeguati. (28,29)

La NACT influisce inoltre sulla chirurgia ascellare: nelle pazienti clinicamente N+ alla diagnosi, la risposta nodale può consentire un *downstaging* dell'ascella e, in casi selezionati, ridurre la necessità di linfadenectomia ascellare completa. In questo contesto, la *targeted axillary dissection* (TAD) rappresenta la strategia più affidabile e più utilizzata, in quanto consente l'asportazione del linfonodo metastatico precedentemente marcato associata alla biopsia del linfonodo sentinella. Approcci alternativi, oggi meno utilizzati, includono la biopsia del linfonodo sentinella con doppio tracciante e il recupero di almeno tre linfonodi. (2,29)

Dal punto di vista delle complicanze, uno dei principali dubbi riguarda il possibile impatto della chemioterapia neoadiuvante sulla guarigione dei tessuti, in particolare nelle mastectomie conservative con preservazione dell'involucro cutaneo e del complesso areola-capezzolo. La chemioterapia, infatti, può interferire con i processi di guarigione tissutale attraverso la riduzione della risposta immunitaria, l'alterazione della funzione endoteliale e la riduzione della sintesi di collagene, fattori che teoricamente potrebbero compromettere la vitalità dei lembi cutanei e aumentare il rischio di necrosi cutanea, deiscenze o infezioni. (30)

Tuttavia, i dati disponibili in letteratura non mostrano un aumento significativo delle complicanze chirurgiche complessive nelle pazienti sottoposte a chirurgia mammaria dopo NACT rispetto alla chirurgia primaria. Alcuni studi hanno evidenziato un possibile aumento del rischio di perdita dell'impianto nelle ricostruzioni protesiche immediate, mentre non sono emerse differenze significative per quanto riguarda ematoma, sieroma, infezioni, complicanze della ferita o necrosi cutanea. (30)

Un elemento più rilevante sembra essere il timing chirurgico: un intervallo troppo breve tra il termine della chemioterapia e l'intervento può essere associato a un aumento delle complicanze di ferita e della necrosi dei lembi, rendendo fondamentale una corretta pianificazione temporale. (30)

### **Le terapie adiuvanti**

La terapia adiuvante viene invece somministrata dopo il trattamento chirurgico e comprende chemioterapia, terapia endocrina, terapia biologica e radioterapia in diverse combinazioni sulla base delle caratteristiche del tumore, dello stadio di malattia e delle condizioni della paziente. Lo scopo della terapia adiuvante è eliminare eventuali micrometastasi non evidenziabili al momento della diagnosi e ridurre il rischio di recidiva locale e a distanza. (27)

Tra le terapie adiuvanti, la radioterapia riveste un ruolo particolarmente rilevante nella pianificazione chirurgica. Se nella chirurgia conservativa essa rappresenta parte integrante del trattamento, nel contesto della mastectomia la radioterapia postoperatoria

(*postmastectomy radiation therapy*, PMRT) è riservata a pazienti con elevato rischio di recidiva locoregionale. Le principali indicazioni includono un esteso coinvolgimento linfonodale, tumori di grandi dimensioni e, in alcuni casi, la persistenza di malattia dopo terapia neoadiuvante. In particolare, la PMRT è considerata standard nelle pazienti con quattro o più linfonodi positivi e nei tumori  $\geq 5$  cm, mentre nei casi con 1–3 linfonodi positivi la decisione deve essere individualizzata in ambito multidisciplinare. (2,31)

L'indicazione alla radioterapia dopo mastectomia rappresenta uno dei principali fattori che influenzano la strategia chirurgica e ricostruttiva. La radioterapia determina infatti alterazioni progressive dei tessuti irradiati, caratterizzate da danno endoteliale, riduzione della vascolarizzazione, ipossia e fibrosi dermo-sottocutanea, con conseguente riduzione dell'elasticità cutanea e della capacità di guarigione. (32,33)

L'impatto della radioterapia è particolarmente rilevante nelle ricostruzioni protesiche, nelle quali è stato dimostrato un aumento significativo di complicanze come contrattura capsulare, infezioni, esposizione dell'impianto e perdita della protesi. La fibrosi indotta dalla radioterapia determina infatti una retrazione della capsula periprotetica, con peggioramento del risultato estetico e maggiore probabilità di revisione chirurgica. Al contrario, le ricostruzioni autologhe sembrano tollerare meglio la radioterapia grazie alla maggiore vascolarizzazione dei lembi, pur potendo andare incontro a fibrosi e alterazioni volumetriche. (34,35)

La possibilità di radioterapia post-mastectomia influenza di conseguenza in modo significativo anche il timing della ricostruzione. Le principali strategie includono la ricostruzione immediata, la ricostruzione differita dopo radioterapia e la cosiddetta *delayed-immediate reconstruction*, che prevede il posizionamento di un espansore al momento della mastectomia, la radioterapia sull'espansore e la successiva ricostruzione definitiva dopo il completamento della radioterapia. Questa strategia consente di preservare l'involucro cutaneo e mantenere le opzioni ricostruttive, riducendo al tempo stesso alcune complicanze associate alla radioterapia sulla protesi definitiva. (36)

Un ulteriore elemento di complessità riguarda le pazienti trattate con chemioterapia neoadiuvante. In questo setting resta dibattuto se l'indicazione alla PMRT debba basarsi sullo stadio clinico iniziale, sullo stadio patologico residuo o su una combinazione di entrambi. Le evidenze più recenti concordano comunque nel ritenere indicata la PMRT nelle pazienti con malattia localmente avanzata, coinvolgimento linfonodale cN2–N3 o persistenza di malattia linfonodale dopo terapia neoadiuvante. (2,28,29)

Per quanto riguarda la chemioterapia adiuvante, il suo impatto sulla chirurgia è più limitato. A differenza della chemioterapia neoadiuvante, che agisce su tessuti non ancora operati e può teoricamente influenzare la perfusione dei lembi cutanei prima dell'intervento come spiegato in precedenza, la chemioterapia adiuvante interviene invece su tessuti già sottoposti a chirurgia e il suo effetto sembra essere principalmente correlato ai processi di cicatrizzazione e al rischio infettivo. I farmaci chemioterapici,

infatti, possono determinare leucopenia, riduzione della risposta immunitaria e alterazione della sintesi di collagene, con potenziale aumento del rischio di infezioni, deiscenze della ferita e complicanze protesiche. Nonostante ciò i dati disponibili in letteratura non evidenziano un aumento significativo delle complicanze chirurgiche nelle pazienti sottoposte a ricostruzione immediata. (37)

Per quanto riguarda nello specifico le mastectomie conservative, ed in particolare la *nipple-sparing mastectomy*, alcuni studi hanno evidenziato come la chemioterapia adiuvante non sia associata ad un aumento delle complicanze precoci, come necrosi dei lembi cutanei o del complesso areola-capezzolo. Tuttavia, è stato osservato che essa può rappresentare un fattore predittivo di complicanze tardive come infezioni, contrattura capsulare o perdita dell'impianto. Questo suggerisce che l'impatto della chemioterapia adiuvante non si manifesti tanto nella fase immediatamente postoperatoria, quanto piuttosto nel follow-up a distanza. (37)

Un aspetto clinicamente rilevante è rappresentato dal possibile ritardo nell'inizio della chemioterapia adiuvante in caso di complicanze postoperatorie. Poiché tali ritardi possono avere un impatto negativo sulla prognosi oncologica, la riduzione delle complicanze chirurgiche rappresenta un obiettivo fondamentale nella pianificazione del trattamento, soprattutto nelle mastectomie conservative con ricostruzione immediata. (38–40)

Nel complesso, la scelta tra chirurgia conservativa e mastectomia, così come la strategia ricostruttiva, deve essere sempre il risultato di una valutazione multidisciplinare che integri l'estensione della malattia, le caratteristiche biologiche del tumore, la risposta alle terapie neoadiuvanti e la probabilità di radioterapia postoperatoria.

## 2 La mastectomia conservativa

### 2.1 Evoluzione storica della mastectomia

La storia della chirurgia del carcinoma mammario affonda le proprie radici già nell'antico Egitto. Le prime descrizioni note di tumori della mammella risalgono infatti al papiro chirurgico di Edwin Smith, databile approssimativamente tra il 3000 e il 1500 a.C., nel quale alcune lesioni mammarie venivano trattate mediante cauterizzazione, mentre altre erano considerate non suscettibili di cura. Nel mondo greco-romano, il carcinoma mammario venne successivamente interpretato alla luce della teoria umorale. Ippocrate attribuiva la malattia a uno squilibrio dei fluidi corporei, mentre Galeno descrisse il tumore mammario come una lesione con prolungamenti simili alle zampe di un granchio, da cui deriva il termine carcinoma, e propose l'asportazione *en bloc* della massa e delle sue estensioni. (41)

Per molti secoli, tuttavia, il trattamento chirurgico rimase limitato dall'assenza di anestesia, antisepsi e adeguate conoscenze anatomiche. Solo nel XIX secolo, con il progressivo sviluppo della chirurgia moderna, si crearono le condizioni tecniche e concettuali per interventi più standardizzati e radicali. (41)

Nel 1894 William Stewart Halsted pubblicò i risultati della mastectomia radicale eseguita presso il Johns Hopkins Hospital, definendo un modello chirurgico basato sulla teoria della diffusione locoregionale centrifuga del tumore. La mastectomia radicale prevedeva l'asportazione *en bloc* della ghiandola mammaria, dei muscoli grande e piccolo pettorale e della totalità del tessuto linfonodale ascellare. Halsted riportò un tasso di recidiva locale pari al 7%, risultato significativamente inferiore rispetto alle tecniche precedenti. (41)

L'approccio halstediano divenne rapidamente lo standard terapeutico e rimase la procedura di riferimento fino agli anni '70, quando oltre il 90% delle pazienti affette da carcinoma mammario veniva trattato con tale tecnica. (42)

Nel corso del XX secolo furono proposte procedure ancora più estese, denominate mastectomie "super-radicali", comprendenti la dissezione dei linfonodi mammari interni e sovraclaveari. Tuttavia, tali estensioni non dimostrarono un beneficio in termini di sopravvivenza, a fronte di un incremento significativo della morbidità. (41)

Le complicanze associate alla mastectomia radicale includevano parestesie, linfedema dell'arto superiore, limitazione funzionale, danni alla parete toracica e pneumotorace. (42)

La svolta concettuale avvenne negli anni '70 con gli studi di Bernard Fisher, che dimostrarono l'assenza di differenze significative in termini di sopravvivenza tra mastectomia radicale e mastectomia radicale modificata con preservazione dei muscoli pettorali (42). In questo contesto nel 1972 Madden codificò la mastectomia radicale

modificata, preservando entrambi i muscoli pettorali e mantenendo la dissezione ascellare completa (42). Questo intervento rappresenta ancora oggi la base storica dell'evoluzione chirurgica moderna.

Parallelamente, l'introduzione della biopsia del linfonodo sentinella ha permesso una significativa riduzione della morbidità correlata alla dissezione ascellare, limitando l'incidenza di linfedema e deficit funzionali. (42)

A partire dagli anni '80 e '90, l'evoluzione delle conoscenze sulla biologia del carcinoma mammario e l'introduzione delle terapie sistemiche adjuvanti determinarono un ulteriore cambiamento nell'approccio chirurgico. Il carcinoma mammario iniziò a essere considerato non più esclusivamente come una malattia a diffusione locoregionale, ma come una patologia potenzialmente sistemica fin dalle fasi iniziali. Questo cambiamento di paradigma ridusse progressivamente l'importanza della chirurgia demolitiva estesa nel migliorare la sopravvivenza delle pazienti.

In questo processo di progressiva riduzione dell'estensione chirurgica, un contributo decisivo venne dalla scuola italiana e, in particolare, dagli studi condotti da Umberto Veronesi presso l'Istituto Nazionale dei Tumori di Milano. Nel trial pubblicato nel 1981 sul *New England Journal of Medicine*, Veronesi e collaboratori confrontarono la mastectomia radicale secondo Halsted con la quadrantectomia associata a dissezione ascellare e radioterapia in pazienti con carcinomi mammari di diametro inferiore a 2 cm e linfonodi ascellari clinicamente negativi. Lo studio dimostrò risultati sovrapponibili tra i due gruppi in termini di sopravvivenza globale, sopravvivenza libera da malattia e incidenza di recidive locali e a distanza, contribuendo in maniera determinante all'affermazione della chirurgia conservativa come trattamento oncologicamente sicuro nelle pazienti adeguatamente selezionate. (43)

Parallelamente allo sviluppo della chirurgia conservativa mammaria, anche la mastectomia subì un'importante evoluzione tecnica, con l'introduzione delle cosiddette mastectomie conservative. Queste procedure prevedono l'asportazione completa della ghiandola mammaria mantenendo però l'involucro cutaneo e, in casi selezionati, il complesso areola-capezzolo, al fine di consentire una ricostruzione mammaria immediata con risultati estetici migliori rispetto alle mastectomie tradizionali. (42)

In particolare, a partire dagli anni '90 si diffuse la *skin-sparing mastectomy*, seguita successivamente dalla *nipple-sparing mastectomy*, che rappresentano oggi l'evoluzione moderna della chirurgia demolitiva mammaria. (42)

## 2.2 Il ruolo della mastectomia nella chirurgia mammaria moderna

Come già discusso nei capitoli precedenti, la chirurgia conservativa associata a radioterapia rappresenta il trattamento di prima scelta nelle pazienti con carcinoma mammario operabile, essendo stata dimostrata un'equivalenza in termini di sopravvivenza globale rispetto alla mastectomia. Di conseguenza, la mastectomia trova oggi indicazione nei casi in cui il trattamento conservativo non sia oncologicamente appropriato o tecnicamente fattibile.

Secondo le principali linee guida internazionali, la scelta tra chirurgia conservativa e mastectomia dipende da una combinazione di fattori clinici, anatomici e biologici. Le raccomandazioni AIOM sottolineano in particolare il ruolo del rapporto tra dimensioni del tumore e volume mammario, delle caratteristiche radiologiche della lesione e della possibilità di eseguire radioterapia. Tra le principali controindicazioni al trattamento conservativo rientrano la presenza di microcalcificazioni diffuse sospette o maligne, l'impossibilità di eseguire radioterapia e condizioni cliniche o logistiche che ne limitino l'accesso. (4)

Le linee guida ESMO indicano la mastectomia nei casi in cui non sia possibile ottenere un adeguato controllo oncologico mediante chirurgia conservativa, includendo la malattia multicentrica non suscettibile di resezione conservativa, come già discusso nel paragrafo dedicato ai tumori multipli ipsilaterali, l'impossibilità di ottenere margini chirurgici negativi, il carcinoma mammario infiammatorio, il coinvolgimento cutaneo esteso e la recidiva locale dopo precedente chirurgia conservativa associata a radioterapia. A queste si aggiungono le pazienti con mutazioni genetiche ad alto rischio, come BRCA1 o BRCA2. (3)

Le linee guida NCCN distinguono ulteriormente tra controindicazioni assolute e relative alla chirurgia conservativa. Tra le controindicazioni assolute rientrano il carcinoma mammario infiammatorio, la presenza di microcalcificazioni diffuse sospette o maligne, l'impossibilità di ottenere margini chirurgici negativi dopo uno o più tentativi di resezione, l'impossibilità a eseguire radioterapia, la malattia multicentrica con interessamento di più quadranti, la presenza di mutazioni BRCA e la presenza di lesioni multiple o di grandi dimensioni in rapporto al volume mammario. Tra le controindicazioni relative sono incluse la predisposizione genetica al carcinoma mammario, le malattie del connettivo e la precedente radioterapia sulla mammella o sulla parete toracica. (5)

Una volta posta indicazione alla mastectomia, la scelta della tecnica chirurgica deve essere individualizzata. La mastectomia totale o semplice è indicata nei casi in cui non sia oncologicamente sicura la conservazione della cute o del complesso areola-capezzolo, mentre la *skin-sparing mastectomy* e la *nipple-sparing mastectomy* rappresentano oggi le tecniche di scelta nei casi selezionati candidati a ricostruzione immediata, in assenza di coinvolgimento cutaneo o retroareolare. (3,4)

Tabella 2. Principali indicazioni alla mastectomia secondo le linee guida AIOM, ESMO e NCCN

Indicazione alla mastectomia	AIOM	ESMO	NCCN
Multicentricità	✓	✓	✓
Rapporto tumore/volume mammario sfavorevole	✓	✓	✓
Impossibilità di ottenere margini chirurgici negativi	✓	✓	✓
Microcalcificazioni diffuse sospette o maligne	✓	✓	✓
Controindicazioni alla radioterapia	✓	✓	✓
Precedente radioterapia sulla mammella		✓	✓ (relativa)
Carcinoma mammario infiammatorio		✓	✓
Coinvolgimento cutaneo esteso		✓	✓
Recidiva locale dopo chirurgia conservativa e radioterapia		✓	✓
Mutazioni genetiche ad alto rischio (BRCA)	✓	✓	✓
Lesioni multiple o interessamento di più quadranti		✓	✓
Condizioni generali o psichiche non compatibili con RT	✓		
Difficoltà logistiche nell'accesso alla radioterapia	✓		
Preferenza della paziente	✓	✓	✓
Malattie del connettivo con coinvolgimento cutaneo			✓ (relativa)
Predisposizione genetica non BRCA associata			✓ (relativa)

### 2.3 Tipi di mastectomie conservative

Le mastectomie conservative comprendono un insieme di tecniche chirurgiche finalizzate all'asportazione completa del parenchima ghiandolare con preservazione, quando oncologicamente appropriato, dell'involucro cutaneo e del complesso areola-capezzolo (NAC). Tra le principali varianti rientrano la *skin-sparing mastectomy* (SSM), la *nipple-sparing mastectomy* (NSM) e la *skin-reducing mastectomy* (SRM).(6)

Dal punto di vista tecnico, l'intervento richiede un equilibrio tra radicalità oncologica e preservazione della vitalità dei lembi cutanei. Secondo il modello del *superficial fascia system*, la ghiandola mammaria, o *corpus mammae*, è inserita in un sistema tridimensionale di fascia e tessuto adiposo, compreso tra una lamina anteriore e una lamina posteriore. In quest'ottica, il piano di dissezione della mastectomia conservativa dovrebbe seguire la superficie del corpus mammae, in corrispondenza della *corpus lamina*, così da consentire l'asportazione completa del parenchima mammario rispettando al tempo stesso l'anatomia dei lembi cutanei. (44)

Un aspetto cruciale è rappresentato dallo spessore dei lembi cutanei: lembi eccessivamente sottili espongono a un aumentato rischio di necrosi cutanea o del NAC per compromissione vascolare, mentre lembi troppo spessi possono determinare la persistenza di residui ghiandolari. È noto, infatti, come l'asportazione completa del tessuto mammario sia tecnicamente complessa e come minime quantità di parenchima possano permanere anche dopo una mastectomia accuratamente eseguita. (6)

Nelle tecniche che prevedono la conservazione del NAC, la dissezione retroareolare deve essere accurata e seguita da esame istologico intraoperatorio del margine retroareolare. In caso di positività, è indicata l'asportazione del complesso areola-capezzolo. (6)

La *skin-sparing mastectomy* prevede l'asportazione della ghiandola mammaria con preservazione dell'involucro cutaneo e rimozione del complesso areola-capezzolo. La *nipple-sparing mastectomy* rappresenta un'evoluzione di questa tecnica, consentendo la conservazione anche del NAC e offrendo un potenziale miglioramento degli esiti estetici e psicologici della paziente. (6)

Dal punto di vista oncologico, sebbene non siano disponibili studi randomizzati di confronto diretto, numerose evidenze supportano l'equivalenza delle tecniche conservative rispetto alla mastectomia tradizionale. Una meta-analisi del 2010 su 3.739 pazienti non ha evidenziato differenze significative nei tassi di recidiva locale tra SSM e mastectomia convenzionale, dato confermato anche da un'analisi del 2015 su 5.594 pazienti sottoposte a NSM, che non ha mostrato differenze in sopravvivenza globale, sopravvivenza libera da malattia o recidiva locale rispetto a SSM e/o mastectomia tradizionale. (45,46)

Per quanto riguarda la NSM, il rischio di recidiva a livello del NAC è riportato tra 0% e 3,7%, percentuale considerata accettabile nei casi adeguatamente selezionati. Secondo le linee guida NCCN, tale tecnica è indicata in presenza di tumori in stadio iniziale, in assenza di coinvolgimento del capezzolo, con margine retroareolare intraoperatorio negativo e in assenza di malattia di Paget o secrezione patologica. (5)

Dal punto di vista funzionale, la preservazione del NAC non garantisce il mantenimento della sensibilità. Una revisione del 2016 ha riportato una percezione normale solo nel 10–43% dei casi, mentre uno studio prospettico ha evidenziato una perdita completa della sensibilità tattile nel 62% delle pazienti, con vari gradi di compromissione nei restanti casi. (47)

La *skin-reducing mastectomy* rappresenta una variante della SSM indicata nelle pazienti con mammelle voluminose e ptosiche, nelle quali la semplice preservazione della cute può determinare un eccesso cutaneo e un risultato estetico non soddisfacente. In questi casi, l'intervento associa l'asportazione del parenchima ghiandolare a una riduzione programmata della superficie cutanea, secondo schemi derivati dalla chirurgia

mammaria riduttiva, generalmente mediante un'incisione a T invertita secondo Wise pattern. (48)

La tecnica descritta da Nava rappresenta la procedura capostipite della *skin-reducing mastectomy*. Essa prevede la disepitelizzazione di un'ampia area cutanea del polo inferiore, che viene utilizzata come lembo dermico per contribuire alla copertura dell'impianto e alla definizione del polo inferiore della mammella ricostruita. In questo modo è possibile ottenere, in pazienti selezionate, una ricostruzione immediata in un unico tempo con protesi anatomica, mantenendo il solco sottomammario e ottenendo una forma mammaria più naturale rispetto alla semplice SSM nelle mammelle ptosiche. (49)

Una successiva evoluzione di questo approccio è rappresentata dalla *skin-reducing nipple-sparing mastectomy*, che associa la riduzione dell'eccesso cutaneo alla preservazione del complesso areola-capezzolo.

Dal punto di vista tecnico, la procedura utilizza generalmente un disegno cutaneo tipo Wise pattern, con disepitelizzazione delle aree cutanee destinate a costituire lembi dermici vascolarizzati. Questi lembi hanno una duplice funzione: da un lato consentono di ridurre e rimodellare l'involucro cutaneo, dall'altro contribuiscono alla vascolarizzazione e al supporto del complesso areola-capezzolo e alla copertura dell'impianto. Nello studio di Rapisarda et al., ad esempio, la preservazione del NAC viene ottenuta mediante un lembo dermico bipedunculato, costituito da un peduncolo superiore più stretto, in continuità con l'incisione periareolare, e da un peduncolo inferiore più ampio, esteso lungo il solco sottomammario. (50)

Sono state descritte anche ulteriori varianti tecniche, come l'impiego di lembi dermici tripedunculati o adipodermici, con l'obiettivo di migliorare la vascolarizzazione del NAC e aumentare la copertura dell'impianto, soprattutto nelle ricostruzioni immediate in sede prepettorale. (51)

Un'ulteriore possibilità tecnica è rappresentata dal reimpianto del complesso areola-capezzolo come innesto cutaneo a tutto spessore. In questo caso il NAC non viene preservato su un peduncolo vascolarizzato, ma viene asportato prima della mastectomia, conservato temporaneamente in soluzione fisiologica e successivamente reinnestato nella nuova posizione al termine della ricostruzione. Questa soluzione consente di mantenere un riferimento estetico areolare anche nei casi in cui la preservazione pedunculata del NAC non sia tecnicamente indicata, purché la procedura sia oncologicamente sicura e il margine retroareolare risulti negativo. (52)

Nel complesso, la *skin-reducing nipple-sparing mastectomy* rappresenta una soluzione ricostruttiva per pazienti con mammelle grandi e ptosiche, permettendo di associare preservazione del complesso areola-capezzolo, riduzione dell'eccesso cutaneo e ricostruzione immediata. (51)

## **2.4 Il lembo di mastectomia**

Il lembo cutaneo di mastectomia rappresenta un elemento cruciale nella chirurgia mammaria, in quanto la sua vitalità condiziona direttamente gli esiti ricostruttivi e il rischio di complicanze postoperatorie. La corretta gestione dei lembi richiede una comprensione integrata della loro anatomia vascolare, delle caratteristiche morfologiche e dei principali fattori di rischio che possono comprometterne la perfusione.

### **Anatomia vascolare del lembo**

La vitalità del lembo cutaneo di mastectomia dipende strettamente dalla sua vascolarizzazione, che viene profondamente modificata durante l'intervento chirurgico. Nel corso della dissezione, infatti, viene interrotto l'apporto ematico proveniente dal parenchima mammario e dai vasi perforanti profondi, rendendo il lembo dipendente quasi esclusivamente dalla perfusione proveniente dai margini periferici e dal plesso vascolare sottodermico, il quale è una rete vascolare situata immediatamente al di sotto del derma, che riceve contributi dai rami perforanti delle arterie intercostali, dell'arteria mammaria interna e dell'arteria toracica laterale. Questi vasi, decorrendo nello strato sottocutaneo, risultano localizzati superficialmente rispetto al piano di dissezione chirurgica e costituiscono il principale sistema di perfusione residua del lembo dopo mastectomia. (53)

La sopravvivenza del lembo dipende quindi in modo critico dall'integrità di questa rete vascolare. Una dissezione condotta in un piano troppo superficiale o con tecnica traumatica può compromettere tale rete vascolare, aumentando il rischio di complicanze ischemiche

### **Spessore del lembo**

Come accennato precedentemente, lo spessore del lembo cutaneo rappresenta un parametro critico nella mastectomia conservativa, in quanto influenza direttamente sia la radicalità oncologica sia la vitalità dei tessuti. Nonostante la sua rilevanza, non esiste un valore universalmente accettato di spessore "ottimale", a causa dell'elevata variabilità anatomica del piano sottocutaneo.

Dal punto di vista anatomico, tra il derma e il parenchima mammario è presente uno strato adiposo di spessore estremamente variabile, con valori riportati mediamente intorno ai 6–17 mm, ma con ampie oscillazioni intra e interindividuali. Questa variabilità non risulta correlata a parametri clinici come BMI o età, rendendo impossibile definire uno spessore standard valido per tutte le pazienti. (54)

Sul piano oncologico, diversi studi hanno evidenziato come la riduzione dello spessore del lembo sia associata a una minore probabilità di residuo ghiandolare. In particolare, uno spessore  $\leq 5$  mm è stato proposto come soglia indicativa di sicurezza, mentre valori

superiori a 5 mm si associano a un incremento significativo del residuo ghiandolare, con un ulteriore aumento oltre i 7 mm. (55)

Tuttavia, questo approccio entra in conflitto con la sicurezza vascolare, uno spessore postoperatorio inferiore a circa 8 mm è stato identificato come fattore predittivo indipendente di complicanze ischemiche, con un aumento significativo del rischio di necrosi del lembo. Questo dato suggerisce come lembi eccessivamente sottili, pur garantendo una maggiore radicalità oncologica, possano compromettere la perfusione cutanea. (56)

### **Fattori di rischio per necrosi del lembo**

La necrosi del lembo cutaneo rappresenta una delle complicanze più rilevanti nella chirurgia mammaria ricostruttiva ed è il risultato dell'interazione tra fattori legati alla paziente, trattamenti oncologici e variabili chirurgiche. (57)

Tra i fattori individuali, il fumo di sigaretta rappresenta uno dei determinanti più rilevanti. Il suo effetto negativo sulla guarigione delle ferite è mediato da vasocostrizione, ridotta ossigenazione tissutale e aumentata aggregazione piastrinica. È stato dimostrato come la sospensione del fumo prima dell'intervento sia associata a una riduzione delle complicanze, sebbene non sia sempre possibile garantire un adeguato periodo di cessazione nel contesto oncologico. Anche l'utilizzo di sigarette elettroniche non è privo di rischio, per il persistente effetto vasocostrittore della nicotina. (57)

Altri fattori di rischio includono l'obesità, il diabete mellito e comorbidità sistemiche. In particolare, un indice di massa corporea elevato è stato identificato come predittore indipendente di necrosi del lembo, probabilmente in relazione all'aumentata tensione cutanea e alla maggiore estensione dei lembi. Anche il diabete è stato associato a un aumentato rischio di complicanze vascolari, sebbene alcuni studi suggeriscano che un adeguato controllo glicemico possa ridurre significativamente tale rischio. (57)

Tra i fattori legati al trattamento, come già discusso nel paragrafo dedicato, la radioterapia pregressa può compromettere la vascolarizzazione dei tessuti, aumentando il rischio di necrosi. Analogamente, precedenti interventi chirurgici sulla mammella possono alterare i piani anatomici e ridurre la perfusione cutanea. (57)

Le variabili chirurgiche rivestono un ruolo altrettanto rilevante. Il volume mammario e il peso del pezzo operatorio sono stati associati a un incremento del rischio di necrosi, verosimilmente per la maggiore estensione della superficie cutanea e per l'aumento della tensione sui lembi dopo la ricostruzione. Anche il tipo di incisione, come nel caso del pattern di Wise, può influenzare la perfusione cutanea, in particolare a livello della giunzione a T, sede frequente di complicanze ischemiche. (57)

La prevenzione della necrosi del lembo di mastectomia si basa principalmente sull'identificazione preoperatoria dei pazienti a rischio e sull'adozione di strategie

chirurgiche adeguate. Nei casi ad alto rischio può essere indicata una ricostruzione differita, che consente sia l'ottimizzazione delle condizioni cliniche sia la gestione più sicura delle terapie adiuvanti. (57)

## **2.5 Complicanze della mastectomia conservativa**

### **Classificazione delle complicanze**

In letteratura, la classificazione più utilizzata distingue le complicanze in precoci e tardive utilizzando come riferimento convenzionale i 30 giorni dall'intervento.

Le complicanze precoci sono direttamente correlate al trauma chirurgico e alla fase iniziale di guarigione tissutale. In questo contesto rientrano eventi quali ematoma, sieroma, infezione e sofferenza ischemica dei lembi. Tali complicanze riflettono la qualità della tecnica chirurgica, il rispetto dei principi di asepsi ed emostasi e la vitalità dei tessuti nel periodo immediatamente postoperatorio. Se non adeguatamente riconosciute e trattate, queste complicanze possono evolvere rapidamente e compromettere la stabilità dell'intera ricostruzione. (58)

Le complicanze tardive si manifestano a distanza di mesi o anni dall'intervento e sono legate ai processi di rimodellamento tissutale e all'interazione tra l'organismo e il dispositivo protesico. Tra queste, la contrattura capsulare e le alterazioni della posizione dell'impianto rappresentano le condizioni più frequenti. (59)

Accanto alla classificazione temporale, le complicanze vengono comunemente suddivise in minori e maggiori in base al loro impatto clinico. Le complicanze minori sono generalmente gestibili in modo conservativo e non compromettono l'integrità della ricostruzione; quelle maggiori, invece, richiedono un trattamento chirurgico e possono condurre alla perdita dell'impianto. (60)

### **Complicanze vascolari: Ischemia e Necrosi**

Le complicanze vascolari sono tra le più importanti dopo mastectomia conservativa con ricostruzione immediata, perché possono compromettere sia il risultato estetico sia la sopravvivenza della ricostruzione. Le due forme principali sono la necrosi dei lembi e la necrosi del NAC nelle *nipple-sparing mastectomy*. In letteratura, la necrosi del NAC è riportata intorno al 2,1–7%, mentre la necrosi dei lembi cutanei varia circa tra 1,2% e 8,1%. (61)

L'ischemia può avere gravità variabile. Nei casi più lievi si osservano aree limitate di sofferenza cutanea, mentre nelle forme più gravi si può arrivare a necrosi a tutto spessore. Questa evenienza è particolarmente rilevante nella ricostruzione protesica, perché la perdita di cute vitale può determinare deiscenza, esposizione dell'impianto, infezione e fallimento ricostruttivo. (61)

Dal punto di vista terapeutico, la gestione dipende dall'estensione e dalla profondità della necrosi. Le aree di sofferenza superficiale o limitata possono essere trattate inizialmente in modo conservativo, con medicazioni locali, pomate antibiotiche o garze non aderenti, associate a stretto controllo clinico. Se è presente un espansore, la sua deflazione può ridurre la tensione sui lembi e favorire la guarigione. (62)

Quando si sviluppa una necrosi a tutto spessore, soprattutto se è presente esposizione dell'impianto o sospetto di infezione, è indicato il trattamento chirurgico. Questo può includere *debridement* del tessuto necrotico, lavaggio della tasca, revisione della ferita e chiusura senza tensione. Se il difetto è limitato e i tessuti residui sono sufficienti, la ricostruzione può talvolta essere salvata, eventualmente con sostituzione dell'impianto. Nei casi più estesi, in presenza di infezione maggiore o quando non è possibile ottenere una copertura sicura del dispositivo, può essere necessaria la rimozione dell'impianto e una ricostruzione differita. (62)

### **Complicanze infettive e cicatriziali: Infezione e Deiscenza della ferita chirurgica**

Le infezioni e le alterazioni della guarigione sono tra le complicanze più importanti della ricostruzione mammaria protesica, perché possono peggiorare il risultato estetico, ritardare l'inizio delle terapie adiuvanti e, nei casi più gravi, portare alla perdita dell'impianto. In questo gruppo rientrano soprattutto l'infezione del sito chirurgico e la deiscenza della ferita, due eventi spesso collegati tra loro. Entrambi dipendono da più fattori, tra cui la qualità dei lembi cutanei, la loro perfusione, la tensione sui margini di sutura e la presenza del materiale protesico. L'incidenza delle infezioni varia molto tra gli studi, soprattutto per differenze nella definizione di infezione, nella selezione delle pazienti e nei protocolli perioperatori, ma viene generalmente riportata intorno al 5–15%. (63)

La deiscenza della ferita chirurgica è favorita soprattutto da una ridotta vascolarizzazione dei lembi, da un'eccessiva tensione sulla sutura, da una qualità non ottimale dei tessuti e dalla presenza di raccolte sierose o ematiche. Nella ricostruzione protesica questo problema è particolarmente rilevante, perché l'apertura della ferita può portare all'esposizione dell'impianto o della tasca protesica, aumentando il rischio di contaminazione batterica e di fallimento ricostruttivo. Il trattamento dipende dall'estensione della deiscenza e dalla presenza di esposizione protesica: le piccole deiscenze senza segni di infezione possono essere gestite con medicazioni locali e controllo clinico ravvicinato, mentre i difetti più estesi, la necrosi associata o l'esposizione dell'impianto richiedono spesso *debridement* chirurgico, revisione della ferita e, nei casi non recuperabili, rimozione del dispositivo. (62)

L'infezione del sito chirurgico è una delle principali cause di fallimento della ricostruzione protesica. I microrganismi più frequentemente isolati sono *Staphylococcus aureus* e gli stafilococchi coagulasi-negativi. Nei quadri tardivi o cronici possono essere coinvolti anche batteri Gram-negativi, infezioni con colture negative e infezioni legate

alla formazione di biofilm. Il biofilm è importante perché riduce la penetrazione degli antibiotici, favorisce la persistenza dei batteri e rende più difficile il salvataggio dell'impianto. (63)

Il trattamento dell'infezione deve essere rapido e proporzionato alla gravità del quadro clinico. Le forme lievi, limitate a una cellulite peri-incisionale o a una flogosi locale modesta, possono essere trattate con antibiotici per via orale e stretto controllo clinico. Le infezioni moderate o severe richiedono invece antibiotici endovena ad ampio spettro, con copertura verso stafilococchi, compresi i ceppi meticillino resistenti, e batteri Gram-negativi. Se non si osserva un rapido miglioramento, oppure se sono presenti raccolte purulente, esposizione dell'impianto o infezione avanzata, è indicato il trattamento chirurgico con drenaggio, lavaggio della tasca, *debridement* e possibile rimozione dell'impianto. Il salvataggio della ricostruzione può essere tentato in casi selezionati, soprattutto nelle infezioni precoci e localizzate, ma richiede diagnosi precoce, terapia antibiotica tempestiva e valutazione chirurgica caso per caso. (62,63)

### **Complicanze protesiche: Sieroma, Ematoma e Contrattura capsulare**

Le complicanze protesiche comprendono eventi precoci e tardivi che possono compromettere il risultato della ricostruzione e, nei casi più gravi, portare a revisione chirurgica o perdita dell'impianto.

Il sieroma è una raccolta di liquido sieroso all'interno della tasca chirurgica. È favorito dalla presenza di spazi morti, dall'interruzione dei vasi linfatici, dall'estensione della dissezione e dalla risposta infiammatoria locale. Oltre a causare fastidio e tensione mammaria, può ritardare l'inizio delle terapie adiuvanti e, se persistente o contaminato, aumentare il rischio di infezione e perdita della protesi. Il trattamento dipende dall'entità della raccolta: i sieromi piccoli possono essere osservati, mentre quelli sintomatici vengono generalmente trattati con aspirazione, spesso ecoguidata. (62)

L'ematoma è meno frequente e si verifica generalmente nei primi giorni dopo l'intervento. Si manifesta con aumento rapido del volume mammario, ecchimosi, dolore, tensione locale e drenaggio ematico. La raccolta di sangue può aumentare la pressione sui lembi cutanei e ridurre la perfusione, favorendo necrosi ed infezione. La prevenzione si basa soprattutto su un'accurata emostasi intraoperatoria e sulla corretta gestione perioperatoria di eventuali farmaci antiaggreganti o anticoagulanti. Il trattamento è spesso chirurgico: la maggior parte degli ematomi richiede revisione in sala operatoria, evacuazione della raccolta e controllo dell'emostasi; solo piccoli ematomi possono essere gestiti con aspirazione o osservazione clinica. (62)

La contrattura capsulare è una complicanza tardiva caratterizzata da un indurimento patologico della capsula fibrosa che normalmente si forma intorno all'impianto. Può causare progressiva durezza della mammella, dolore, deformità del profilo ricostruttivo e malposizionamento della protesi, con peggioramento del risultato estetico e possibile

necessità di reintervento. La sua origine è multifattoriale: possono contribuire la risposta da corpo estraneo, il biofilm subclinico, l'infiammazione cronica, l'ematoma, l'infezione e soprattutto la radioterapia. Nelle pazienti non irradiate l'incidenza clinicamente significativa è riportata intorno al 3–5% a cinque anni, mentre dopo radioterapia post-mastectomia può aumentare fino al 20–50%. (64)

La gravità della contrattura capsulare viene comunemente valutata con la classificazione di Baker. Il grado I indica una mammella morbida e naturale. Il grado II corrisponde a una lieve consistenza aumentata, con impianto palpabile o lievemente visibile ma senza sintomi rilevanti. Il grado III indica una mammella dura, con impianto facilmente palpabile o visibile e deformità del profilo. Il grado IV rappresenta la forma più severa, con mammella dura, dolente e deformata. (64)

Il trattamento varia in base alla gravità. Nei gradi I e II è spesso sufficiente il controllo clinico, soprattutto se la paziente non presenta dolore o deformità importante. Nei gradi III e IV il trattamento è principalmente chirurgico e può prevedere capsulectomia, sostituzione dell'impianto e, quando indicato, modifica del piano protesico o ricostruzione di una nuova tasca. (64)

### 3 La ricostruzione mammaria

#### 3.1 Ricostruzione mammaria eterologa

##### Evoluzione storica della ricostruzione protesica

La ricostruzione mammaria protesica rappresenta oggi una componente centrale della chirurgia ricostruttiva post mastectomia. Il suo sviluppo è il risultato di un lungo percorso evolutivo, caratterizzato da tentativi iniziali spesso fallimentari, progressivi avanzamenti tecnologici e profondi cambiamenti nel contesto oncologico e culturale. (7)

I primi tentativi di ricostruzione del volume mammario mediante materiali eterologhi risalgono alla fine del XIX secolo e alla prima metà del XX secolo. In questa fase pionieristica vennero utilizzate sostanze iniettabili, come paraffina e silicone liquido, oppure materiali solidi quali vetro, avorio e spugne sintetiche. Tuttavia, tali approcci si dimostrarono rapidamente inadeguati a causa dell'elevata incidenza di complicanze, tra cui reazioni infiammatorie, necrosi, migrazione del materiale e deformità permanenti. Parallelamente, anche le prime soluzioni implantologiche, come le protesi in polivinilalcol, risultarono insoddisfacenti per fenomeni di retrazione fibrosa e perdita di volume. (7)

Un punto di svolta fondamentale si ebbe nei primi anni Sessanta con l'introduzione delle protesi in silicone. Tra il 1962 e il 1963, Cronin e Gerow svilupparono il primo impianto moderno costituito da un involucro in silicone elastomerico riempito con gel di silicone, utilizzato clinicamente a partire dal 1964. Questo dispositivo rappresentò un avanzamento decisivo grazie alla relativa inerzia biologica del materiale e alla sua consistenza simile al tessuto mammario, affermandosi rapidamente come standard nella ricostruzione e nell'aumento del seno. (7,65)

Le prime generazioni di impianti, tuttavia, erano associate a complicanze significative, in particolare la contrattura capsulare, responsabile di dolore, indurimento e deformità del seno. Questo fenomeno, osservato fin dalle fasi iniziali dell'utilizzo clinico, rappresentò uno dei principali fattori che guidarono l'evoluzione dei dispositivi protesici. Negli anni Settanta vennero introdotte modifiche strutturali, tra cui la riduzione dello spessore del guscio e della viscosità del gel, con l'obiettivo di migliorare la biocompatibilità; tuttavia, tali cambiamenti si associarono a una minore durabilità degli impianti. (66)

Parallelamente allo sviluppo dei materiali, si assistette a un'evoluzione delle tecniche chirurgiche. Inizialmente gli impianti venivano posizionati in sede sottocutanea, con risultati spesso insoddisfacenti e un'elevata incidenza di complicanze. Per questo motivo, alla fine degli anni Sessanta venne introdotto il posizionamento retropettorale, che consentiva una significativa riduzione della contrattura capsulare e un miglior controllo del profilo mammario. Questa tecnica si affermò progressivamente come standard di riferimento e rimase tale per diversi decenni. (7)

Nel corso degli anni Settanta e Ottanta, il tentativo di ridurre ulteriormente la contrattura capsulare portò allo sviluppo di impianti con superfici modificate. In particolare, gli impianti rivestiti in poliuretano e successivamente quelli testurizzati furono introdotti con l'obiettivo di interferire con l'organizzazione delle fibre collagene e limitare la contrattura capsulare. Nonostante i risultati inizialmente promettenti, tali dispositivi sollevarono nel tempo interrogativi sulla sicurezza a lungo termine e sulla reale efficacia nel ridurre le complicanze. (7,65)

Un ulteriore progresso significativo fu rappresentato dall'introduzione dell'espansione tissutale alla fine degli anni Settanta, che rese possibile una ricostruzione in due tempi mediante espansore seguito da impianto definitivo. Questa tecnica consentì di migliorare i risultati estetici e di ampliare le indicazioni alla ricostruzione protesica, contribuendo alla sua diffusione. (67)

Negli anni Novanta, la chirurgia protesica fu profondamente influenzata dalle controversie relative alla sicurezza del silicone. In particolare, nel 1992 la Food and Drug Administration (FDA) impose una moratoria sull'uso delle protesi in silicone negli Stati Uniti, a seguito di sospette associazioni con malattie sistemiche. Sebbene studi successivi non abbiano confermato tali correlazioni, questo periodo rappresentò uno stimolo importante per il miglioramento tecnologico degli impianti, portando allo sviluppo di protesi con gel coesivo e gusci a bassa permeabilità. (65,66)

A partire dagli anni Duemila, l'evoluzione della ricostruzione protesica non ha riguardato soltanto i materiali, ma anche una progressiva revisione delle tecniche di posizionamento dell'impianto. Se per lungo tempo la sede retropettorale è stata considerata la scelta più sicura, i suoi limiti, tra cui dolore postoperatorio, deformità dinamiche legate alla contrazione muscolare e risultati talvolta poco naturali, hanno progressivamente portato a una rivalutazione della sede prepettorale.

Questo cambiamento è stato reso possibile principalmente dai miglioramenti nella qualità degli impianti e, soprattutto, dall'introduzione delle matrici dermiche acellulari (ADM). Questi biomateriali hanno consentito di fornire un supporto ai tessuti molli e una copertura protesica più stabile, superando alcune delle criticità che storicamente limitavano l'utilizzo della sede prepettorale. Il ruolo delle matrici dermiche acellulari (ADM) nella ricostruzione mammaria protesica, in particolare nel contesto delle tecniche prepettorali, sarà approfondito nei paragrafi successivi.

### **Materiali e forme delle protesi mammarie**

Alla luce di questa evoluzione, appare fondamentale analizzare in modo più dettagliato le caratteristiche strutturali delle protesi mammarie attualmente disponibili, con particolare riferimento ai materiali costitutivi e alle principali variabili progettuali.

Le protesi mammarie moderne sono costituite da un involucro esterno in elastomero di silicone, che racchiude un materiale di riempimento variabile per composizione e

proprietà fisiche (68,69). L'elastomero di silicone, generalmente costituito da polidimetilsilossano (PDMS), rappresenta un materiale sintetico dotato di elevata inerzia biologica, bassa tossicità e buona resistenza meccanica, caratteristiche che ne hanno favorito l'ampio utilizzo nei dispositivi impiantabili (70,71). Tuttavia, la sua natura idrofobica e la permanenza prolungata nei tessuti possono determinare una risposta da corpo estraneo, con attivazione di meccanismi cellulari e molecolari responsabili della formazione della capsula periprotetica. (70)

Per quanto riguarda il materiale di riempimento, le protesi possono essere classificate in quattro principali categorie: protesi riempite con soluzione salina, protesi con gel di silicone, protesi con gel di silicone altamente coesivo e protesi a doppio lume (69). Le protesi saline, costituite da un involucro in silicone riempito con soluzione fisiologica, presentano il vantaggio di una facile identificazione della rottura e di una maggiore sicurezza in caso di perdita del contenuto, ma sono associate a una minore naturalezza al tatto e a una maggiore incidenza di fenomeni di *rippling* (69,72). Al contrario, le protesi in gel di silicone risultano oggi le più utilizzate, grazie alla loro maggiore somiglianza con il tessuto mammario e a una migliore resa estetica. (69)

Un'evoluzione significativa in questo ambito è rappresentata dall'introduzione dei gel altamente coesivi, ottenuti mediante un aumento del numero di legami crociati tra le molecole di silicone. Questa configurazione consente al gel di mantenere la propria forma anche in caso di rottura dell'involucro, riducendo il rischio di diffusione del materiale e migliorando la stabilità volumetrica dell'impianto (72). Inoltre, l'elevata coesività contribuisce a ridurre fenomeni quali il *rippling* e la deformazione del polo superiore, migliorando ulteriormente il risultato estetico (72). Nonostante tali progressi, è stato dimostrato come, nel tempo, le proprietà meccaniche dell'involucro protesico possano ridursi a causa dell'accumulo di microdanni, con un aumento del rischio di rottura a lungo termine. (73)

Un ulteriore elemento determinante nella progettazione delle protesi è rappresentato dalle caratteristiche della superficie esterna. Le protesi possono presentare superfici lisce, testurizzate o rivestite con materiali specifici, come il poliuretano (74). Le modificazioni della superficie influenzano in modo diretto l'interazione tra impianto e tessuti circostanti, modulando fenomeni quali l'assorbimento proteico, l'adesione cellulare e la risposta infiammatoria (70). In particolare, la rugosità superficiale è stata associata a una diversa organizzazione della capsula periprotetica e a una modulazione della risposta da corpo estraneo (70). Storicamente, le superfici testurizzate sono state introdotte con l'obiettivo di ridurre l'incidenza della contrattura capsulare attraverso l'interferenza con l'organizzazione delle fibre collagene; tuttavia, studi più recenti hanno evidenziato risultati contrastanti e hanno sollevato problematiche di sicurezza, contribuendo a una progressiva rivalutazione dell'utilizzo delle diverse tipologie di superficie (75). Le protesi rivestite in poliuretano, invece, hanno mostrato una riduzione significativa del rischio di contrattura capsulare e una maggiore stabilità dell'impianto,

sebbene il loro impiego rimanga oggetto di valutazione in relazione ad aspetti di sicurezza a lungo termine. (8)

Dal punto di vista morfologico, le protesi mammarie possono essere suddivise in protesi rotonde e protesi anatomiche. Le protesi rotonde, utilizzate esclusivamente in ambito estetico, garantiscono una maggiore proiezione del polo superiore e una distribuzione più uniforme del volume, mentre le protesi anatomiche, progettate per riprodurre la forma naturale della mammella, trovano impiego sia in ambito estetico sia ricostruttivo, consentendo risultati estetici più realistici, soprattutto nei casi di ricostruzione. (69)

Infine, le protesi si differenziano ulteriormente per parametri dimensionali quali volume, base e proiezione, che permettono una personalizzazione dell'impianto in funzione delle caratteristiche individuali della paziente e del contesto chirurgico. La disponibilità di un'ampia gamma di varianti consente al chirurgo di modulare in modo preciso il risultato estetico e di adattare la ricostruzione alle specifiche esigenze cliniche. (72)

### **Ricostruzione retropettorale vs prepettorale**

La scelta del piano di posizionamento dell'impianto rappresenta uno degli elementi tecnici più rilevanti nella ricostruzione mammaria protesica, poiché influenza in maniera diretta sia il profilo di complicanze sia il risultato estetico e funzionale. Storicamente, la ricostruzione è stata eseguita prevalentemente in sede retropettorale, con posizionamento dell'impianto al di sotto del muscolo grande pettorale. Questo approccio si è affermato per la capacità di garantire una maggiore copertura tissutale, riducendo la visibilità e la palpabilità dell'impianto, nonché il rischio di *rippling* e, secondo l'esperienza storica, l'incidenza di contrattura capsulare. (76)

Nonostante questi vantaggi, la ricostruzione retropettorale presenta limiti ben riconosciuti. La mobilitazione del muscolo grande pettorale può determinare dolore postoperatorio, spasmi muscolari e alterazioni della funzione della parete toracica. Inoltre, la presenza dell'impianto al di sotto di un muscolo attivo comporta il rischio di *animation deformity*, ovvero la deformazione della mammella ricostruita durante la contrazione muscolare. Questo fenomeno è frequente e può risultare sia esteticamente evidente sia fastidioso per la paziente, influenzando negativamente la qualità di vita. (9,77)

Proprio questi limiti hanno portato, negli ultimi anni, a una progressiva rivalutazione della ricostruzione prepettorale. In questo approccio, l'impianto viene posizionato anteriormente al muscolo grande pettorale, nello spazio tra la parete toracica e il lembo cutaneo residuo della mastectomia. In realtà, questa tecnica non è nuova: le prime ricostruzioni protesiche venivano eseguite proprio in sede sottocutanea, ma erano gravate da un'elevata incidenza di complicanze, tra cui infezione, esposizione protesica e risultati estetici insoddisfacenti. (11)

Il ritorno alla sede prepettorale è stato reso possibile da una serie di innovazioni. Tra queste, un ruolo centrale è svolto dall'introduzione delle matrici dermiche acellulari (ADM), che hanno permesso di superare uno dei principali limiti storici di questa tecnica, ovvero la mancanza di un'adeguata copertura e supporto dell'impianto. In questa fase, le ADM hanno fornito un supporto aggiuntivo alla tasca protesica, contribuendo alla stabilizzazione dell'impianto e alla gestione dei tessuti molli, aspetti particolarmente rilevanti nelle ricostruzioni prepettorali. Accanto alle ADM, hanno contribuito a questa evoluzione anche il miglioramento delle protesi, una maggiore attenzione alla qualità dei lembi di mastectomia e l'affinamento delle tecniche chirurgiche. (78)

Dal punto di vista clinico, la ricostruzione prepettorale presenta vantaggi evidenti. L'assenza di dissezione muscolare consente di ridurre il dolore postoperatorio, preservare la funzione del muscolo grande pettorale ed evitare l'*animation deformity*. Inoltre, il posizionamento dell'impianto in una sede più anatomica può contribuire a un risultato estetico più naturale, soprattutto nei movimenti dinamici della parete toracica. (10)

I dati disponibili in letteratura suggeriscono che la ricostruzione prepettorale rappresenti una tecnica sicura. In una meta-analisi su oltre 3000 pazienti, il posizionamento prepettorale è risultato associato a una riduzione dell'*animation deformity* e del fallimento protesico senza differenze significative nelle complicanze complessive rispetto alla ricostruzione retropettorale. Un'ulteriore meta-analisi ha evidenziato un maggiore dolore postoperatorio nelle pazienti sottoposte a ricostruzione retropettorale, mentre i principali esiti chirurgici risultano globalmente sovrapponibili tra i due approcci. (11,12)

Sebbene la diffusione moderna della ricostruzione prepettorale sia stata fortemente favorita dall'introduzione delle matrici dermiche acellulari, il loro ruolo deve essere interpretato in modo critico. Il miglioramento della selezione delle pazienti, della qualità dei lembi di mastectomia, dei dispositivi protesici e della tecnica chirurgica ha infatti contribuito in modo sostanziale alla sicurezza di questo approccio. Rimane quindi da chiarire se le ADM rappresentino un supporto necessario in tutti i casi o se, in pazienti selezionate, la ricostruzione prepettorale possa ottenere risultati sovrapponibili anche senza il loro impiego.

### **Reti e matrici dermiche acellulari (ADM)**

Le matrici dermiche acellulari (ADM) rientrano nella più ampia categoria dei biomateriali utilizzati come supporto nella ricostruzione protesica. In questo ambito è possibile distinguere due principali tipologie di materiali: le reti sintetiche e le matrici dermiche acellulari propriamente dette.

Le reti sintetiche sono costituite da materiali polimerici e svolgono principalmente una funzione di supporto meccanico, contribuendo alla stabilizzazione dell'impianto senza interagire in maniera significativa con i processi biologici del tessuto ospite. Al contrario, le matrici dermiche acellulari rappresentano biomateriali di origine biologica, ottenuti da tessuti dermici umani o animali (porcino o bovino) sottoposti a processi di decellularizzazione, che rimuovono le componenti cellulari preservando la struttura della matrice extracellulare. (13,79)

Questa differenza si traduce in un comportamento biologico profondamente diverso. Le ADM agiscono infatti come *scaffold* tridimensionali in grado di interagire con i tessuti circostanti, favorendo l'infiltrazione cellulare, la rivascolarizzazione e l'integrazione con l'ospite (80,81). Per questo motivo, a differenza delle reti sintetiche, le ADM non svolgono solo una funzione meccanica, ma partecipano anche ai processi di integrazione tissutale dell'impianto.

Negli ultimi due decenni, l'introduzione e la progressiva diffusione delle ADM hanno determinato un cambiamento significativo nella chirurgia ricostruttiva mammaria. In particolare, la loro capacità di fornire un supporto aggiuntivo ai tessuti molli e di migliorare la stabilità dell'impianto ha contribuito in maniera sostanziale alla diffusione delle tecniche di ricostruzione in sede prepettorale, rendendo possibile un approccio che in passato era stato in larga parte abbandonato per l'elevata incidenza di complicanze. (14)

Tuttavia, nonostante l'ampio impiego clinico e il razionale biologico favorevole, il reale beneficio delle ADM in termini di riduzione delle complicanze e miglioramento degli *outcome* rimane oggetto di discussione. Alcuni studi suggeriscono un possibile vantaggio in termini di supporto protesico e risultato estetico, mentre altri non evidenziano differenze significative rispetto ad alternative più semplici, come le reti sintetiche o l'assenza di materiali di supporto. (15,82)

### **Struttura e caratteristiche delle ADM**

Oltre alle caratteristiche biologiche, un aspetto fondamentale riguarda la configurazione strutturale di questi dispositivi. Nella pratica clinica, è possibile distinguere due principali modalità di utilizzo: da un lato le matrici in forma di foglio (*sheet*), dall'altro le matrici preformate.

Le ADM in forma di foglio rappresentano la configurazione tradizionale. Si tratta di membrane piane che vengono ritagliate e modellate intraoperatoriamente, consentendo una copertura parziale dell'impianto, generalmente limitata alla superficie anteriore o al polo inferiore. Questa modalità richiede un adattamento manuale da parte del chirurgo e può essere impiegata per creare una tasca prepettorale in modo non standardizzato. (83)

Accanto a questa configurazione, si sono sviluppate matrici preformate, progettate per facilitare il posizionamento dell'impianto e migliorare la riproducibilità della tecnica

chirurgica. In questi casi, la matrice viene utilizzata per avvolgere completamente la protesi, creando una tasca prepettorale completa e stabile. L'utilizzo di ADM preformate consente di ridurre la necessità di modellamento intraoperatorio e di ottenere una copertura più uniforme dell'impianto. (84)

Un'evoluzione ulteriore è rappresentata dallo sviluppo di matrici tridimensionali, caratterizzate da una conformazione pre-curvata che riproduce la forma della protesi mammaria. Questi dispositivi sono progettati con una struttura tridimensionale, con superfici differenziate in grado di adattarsi alle diverse porzioni dell'impianto, permettendo un avvolgimento più rapido e preciso e riducendo i tempi di manipolazione intraoperatoria. (85)

Un ulteriore parametro strutturale rilevante è rappresentato dallo spessore della matrice. Studi recenti hanno evidenziato come questa variabile possa influenzare gli *outcome* clinici: in particolare, l'utilizzo di ADM di spessore maggiore è stato associato a un aumento dell'incidenza di complicanze, mentre matrici di spessore intermedio sembrano correlarsi a risultati più favorevoli in termini di infezione, deiscenza e reintervento. (86)

Nonostante la crescente sofisticazione delle diverse configurazioni strutturali, dalle membrane piane alle matrici tridimensionali preformate, le evidenze attuali non dimostrano una chiara superiorità di una specifica tipologia rispetto alle altre. Le principali revisioni sistematiche riportano infatti profili di complicanze sostanzialmente sovrapponibili tra le diverse matrici disponibili, suggerendo come i risultati clinici dipendano maggiormente da fattori legati alla selezione della paziente e alla tecnica chirurgica piuttosto che dalla specifica configurazione del dispositivo. (87)

### **Utilizzo delle ADM in altre chirurgie**

Al di fuori della chirurgia senologica, le ADM trovano applicazione in numerosi altri ambiti. Nella chirurgia della parete addominale vengono impiegate nel trattamento delle ernie complesse, soprattutto in contesti contaminati o ad alto rischio infettivo, dove possono rappresentare un'alternativa ai materiali sintetici (88). In chirurgia plastica ricostruttiva, vengono utilizzate per la copertura di difetti tissutali e nel trattamento di esiti cicatriziali complessi, mentre nel trattamento delle ustioni possono fungere da supporto per la rigenerazione dermica (88). Inoltre, trovano impiego in chirurgia maxillo-facciale per la ricostruzione dei tessuti molli. (88)

### **Considerazioni cliniche ed economiche sull'utilizzo delle ADM**

L'impiego delle matrici dermiche acellulari nella ricostruzione mammaria protesica si associa a un incremento significativo dei costi diretti della procedura. Le ADM rappresentano infatti dispositivi ad alto costo, con un prezzo unitario che può variare mediamente tra i 2.000 e i 3.500 dollari per paziente, risultando in molti casi superiore al costo dell'impianto protesico stesso. (16,89)

Il progressivo aumento dell'utilizzo delle ADM ha determinato un incremento della spesa sanitaria complessiva, anche in assenza di evidenze univoche circa un reale beneficio clinico in termini di riduzione delle complicanze (14). Questo aspetto è particolarmente rilevante nella ricostruzione prepettorale, dove le ADM sono state spesso utilizzate come supporto quasi routinario, pur in assenza di un consenso definitivo sul loro reale valore aggiunto.

Dal punto di vista teorico, l'impiego delle ADM è stato giustificato dalla possibilità di migliorare la copertura protesica, ottimizzare il risultato estetico e ridurre alcune complicanze, in particolare la contrattura capsulare. Tuttavia, il razionale biologico favorevole non sempre si traduce in un vantaggio clinico dimostrabile, poiché i dati disponibili in letteratura risultano eterogenei. Diverse meta-analisi non hanno evidenziato differenze statisticamente significative nelle complicanze maggiori tra ricostruzione con e senza ADM, con tassi sovrapponibili di infezione, ematoma e fallimento protesico. (15,82)

Inoltre, l'utilizzo delle ADM non è privo di potenziali criticità. Nelle fasi iniziali dopo l'impianto, prima della completa integrazione tissutale e della rivascolarizzazione, la matrice si comporta temporaneamente come un materiale biologico non vitale. Di conseguenza, in presenza di necrosi cutanea a tutto spessore sovrastante una ADM, la complicanza può assumere un significato clinico più rilevante, configurandosi come una condizione assimilabile all'esposizione del dispositivo protesico. Tale situazione si associa a un maggiore rischio di infezione, deiscenza, necessità di revisione chirurgica e possibile perdita dell'impianto. (61)

Tra le complicanze più discusse, il sieroma è stato riportato in alcuni studi come più elevata nei pazienti con ADM, con percentuali che possono raggiungere valori superiori rispetto alle tecniche senza supporto biologico. (82)

Anche per quanto riguarda le complicanze infettive, i dati disponibili risultano eterogenei. Alcune meta-analisi hanno riportato un aumento significativo del rischio infettivo nelle ricostruzioni con ADM rispetto a quelle senza matrice, con odds ratio superiori a 3 in alcuni contesti di ricostruzione diretta (90). Studi più recenti, tuttavia, non hanno evidenziato differenze statisticamente significative nei tassi di infezione, suggerendo come il rischio sia probabilmente condizionato da molteplici variabili, tra cui selezione delle pazienti, qualità e perfusione dei lembi cutanei, tipo di ricostruzione e tecnica chirurgica adottata. (91)

Per quanto riguarda la contrattura capsulare, storicamente considerata uno degli ambiti di maggiore potenziale beneficio delle ADM, le evidenze disponibili restano non uniformi e non dimostrano in modo costante una riduzione clinicamente rilevante nel lungo termine. (90,91)

Alla luce di questi dati, il rapporto costo-beneficio dell'utilizzo delle ADM rimane incerto. Sebbene alcuni modelli teorici di costo-efficacia abbiano suggerito un possibile vantaggio economico, tali analisi si basano su ipotesi che non sempre trovano conferma nella pratica clinica reale (92). Studi più recenti evidenziano come l'aumento dei costi diretti, stimato in diverse migliaia di dollari per intervento, non sia sistematicamente compensato da una riduzione delle complicanze o da un miglioramento significativo degli *outcome* clinici. (89)

Considerando l'elevato costo unitario delle ADM, la loro crescente diffusione e l'assenza di un beneficio clinico chiaramente dimostrato in tutti i contesti, il loro utilizzo routinario solleva importanti questioni di sostenibilità e appropriatezza. Per questo motivo, appare necessario valutare in modo critico il reale impatto delle ADM sugli *outcome* clinici e sulla sostenibilità economica, soprattutto nei contesti in cui la ricostruzione prepettorale senza matrice potrebbe rappresentare un'alternativa tecnicamente percorribile. Questo rappresenta uno dei principali razionali del presente studio.

### **3.2 Ricostruzione mammaria autologa**

La ricostruzione mammaria autologa si basa sull'utilizzo di tessuti propri della paziente e rappresenta una valida alternativa alla ricostruzione protesica, in particolare nei casi in cui si desidera ottenere un risultato più naturale e stabile nel tempo. A differenza delle protesi, infatti, i tessuti autologhi si integrano con l'organismo, seguendone le variazioni ponderali e garantendo una migliore qualità estetica e tattile nel lungo periodo. (93)

Tra le principali tecniche di ricostruzione autologa rientrano l'utilizzo di lembi miocutanei, il *lipofilling* e, più recentemente, strategie basate su espansione tissutale combinata con trasferimento adiposo. I lembi miocutanei, storicamente rappresentati dal lembo di muscolo gran dorsale e dal lembo TRAM (*Transverse Rectus Abdominis Myocutaneous*), consentono il trasferimento di tessuto ben vascolarizzato e risultano particolarmente indicati in contesti complessi, come nei fallimenti di precedenti ricostruzioni o in presenza di tessuti irradiati. Tuttavia, tali tecniche sono gravate da maggiore invasività chirurgica e da una possibile morbidità del sito donatore, fattori che negli ultimi anni ne hanno progressivamente ridotto l'utilizzo a favore di approcci meno demolitivi. (93)

Il *lipofilling* rappresenta oggi una delle metodiche più diffuse nell'ambito della ricostruzione autologa. Esso consiste nel prelievo di tessuto adiposo da siti donatori, nella sua processazione e successivo reinserimento nel sito di ricostruzione. Questa tecnica si caratterizza per la relativa semplicità esecutiva, la bassa immunogenicità e l'elevato gradimento da parte delle pazienti, oltre a consentire risultati estetici particolarmente naturali (94). Il *lipofilling* può essere impiegato sia come tecnica

esclusiva in pazienti selezionate, sia come complemento ad altre metodiche ricostruttive, contribuendo a migliorare il profilo mammario e la qualità dei tessuti, soprattutto in contesti di pregressa radioterapia. Rimane tuttavia una certa variabilità nella sopravvivenza dell'innesto adiposo, che può richiedere procedure ripetute per ottenere un risultato stabile nel tempo.

Accanto a queste tecniche, si è recentemente sviluppato il concetto di espansione inversa (*reverse expansion*), che rappresenta un'evoluzione delle strategie di ricostruzione autologa basate sul *lipofilling*. Tale approccio prevede l'inserimento di un espansore tissutale al momento della mastectomia, seguito da una fase di espansione e successiva progressiva deflazione contestuale alle sedute di innesto adiposo. In questo modo, la riduzione graduale del volume dell'espansore consente la creazione di uno spazio favorevole all'attecchimento del tessuto adiposo, riducendo la pressione locale e migliorando la rivascularizzazione del *graft* (95). Questa tecnica permette, attraverso sedute multiple, di ottenere una ricostruzione completa con soli tessuti autologhi, rappresentando una valida alternativa alle ricostruzioni protesiche o microchirurgiche in pazienti selezionate.

### **3.3 Ricostruzione mammaria ibrida**

La ricostruzione mammaria ibrida rappresenta un approccio ricostruttivo che integra la chirurgia protesica con tecniche di ricostruzione autologa, principalmente mediante *lipofilling*. Questo tipo di strategia nasce dall'esigenza di superare i limiti delle singole metodiche: la ricostruzione protesica, pur essendo meno invasiva e più semplice dal punto di vista tecnico, è fortemente dipendente dalla qualità dei tessuti di copertura, mentre la ricostruzione autologa, pur garantendo risultati più naturali, è limitata dalla disponibilità di tessuto donatore e dalla maggiore complessità chirurgica. (96)

L'associazione delle due tecniche consente di combinare i rispettivi vantaggi, migliorando sia il controllo del volume e della proiezione mammaria sia la qualità dei tessuti molli. In questo contesto, il *lipofilling* riveste un ruolo centrale, permettendo di aumentare lo spessore dei lembi cutanei, migliorare la copertura protesica e correggere eventuali irregolarità del profilo mammario. Inoltre, l'innesto di tessuto adiposo autologo è stato associato a un miglioramento della qualità tissutale, con effetti favorevoli sulla vascolarizzazione e sulla fibrosi, in particolare nei tessuti sottoposti a radioterapia. (97)

Dal punto di vista clinico, i dati disponibili in letteratura suggeriscono che la ricostruzione ibrida consenta di ottenere un miglioramento degli *outcome* estetici e della soddisfazione delle pazienti rispetto alla ricostruzione protesica isolata, senza un aumento significativo delle complicanze nel breve termine (98). Alcune evidenze indicano inoltre un possibile beneficio nella riduzione delle complicanze tardive,

sebbene i risultati rimangano eterogenei e dipendenti dalla selezione delle pazienti e dalle modalità tecniche di esecuzione. (97)

Nel complesso, la ricostruzione ibrida si configura come una strategia versatile, particolarmente utile nei casi caratterizzati da tessuti sottili, esiti di radioterapia o necessità di ottimizzazione del risultato estetico, rappresentando un'ulteriore evoluzione delle tecniche ricostruttive in ambito senologico.

## 4 Studio clinico sperimentale

### 4.1 Obiettivo dello studio

Il presente studio si pone l'obiettivo di condurre un'analisi comparativa, attraverso un disegno sperimentale di non-inferiorità, degli *outcome* clinici e della soddisfazione estetica riportati dalle pazienti sottoposte a mastectomia conservativa con ricostruzione mammaria immediata in sede prepettorale, confrontando i casi in cui è stata utilizzata una matrice dermica acellulare con quelli in cui la ricostruzione è stata eseguita senza ADM.

Nonostante il razionale tecnico e biologico favorevole, il reale beneficio clinico dell'utilizzo routinario delle ADM rimane tuttavia oggetto di discussione. Non è ancora pienamente chiarito se il loro impiego determini un vantaggio clinicamente rilevante e statisticamente dimostrabile in termini di riduzione delle complicanze postoperatorie, miglioramento della stabilità dell'impianto e maggiore soddisfazione della paziente. Tale aspetto assume particolare importanza se considerato alla luce del costo elevato di questi dispositivi, che può incidere in maniera significativa sulla sostenibilità economica della ricostruzione mammaria protesica.

L'ipotesi alla base dello studio è che la ricostruzione prepettorale senza ADM possa rappresentare una strategia sicura e clinicamente accettabile, con risultati complessivamente comparabili rispetto alla ricostruzione supportata da matrice.

L'obiettivo principale dello studio è pertanto valutare l'incidenza delle complicanze postoperatorie complessive nei due gruppi di pazienti, considerando come *endpoint* primario la comparsa di almeno una complicanza tra quelle osservate nel decorso postoperatorio. Tale valutazione consente di confrontare il profilo di sicurezza globale della ricostruzione prepettorale con ADM rispetto alla ricostruzione prepettorale senza ADM, verificando se l'utilizzo della matrice si associ effettivamente a una riduzione del rischio complessivo di complicanze.

Oltre all'analisi dell'*endpoint* composito, lo studio si propone di caratterizzare in maniera più dettagliata le singole complicanze chirurgiche. Particolare attenzione viene rivolta alle complicanze vascolari, quali ischemia e necrosi del NAC e dei lembi cutanei di mastectomia al fine di determinare se la presenza dell'ADM eserciti un reale effetto protettivo sui tessuti rispetto alla ricostruzione eseguita senza matrice.

Parallelamente, vengono analizzate le complicanze infettive e cicatriziali, in particolare l'infezione del sito chirurgico e la deiscenza della ferita, eventi che assumono un ruolo centrale nella chirurgia ricostruttiva protesica poiché possono determinare ritardi nella guarigione, necessità di terapie antibiotiche, reinterventi chirurgici o, nei casi più severi, compromissione della ricostruzione e ritardi nell'inizio della chemioterapia adiuvante. L'analisi di questi eventi consente di valutare se l'introduzione della matrice dermica

acellulare modifichi il rischio infettivo o cicatriziale rispetto alla ricostruzione eseguita senza ADM.

Un ulteriore ambito di indagine riguarda le complicanze protesiche, comprendenti sieroma, ematoma, revisione chirurgica e contrattura capsulare. Il sieroma e l'ematoma rappresentano eventi precoci potenzialmente in grado di aumentare il rischio di infezione, tensione sui lembi e necessità di trattamento invasivo. La revisione chirurgica costituisce invece un indicatore clinicamente rilevante di severità dell'evento complicativo e di impatto sul decorso postoperatorio. La contrattura capsulare, valutata secondo la classificazione di Baker, rappresenta infine uno degli *outcome* tardivi più significativi nella ricostruzione protesica, poiché può influenzare la consistenza della mammella ricostruita, il risultato estetico, il comfort della paziente e la necessità di ulteriori procedure correttive.

Accanto alla valutazione strettamente clinico-chirurgica, lo studio si propone di analizzare gli *outcome* riportati dalle pazienti mediante il questionario BREAST-Q, includendo la percezione soggettiva del risultato estetico, il benessere psicosociale, il benessere fisico e il benessere sessuale. In questo modo, il confronto tra ricostruzione con e senza ADM viene esteso a una dimensione più ampia dell'esito ricostruttivo, centrata non soltanto sul successo chirurgico, ma anche sull'esperienza complessiva della paziente.

In sintesi, il presente studio intende definire il reale ruolo dell'ADM nella ricostruzione mammaria immediata prepettorale, valutando se il suo impiego determini un vantaggio clinico e *patient-reported* tale da giustificare l'utilizzo sistematico.

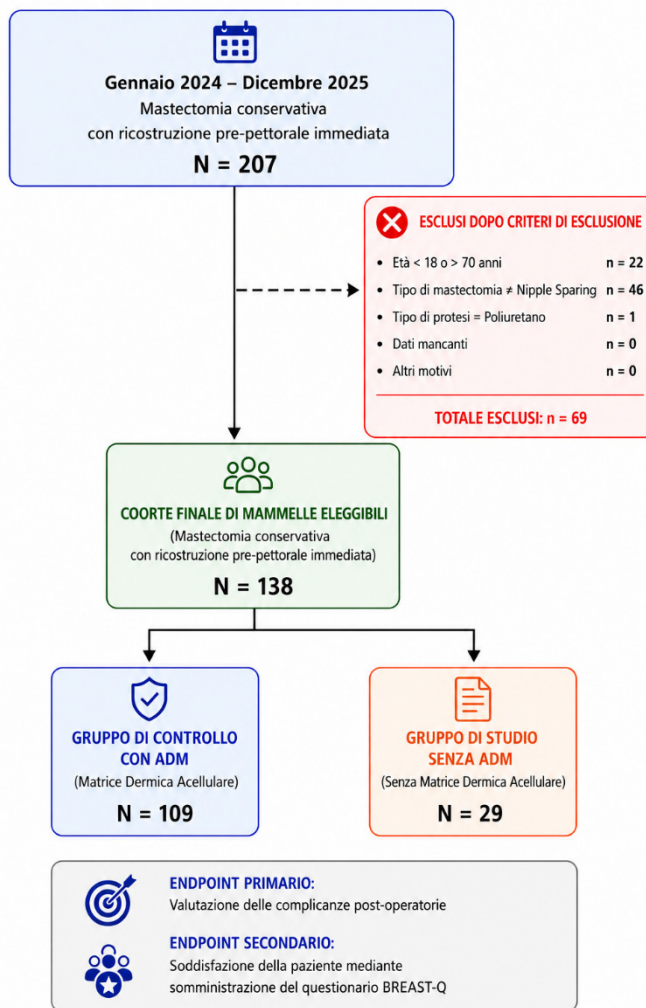
## **4.2 Materiali e metodi**

### **Disegno dello studio e popolazione**

Sotto il profilo metodologico, il presente studio si configura come uno studio clinico osservazionale retrospettivo, monocentrico, condotto presso la SOD di Chirurgia Senologica dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria delle Marche. L'indagine è stata condotta mediante revisione sistematica dei dati clinici relativi alle procedure di mastectomia conservativa con ricostruzione mammaria immediata in sede prepettorale eseguite nel periodo compreso tra gennaio 2024 e dicembre 2025.

Lo studio è stato impostato con l'obiettivo di confrontare due differenti strategie ricostruttive nell'ambito della ricostruzione mammaria immediata prepettorale: la ricostruzione con utilizzo di matrice dermica acellulare e la ricostruzione eseguita senza impiego di matrice. La scelta di utilizzare o meno l'ADM non è stata determinata dal protocollo di studio, ma è dipesa dalla normale pratica clinica e dalla valutazione del

chirurgo, sulla base delle caratteristiche anatomiche, oncologiche e ricostruttive della singola mammella.



La popolazione inizialmente considerata comprendeva 207 mammelle sottoposte a mastectomia conservativa con ricostruzione mammaria immediata prepettorale. Successivamente, sono stati applicati i criteri di eleggibilit  previsti dallo studio. In particolare, sono state escluse le mammelle relative a pazienti di et  inferiore a 18 anni o superiore a 70 anni, le procedure in cui era stata eseguita una tipologia di mastectomia diversa dalla *Nipple-Sparing Mastectomy* e i casi nei quali era stato utilizzato un impianto protesico in poliuretano. Non si sono registrate esclusioni dovute a dati mancanti n  ulteriori esclusioni per motivi diversi da quelli definiti a priori.

In seguito all'applicazione di tali criteri di esclusione, 69 mammelle sono state rimosse dall'analisi, ottenendo una coorte finale di 138 mammelle eleggibili, tutte sottoposte a *Nipple-Sparing Mastectomy* con ricostruzione mammaria immediata prepettorale.

La coorte finale   stata quindi suddivisa in due gruppi:

- il gruppo ADM (controlli), comprendente 109 mammelle ricostruite con utilizzo di matrice dermica acellulare;
- il gruppo no-ADM (casi), comprendente 29 mammelle ricostruite senza utilizzo di matrice dermica acellulare.

L'unit  di analisi   stata pertanto rappresentata dalla singola mammella ricostruita. Nei casi di chirurgia bilaterale, ciascun lato   stato considerato come entit  distinta, poich  le complicanze chirurgiche e ricostruttive possono manifestarsi in maniera indipendente nelle due mammelle, in relazione alla qualit  dei lembi cutanei, al tipo di incisione, al volume protesico e al decorso postoperatorio locale.

## **Tecnica chirurgica e materiali**

Le procedure chirurgiche incluse nello studio sono state eseguite secondo i principi della ricostruzione mammaria immediata in sede prepettorale. La fase demolitiva ha previsto l'esecuzione di *Nipple-Sparing Mastectomy*, con asportazione del parenchima ghiandolare e preservazione dell'involucro cutaneo e del complesso areola-capezzolo nei casi oncologicamente idonei. La scelta dell'accesso chirurgico è stata definita sulla base delle caratteristiche anatomiche della mammella, della sede della lesione, della necessità di garantire adeguata esposizione chirurgica e della valutazione del chirurgo.

Al termine della fase demolitiva, è stata posta particolare attenzione alla valutazione dei lembi cutanei di mastectomia e del complesso areola-capezzolo. La vitalità dei tessuti è stata stimata intraoperatoriamente sulla base dell'aspetto macroscopico dei lembi, del loro spessore, del trofismo cutaneo e della perfusione residua.

La fase ricostruttiva ha previsto il posizionamento immediato di un impianto protesico definitivo al di sopra del muscolo grande pettorale. In questo modo, la protesi è stata collocata in una sede anatomica corrispondente allo spazio precedentemente occupato dalla ghiandola mammaria, preservando l'integrità funzionale della parete toracica. La fase ricostruttiva è stata comunque adattata alle caratteristiche anatomiche della mammella e alla qualità dei lembi cutanei valutata intraoperatoriamente.

Nei casi appartenenti al gruppo ADM, la ricostruzione è stata eseguita con l'ausilio della matrice dermica acellulare Biorepair Exashape. Si tratta di una matrice biologica derivata da pericardio bovino, costituita prevalentemente da collagene, utilizzata con funzione di supporto e stabilizzazione dell'impianto. La matrice contribuisce alla definizione della tasca protesica e alla copertura dei tessuti molli. La tecnica ha previsto l'avvolgimento della matrice intorno all'impianto, successivamente posizionata in sede prepettorale e in alcuni casi fissata alla fascia del muscolo grande pettorale, al fine di garantire maggiore stabilità al complesso protesi-matrice.

Nei casi appartenenti al gruppo no-ADM, la ricostruzione è stata invece eseguita senza utilizzo di matrice dermica acellulare, mediante posizionamento diretto dell'impianto protesico nello spazio prepettorale. In questi casi, l'omissione della matrice è stata ritenuta tecnicamente possibile sulla base della valutazione intraoperatoria dei lembi cutanei, considerati adeguati per spessore, trofismo e copertura dei tessuti molli.

Per quanto riguarda il comparto protesico, sono stati utilizzati impianti di volume variabile, scelti in relazione alle caratteristiche anatomiche della paziente, al volume mammario da ricostruire e all'assetto estetico desiderato. Gli impianti utilizzati appartenevano principalmente alle linee commerciali POLYTECH Health & Aesthetics GmbH, GC Aesthetics® e Mentor Worldwide LLC.

Al termine della procedura, il corretto posizionamento dell'impianto è stato verificato intraoperatoriamente, procedendo quindi al posizionamento dei drenaggi in aspirazione e alla chiusura per piani della ferita chirurgica.

Infine, è stata confezionata una medicazione modellante e compressiva, finalizzata a stabilizzare la mammella ricostruita, favorire l'adesione dei lembi cutanei al piano sottostante e ridurre il rischio di raccolte fluide periprotetiche. L'entità della compressione è stata modulata in base alla qualità dei tessuti e alla vitalità dei lembi, evitando tensioni eccessive nei casi in cui la cute apparisse particolarmente sottile o fragile.

### **Raccolta dei dati ed Endpoint clinici**

Il reperimento delle informazioni necessarie allo studio è stato condotto mediante revisione sistematica della documentazione clinica afferente alla SOD di Chirurgia Senologica dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria delle Marche. Per ciascuna mammella inclusa nell'analisi è stata predisposta una scheda di raccolta dati dedicata, finalizzata alla creazione di un database organico comprendente variabili demografiche, anamnestiche, oncologiche, chirurgiche, ricostruttive e di follow-up.

Il database comprendeva inizialmente dati generali e fattori di rischio relativi alla paziente, tra cui età al momento dell'intervento, indice di massa corporea, stato menopausale, abitudine tabagica, familiarità per carcinoma mammario ed eventuale mutazione genetica nota. Sono state inoltre registrate le principali comorbidità potenzialmente rilevanti per il rischio chirurgico e ricostruttivo, tra cui allergie, diabete mellito, ipertensione arteriosa, cardiopatia ischemica, vasculopatia periferica, malattie autoimmuni, terapia corticosteroidica cronica e precedenti interventi chirurgici sulla mammella omolaterale.

Sono state raccolte anche variabili oncologiche, tra cui tipo istologico, grado nucleare, dimensioni tumorali e stato linfonodale, quando disponibili. In ambito chirurgico e ricostruttivo sono stati registrati il tipo di mastectomia, il tipo di incisione, il tipo e il volume dell'impianto protesico, l'utilizzo o meno di matrice dermica acellulare, l'eventuale presenza di punti di ancoraggio, l'impiego della soluzione di Adams, il tipo di chirurgia ascellare associata, il posizionamento dei drenaggi e la durata del drenaggio. Sono stati inoltre raccolti dati relativi ai trattamenti oncologici perioperatori, comprendenti chemioterapia neoadiuvante, chemioterapia adiuvante, radioterapia mammaria pregressa e radioterapia adiuvante.

Tra le variabili ricostruttive è stato registrato, quando disponibile, lo spessore preoperatorio dei lembi cutanei, valutato sulla risonanza magnetica mammaria preoperatoria. Tale misurazione è stata possibile solo nelle pazienti per le quali era disponibile una RM preoperatoria adeguata, motivo per cui questa variabile è risultata presente in una sottopopolazione limitata della coorte complessiva.

La misurazione è stata eseguita utilizzando come riferimento metodologico il lavoro di Frey et al. (56), che propone una valutazione dello spessore del lembo mediante misurazioni multiple su immagini sagittali e assiali. Nel presente studio, per ciascuna mammella, lo spessore è stato misurato in 12 punti complessivi. Sul piano assiale sono state effettuate sei misurazioni: tre sul versante esterno e tre sul versante interno, rispettivamente in sede anteriore, media e posteriore. Sul piano sagittale sono state eseguite altre sei misurazioni: tre sul versante superiore e tre sul versante inferiore, anche in questo caso in sede anteriore, media e posteriore.

Per ogni mammella, i valori ottenuti sono stati registrati separatamente per lato destro e sinistro e successivamente utilizzati per calcolare uno spessore medio preoperatorio del lembo. Tale parametro è stato poi impiegato nella sottoanalisi esplorativa finalizzata a valutare il rapporto tra spessore dei lembi cutanei, utilizzo dell'ADM e sviluppo di complicanze postoperatorie.

Sebbene il database comprendesse un ampio numero di variabili, l'analisi statistica principale è stata condotta selezionando le variabili ritenute maggiormente rilevanti per gli endpoint dello studio e caratterizzate da sufficiente completezza dei dati. Tale scelta ha consentito di ridurre il rischio di analisi poco robuste o condizionate dall'elevata presenza di dati mancanti in alcune sezioni del database, in particolare per alcune variabili oncologiche o anamnestiche non uniformemente disponibili.

L'*endpoint* primario dello studio è stato rappresentato dall'incidenza di complicanze postoperatorie complessive. A tale scopo è stata creata una variabile composita binaria, definita come presenza di almeno una complicanza postoperatoria tra quelle considerate nel decorso clinico. Sono state incluse nell'*endpoint* composito le seguenti complicanze: ischemia del complesso areola-capezzolo, ischemia dei lembi cutanei, necrosi del complesso areola-capezzolo, necrosi dei lembi cutanei, infezione, deiscenza della ferita, ematoma, sieroma, necessità di revisione chirurgica e contrattura capsulare a 6 mesi.

Le singole complicanze incluse nell'*endpoint* composito sono state inoltre analizzate separatamente, al fine di caratterizzare in maniera più dettagliata il profilo di sicurezza delle due strategie ricostruttive. In particolare, le complicanze sono state considerate distinguendo tra eventi vascolari, comprendenti ischemia e necrosi del complesso areola-capezzolo e dei lembi cutanei; eventi infettivi e cicatriziali, comprendenti infezione del sito chirurgico e deiscenza della ferita; ed eventi protesici, comprendenti sieroma, ematoma, revisione chirurgica e contrattura capsulare.

La contrattura capsulare è stata valutata secondo la classificazione di Baker. Tale parametro è stato incluso in quanto rappresenta uno degli *outcome* più rilevanti nella ricostruzione mammaria protesica e costituisce uno dei potenziali ambiti di beneficio attribuiti all'utilizzo delle matrici biologiche. La sua valutazione ha consentito quindi di indagare se l'impiego dell'ADM si associasse, nel follow-up disponibile, a una

riduzione della risposta fibrotica periprotetica e a un miglioramento della stabilità clinica dell'impianto.

L'*endpoint* secondario dello studio è stato rappresentato dalla valutazione degli *outcome* riportati dalle pazienti mediante questionario BREAST-Q® Version 2.0 (*Reconstruction Module*). Tale strumento validato consente di analizzare in maniera multidimensionale la qualità di vita e la soddisfazione della paziente dopo chirurgia mammaria ricostruttiva. Nel presente studio sono stati considerati i seguenti domini:

- *Satisfaction with Breasts*: valutazione della soddisfazione estetica per il seno ricostruito, con riferimento all'aspetto, alla forma, alla simmetria e alla percezione complessiva del risultato;
- *Psychosocial Well-being*: valutazione dell'impatto della ricostruzione sull'immagine corporea, sulla fiducia in sé stessa e sulla vita sociale;
- *Physical Well-being: Chest*: rilevazione di dolore, fastidio, tensione o limitazioni riferite all'area toracica e mammaria;
- *Physical Well-being: Shoulders and Back*: valutazione di eventuali disturbi fisici, dolore o limitazioni funzionali a carico di spalle, dorso e cingolo scapolare;
- *Sexual Well-being*: valutazione dell'impatto della ricostruzione sulla percezione della propria femminilità, desiderabilità e soddisfazione nella sfera intima.
- *Satisfaction with Care*: valutazione della qualità dell'assistenza e della comunicazione ricevuta sia dal chirurgo che dal personale infermieristico e amministrativo

Tutti i dati raccolti sono stati organizzati in un database elettronico mediante Microsoft Excel, previa pseudonimizzazione dei casi, al fine di consentire la successiva elaborazione statistica e garantire la riservatezza delle informazioni cliniche.

### **Analisi statistica**

Inizialmente è stata condotta un'analisi descrittiva della popolazione. Le variabili continue sono state riportate come mediana e intervallo interquartile (IQR), mentre le variabili categoriche sono state espresse come frequenze assolute e percentuali. Il confronto tra il gruppo ADM e il gruppo no-ADM nella coorte non appaiata è stato effettuato utilizzando il test di Mann-Whitney U per le variabili continue e il test del Chi-quadro o il test esatto di Fisher, quando appropriato, per le variabili categoriche.

L'*endpoint* primario dello studio è stato rappresentato dall'insorgenza di complicanze postoperatorie. A tale scopo è stata creata una variabile composita binaria, denominata "complicanze complessive" (*overall complications*), definita come la comparsa di almeno una complicanza postoperatoria tra le seguenti: ischemia del complesso areola-capezzolo, ischemia dei lembi cutanei, necrosi del complesso areola-capezzolo, necrosi

dei lembi cutanei, infezione, deiscenza della ferita, ematoma, sieroma, necessità di revisione chirurgica e contrattura capsulare.

Gli *endpoint* secondari hanno incluso gli *outcome* riportati dalle pazienti mediante questionario BREAST-Q® Version 2.0. I domini del BREAST-Q® sono stati analizzati come variabili continue e confrontati tra i due gruppi mediante test di Mann–Whitney U.

Al fine di valutare i potenziali predittori di complicanze postoperatorie, sono state eseguite analisi di regressione logistica univariata. Le variabili considerate clinicamente rilevanti o che mostravano una potenziale associazione all'analisi univariata sono state successivamente incluse in un modello di regressione logistica multivariata. I risultati sono stati riportati come odds ratio (OR) con intervallo di confidenza al 95% (IC 95%).

L'interpretazione dei risultati è stata condotta nell'ottica di valutare la comparabilità clinica della ricostruzione senza ADM rispetto alla ricostruzione con ADM, considerando i limiti derivanti dalla natura osservazionale dello studio, dall'assenza di randomizzazione e dallo sbilanciamento numerico tra i gruppi.

In considerazione dello sbilanciamento tra i gruppi di trattamento, è stata inoltre eseguita un'analisi mediante *propensity score matching* (PSM) come analisi di sensibilità. I *propensity score* sono stati stimati attraverso un modello di regressione logistica includendo età, indice di massa corporea (BMI), abitudine tabagica e stato menopausale. Le pazienti sono state appaiate mediante matching 1:1 *nearest-neighbor* senza *replacement*, applicando un caliper pari a 0,25 deviazioni standard del logit del *propensity score*. Il bilanciamento delle covariate dopo matching è stato valutato mediante *standardized mean differences* (SMD). I confronti degli *outcome* tra i gruppi sono stati quindi ripetuti nella coorte appaiata.

È stata inoltre condotta una sottoanalisi esplorativa nella sottopopolazione di mammelle per le quali era disponibile la misurazione dello spessore preoperatorio dei lembi cutanei. Tale analisi ha valutato l'associazione tra spessore del lembo e complicanze postoperatorie, con particolare attenzione alle complicanze vascolari e alla deiscenza di ferita. È stata inoltre esplorata una procedura di appaiamento basata sullo spessore preoperatorio del lembo, interpretata esclusivamente in senso descrittivo alla luce della ridotta numerosità campionaria.

Tutte le analisi statistiche sono state eseguite utilizzando il software R (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). È stato considerato statisticamente significativo un valore di  $p < 0,05$ .

### 4.3 Risultati

#### Caratteristiche clinico-demografiche della popolazione

La coorte finale dello studio è risultata costituita da 138 mammelle sottoposte a *Nipple-Sparing Mastectomy* con ricostruzione mammaria immediata prepettorale. Di queste, 109 sono state ricostruite con l'ausilio di matrice dermica acellulare, mentre 29 sono state ricostruite senza utilizzo di ADM.

In questa prima fase dell'analisi dei risultati sono state confrontate le principali caratteristiche clinico-demografiche dei due gruppi, al fine di valutare il grado di comparabilità basale tra le mammelle ricostruite con ADM e quelle ricostruite senza ADM. Le variabili considerate comprendono età al momento dell'intervento, BMI, stato menopausale, abitudine tabagica, familiarità per carcinoma mammario, stato mutazionale BRCA e principali comorbidità potenzialmente rilevanti per il rischio chirurgico e ricostruttivo.

L'età mediana al momento dell'intervento è risultata pari a 49,0 anni [IQR: 44,0–55,0] nel gruppo ADM e a 53,0 anni [IQR: 48,0–58,0] nel gruppo no-ADM, senza una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi ( $p = 0,096$ ). Anche lo stato menopausale è risultato complessivamente sovrapponibile, con pazienti in post-menopausa nel 41,3% del gruppo ADM e nel 51,7% del gruppo no-ADM ( $p = 0,425$ ).

Per quanto riguarda l'abitudine tabagica, la quota di pazienti fumatrici era pari al 23,9% nel gruppo ADM e al 13,8% nel gruppo no-ADM, senza differenze statisticamente significative ( $p = 0,361$ ). Analogamente, la familiarità per carcinoma mammario, pur risultando numericamente più frequente nel gruppo ADM rispetto al gruppo no-ADM (70,6% vs 51,7%), non ha raggiunto la significatività statistica ( $p = 0,089$ ).

Lo stato mutazionale BRCA è stato classificato come negativo, positivo o non testato. La distribuzione complessiva non ha mostrato differenze statisticamente significative tra i due gruppi ( $p = 0,359$ ). In particolare, una mutazione BRCA documentata era presente nel 28,4% delle pazienti del gruppo ADM e nel 17,2% del gruppo no-ADM, mentre la quota di pazienti non testate era pari rispettivamente al 45,0% e al 58,6%.

Il BMI mediano è risultato lievemente superiore nel gruppo no-ADM rispetto al gruppo ADM, con una differenza statisticamente significativa: 22,4 [IQR: 20,2–24,3] nel gruppo ADM e 23,7 [IQR: 22,3–25,3] nel gruppo no-ADM ( $p = 0,032$ ). Sebbene tale differenza sia statisticamente significativa, entrambi i valori mediani rientrano in un range compatibile con normopeso o lieve incremento ponderale, suggerendo una differenza quantitativamente contenuta.

Tra le comorbidità analizzate, non sono emerse differenze statisticamente significative per ipertensione arteriosa, cardiopatia ischemica e vasculopatia periferica. Al contrario, la presenza di malattia autoimmune e la terapia corticosteroidica cronica sono risultate

significativamente più frequenti nel gruppo no-ADM rispetto al gruppo ADM. In particolare, entrambe le condizioni erano presenti nel 17,2% delle pazienti del gruppo no-ADM rispetto al 2,8% del gruppo ADM ( $p = 0,011$ ).

La pregressa chirurgia mammaria omolaterale non ha mostrato una distribuzione significativamente diversa tra i due gruppi ( $p = 0,272$ ), pur essendo numericamente più frequente nel gruppo ADM. Nel complesso, i due gruppi sono risultati comparabili per la maggior parte delle variabili clinico-demografiche considerate; tuttavia, sono state osservate alcune differenze significative, in particolare per BMI, malattia autoimmune e terapia corticosteroidica cronica, che dovranno essere considerate nell'interpretazione dei risultati successivi.

Tabella 3. Caratteristiche clinico-demografiche della popolazione

<b>Variabile</b>	<b>Totale (N=138)</b>	<b>ADM (N=109)</b>	<b>No ADM (N=29)</b>	<b>p-value</b>
<b>Età all'intervento, anni</b>	50,0 (45,2–56,0)	49,0 (44,0–55,0)	53,0 (48,0–58,0)	0,096
<b>BMI</b>	22,6 (20,4–24,4)	22,4 (20,2–24,3)	23,7 (22,3–25,3)	0,032
<b>Menopausa</b>				0,425
Sì	60 (43,5%)	45 (41,3%)	15 (51,7%)	
<b>Fumo</b>				0,361
Sì	30 (21,7%)	26 (23,9%)	4 (13,8%)	
<b>Familiarità per carcinoma mammario</b>				0,089
Sì	92 (66,7%)	77 (70,6%)	15 (51,7%)	
<b>Stato BRCA</b>				0,359
Positivo	36 (26,1%)	31 (28,4%)	5 (17,2%)	
Non testato	66 (47,8%)	49 (45,0%)	17 (58,6%)	
<b>Iperensione arteriosa</b>				0,782
Sì	10 (7,2%)	8 (7,3%)	2 (6,9%)	
Non disponibile	25 (18,1%)	21 (19,3%)	4 (13,8%)	
<b>Cardiopatia ischemica</b>				0,633
Sì	1 (0,7%)	1 (0,9%)	0 (0,0%)	
Non disponibile	26 (18,8%)	22 (20,2%)	4 (13,8%)	
<b>Vasculopatia periferica</b>				0,815
Sì	1 (0,7%)	1 (0,9%)	0 (0,0%)	
Non disponibile	27 (19,6%)	22 (20,2%)	5 (17,2%)	
<b>Malattia autoimmune</b>				0,011
Sì	8 (5,8%)	3 (2,8%)	5 (17,2%)	
Non disponibile	26 (18,8%)	22 (20,2%)	4 (13,8%)	
<b>Terapia corticosteroidica cronica</b>				0,011
Sì	8 (5,8%)	3 (2,8%)	5 (17,2%)	
Non disponibile	26 (18,8%)	22 (20,2%)	4 (13,8%)	
<b>Pregressa chirurgia mammaria omolaterale</b>				0,272
Sì	23 (16,7%)	21 (19,3%)	2 (6,9%)	

**Nota:** Le variabili continue sono espresse come mediana e intervallo interquartile; le variabili categoriche come frequenze assolute e percentuali. Le percentuali sono calcolate sulla base dei dati disponibili per ciascuna variabile; eventuali dati mancanti sono riportati quando presenti. L'unità di analisi dello studio è rappresentata dalla singola mammella ricostruita; le variabili clinico-demografiche riportate si riferiscono alla paziente corrispondente. ADM: matrice dermica acellulare; BMI: body mass index; BRCA: breast cancer gene.

## Caratteristiche chirurgiche e terapeutiche

Dopo l'analisi delle caratteristiche clinico-demografiche, sono state confrontate le principali variabili chirurgico-ricostruttive e terapeutiche potenzialmente correlate al rischio di complicanze postoperatorie. In particolare, sono stati considerati il tempo operatorio, lo spessore preoperatorio e postoperatorio dei lembi cutanei, il tipo di incisione chirurgica, il volume dell'impianto protesico, il tipo di chirurgia ascellare associata e i principali trattamenti oncologici perioperatori.

Il tempo operatorio mediano è risultato sostanzialmente sovrapponibile tra i due gruppi, con valori pari a 137,5 minuti [IQR: 110,0–180,0] nel gruppo ADM e 135,0 minuti [IQR: 120,0–160,0] nel gruppo no-ADM, senza differenze statisticamente significative ( $p = 1,000$ ). Analogamente, non sono state osservate differenze significative nello spessore preoperatorio dei lembi cutanei, pari a 1,5 cm [IQR: 1,1–1,8] nel gruppo ADM e 1,6 cm [IQR: 1,2–1,7] nel gruppo no-ADM ( $p = 0,863$ ), né nello spessore postoperatorio, risultato pari a 0,7 cm [IQR: 0,4–0,9] nel gruppo ADM e 0,7 cm [IQR: 0,5–1,0] nel gruppo no-ADM ( $p = 0,776$ ). Tale dato appare particolarmente rilevante poiché lo spessore dei lembi cutanei rappresenta uno degli elementi considerati nella valutazione intraoperatoria della ricostruzione prepettorale e nella scelta di utilizzare o meno un supporto biologico. La sostanziale sovrapponibilità di questo parametro suggerisce che i due gruppi presentavano condizioni comparabili almeno per quanto riguarda lo spessore misurato dei lembi.

Il volume protesico mediano è risultato simile nei due gruppi, con valori pari a 290,0 cc [IQR: 235,0–365,0] nel gruppo ADM e 295,0 cc [IQR: 245,0–375,0] nel gruppo no-ADM ( $p = 0,642$ ). Anche la distribuzione della chirurgia ascellare associata non ha mostrato differenze statisticamente significative tra i gruppi ( $p = 0,653$ ), suggerendo una sostanziale comparabilità della componente chirurgica ascellare.

Per quanto riguarda il tipo di incisione, l'accesso al quadrante supero-esterno è risultato il più frequentemente utilizzato in entrambi i gruppi, pur con una distribuzione significativamente diversa tra ADM e no-ADM ( $p = 0,015$ ). In particolare, l'incisione al quadrante supero-esterno è stata impiegata nel 90,8% delle ricostruzioni con ADM e nel 75,9% delle ricostruzioni senza ADM, mentre l'accesso al solco sottomammario è risultato più frequente nel gruppo no-ADM. Gli ulteriori pattern incisionali non chiaramente riconducibili alle categorie principali sono stati raggruppati nella categoria "Altro".

I trattamenti oncologici perioperatori sono risultati complessivamente sovrapponibili tra i due gruppi. La chemioterapia neoadiuvante è stata eseguita nel 32,1% dei casi del gruppo ADM e nel 27,6% del gruppo no-ADM ( $p = 0,809$ ). Identica distribuzione è stata osservata per la chemioterapia adiuvante, riportata nel 32,1% del gruppo ADM e nel 27,6% del gruppo no-ADM ( $p = 0,809$ ). La radioterapia mammaria omolaterale pregressa era presente nell'11,9% delle ricostruzioni con ADM e nel 3,4% delle

ricostruzioni senza ADM, senza differenze statisticamente significative ( $p = 0,318$ ). Anche la radioterapia adiuvante non ha mostrato differenze significative tra i gruppi ( $p = 0,414$ ), sebbene tale variabile presentasse una quota rilevante di dati non disponibili.

Nel complesso, i due gruppi sono risultati comparabili per la maggior parte delle variabili chirurgico-ricostruttive e terapeutiche considerate. L'unica differenza statisticamente significativa è stata osservata nella distribuzione del tipo di incisione chirurgica, elemento da considerare nell'interpretazione degli *outcome* postoperatori.

Tabella 4. Caratteristiche chirurgiche e terapeutiche

Variabile	Categoria	Totale (N=138)	ADM (N=109)	No ADM (N=29)	p- value
<b>Tempo operatorio, min</b>		135,0 (110,0– 167,0)	137,5 (110,0– 180,0)	135,0 (120,0– 160,0)	1,000
<b>Spessore lembo preoperatorio, cm</b>		1,5 (1,1–1,8)	1,5 (1,1–1,8)	1,6 (1,2– 1,7)	0,863
<b>Spessore lembo postoperatorio, cm</b>		0,7 (0,4–0,9)	0,7 (0,4–0,9)	0,7 (0,5– 1,0)	0,776
<b>Tipo di incisione</b>					0,015
	QSE	121 (87,7%)	99 (90,8%)	22 (75,9%)	
	Solco sottomammario	6 (4,3%)	2 (1,8%)	4 (13,8%)	
	Altro	11 (8,0%)	8 (7,3%)	3 (10,3%)	
<b>Volume protesico, cc</b>		290,0 (235,0– 373,8)	290,0 (235,0– 365,0)	295,0 (245,0– 375,0)	0,642
<b>Chirurgia ascellare</b>					0,653
	Nessuna	30 (21,7%)	25 (22,9%)	5 (17,2%)	
	SLNB	87 (63,0%)	67 (61,5%)	20 (69,0%)	
	ALND	15 (10,9%)	13 (11,9%)	2 (6,9%)	
	TAD	6 (4,3%)	4 (3,7%)	2 (6,9%)	
<b>Chemioterapia neoadiuvante</b>	Si	43 (31,2%)	35 (32,1%)	8 (27,6%)	0,809
<b>Chemioterapia adiuvante</b>	Si	43 (31,2%)	35 (32,1%)	8 (27,6%)	0,809

<b>Radioterapia mammaria omolaterale pregressa</b>	Si	14 (10,1%)	13 (11,9%)	1 (3,4%)	0,318
<b>Radioterapia adiuvante</b>					0,414
	Si	14 (10,1%)	11 (10,1%)	3 (10,3%)	
	Non disponibile	98 (71,0%)	75 (68,8%)	23 (79,3%)	

**Nota:** Le variabili continue sono espresse come mediana e intervallo interquartile; le variabili categoriche come frequenze assolute e percentuali. Le percentuali sono calcolate sulla base dei dati disponibili per ciascuna variabile; eventuali dati non disponibili sono riportati quando presenti. La categoria “Altro” comprende pattern incisionali non riconducibili con certezza alle categorie principali sulla base della documentazione retrospettiva disponibile. ADM: matrice dermica acellulare; QSE: quadrante supero-esterno; SLNB: biopsia del linfonodo sentinella; ALND: dissezione ascellare; TAD: targeted axillary dissection.

### Complicanze postoperatorie

Le complicanze postoperatorie sono state analizzate sia come endpoint composito complessivo sia attraverso la valutazione delle singole complicanze chirurgiche e ricostruttive. Gli eventi avversi sono stati distinti in complicanze vascolari, complicanze infettive e cicatriziali e complicanze protesiche. La revisione chirurgica è stata invece considerata separatamente, in quanto rappresenta un indicatore trasversale di severità clinica e può conseguire a differenti tipologie di complicanza.

L'*endpoint* primario, rappresentato dalla presenza di almeno una complicanza postoperatoria, è stato osservato complessivamente in 34 casi su 138 (24,6%). Nel gruppo ADM, le complicanze complessive si sono verificate in 25 casi su 109 (22,9%), mentre nel gruppo no-ADM sono state osservate in 9 casi su 29 (31,0%). Sebbene il tasso di complicanze complessive sia risultato numericamente più elevato nel gruppo senza ADM, la differenza non ha raggiunto la significatività statistica ( $p = 0,511$ ). Pertanto, nel presente campione, l'utilizzo della matrice dermica acellulare non è risultato associato a una riduzione statisticamente significativa dell'*endpoint* primario.

Per quanto riguarda le complicanze vascolari, non sono state osservate differenze statisticamente significative tra i due gruppi. L'ischemia del complesso areola-capezzolo è stata rilevata in 8 casi del gruppo ADM (7,3%) e in nessun caso del gruppo no-ADM ( $p = 0,323$ ). L'ischemia dei lembi cutanei ha mostrato una distribuzione sovrapponibile, risultando presente in 15 casi del gruppo ADM (13,8%) e in 4 casi del gruppo no-ADM (13,8%) ( $p = 0,996$ ). La necrosi del complesso areola-capezzolo è stata osservata in 2 casi del gruppo ADM (1,8%) e in nessun caso del gruppo no-ADM ( $p = 0,762$ ), mentre la necrosi dei lembi cutanei si è verificata in 5 casi del gruppo ADM (4,6%) e in 1 caso del gruppo no-ADM (3,4%) ( $p = 0,962$ ). Pur in assenza di significatività statistica, l'analisi descrittiva delle singole complicanze vascolari non ha evidenziato un chiaro vantaggio a favore dell'utilizzo della matrice.

Le complicanze infettive e cicatriziali sono risultate complessivamente rare e non hanno mostrato differenze statisticamente significative tra i gruppi. L'infezione è stata osservata in 6 casi del gruppo ADM (5,5%) e in 3 casi del gruppo no-ADM (10,3%) ( $p = 0,601$ ). La deiscenza della ferita ha presentato una distribuzione eterogenea: le forme minori sono state rilevate in 2 casi del gruppo ADM (1,8%) e in nessun caso del gruppo no-ADM, mentre le forme maggiori sono state osservate in 1 caso del gruppo ADM (0,9%) e in 1 caso del gruppo no-ADM (3,4%). Anche in questo caso, la differenza complessiva non è risultata statisticamente significativa ( $p = 0,669$ ).

Tra le complicanze protesiche, l'ematoma non ha mostrato differenze statisticamente significative tra i gruppi ( $p = 0,239$ ). Nel gruppo ADM, l'ematoma ha richiesto aspirazione in 1 caso (0,9%) ed evacuazione chirurgica in 2 casi (1,8%); nel gruppo no-ADM, l'aspirazione è stata necessaria in 2 casi (6,9%) e l'evacuazione chirurgica in 1 caso (3,4%). Anche il sieroma non ha evidenziato differenze significative tra i due gruppi ( $p = 0,765$ ). Nel gruppo ADM, il sieroma ha richiesto aspirazione in 4 casi (3,7%) ed è stato gestito senza aspirazione in 3 casi (2,8%); nel gruppo no-ADM, è stata necessaria aspirazione in 1 caso (3,4%), mentre 2 casi (6,9%) non hanno richiesto aspirazione.

La contrattura capsulare a 6 mesi, valutata secondo la classificazione di Baker, non ha mostrato differenze statisticamente significative tra i gruppi ( $p = 0,961$ ). Il grado I è stato osservato in 69 casi del gruppo ADM (63,3%) e in 20 casi del gruppo no-ADM (69,0%). I gradi II, III e IV, corrispondenti a forme clinicamente apprezzabili di contrattura capsulare, sono risultati numericamente più frequenti nel gruppo ADM: il grado II è stato osservato in 27 casi (24,8%) nel gruppo ADM e in 6 casi (20,7%) nel gruppo no-ADM; il grado III in 5 casi (4,6%) nel gruppo ADM e in 1 caso (3,4%) nel gruppo no-ADM; il grado IV in 1 caso (0,9%) nel gruppo ADM e in nessun caso del gruppo no-ADM. Pur non raggiungendo la significatività statistica, tale distribuzione non ha evidenziato un effetto protettivo della matrice sulla contrattura capsulare nel follow-up disponibile.

La necessità di revisione chirurgica è stata infine osservata in 15 casi del gruppo ADM (13,8%) e in 3 casi del gruppo no-ADM (10,3%), senza differenze statisticamente significative tra i due gruppi ( $p = 0,888$ ). Anche questo dato non suggerisce una riduzione della necessità di reintervento associata all'utilizzo dell'ADM.

Nel complesso, l'impiego della matrice dermica acellulare non è risultato associato a una riduzione statisticamente significativa delle complicanze postoperatorie complessive né delle singole complicanze analizzate. Sebbene l'*endpoint* composito sia risultato numericamente più frequente nel gruppo no-ADM, l'analisi delle singole complicanze ha mostrato un quadro più articolato, senza un vantaggio uniforme a favore dell'utilizzo della matrice.

Tabella 5. Complicanze postoperatorie nei gruppi ADM e no-ADM

Variabile	Categoria	Totale (N=138)	ADM (N=109)	No ADM (N=29)	p-value
<b>Complicanze complessive</b>	Sì	34 (24,6%)	25 (22,9%)	9 (31,0%)	0,511
<b>Complicanze vascolari</b>					
<b>Ischemia NAC</b>	Sì	8 (5,8%)	8 (7,3%)	0 (0,0%)	0,323
	Non disponibile	9 (6,5%)	7 (6,4%)	2 (6,9%)	
<b>Ischemia lembi</b>	Sì	19 (13,8%)	15 (13,8%)	4 (13,8%)	0,996
	Non disponibile	9 (6,5%)	7 (6,4%)	2 (6,9%)	
<b>Necrosi NAC</b>	Sì	2 (1,4%)	2 (1,8%)	0 (0,0%)	0,762
	Non disponibile	9 (6,5%)	7 (6,4%)	2 (6,9%)	
<b>Necrosi lembi</b>	Sì	6 (4,3%)	5 (4,6%)	1 (3,4%)	0,962
	Non disponibile	9 (6,5%)	7 (6,4%)	2 (6,9%)	
<b>Complicanze infettive e cicatriziali</b>					
<b>Infezione</b>	Sì	9 (6,5%)	6 (5,5%)	3 (10,3%)	0,601
	Non disponibile	9 (6,5%)	7 (6,4%)	2 (6,9%)	
<b>Deiscenza ferita</b>					0,669
	Minore	2 (1,4%)	2 (1,8%)	0 (0,0%)	
	Maggiore	2 (1,4%)	1 (0,9%)	1 (3,4%)	
	Non disponibile	9 (6,5%)	7 (6,4%)	2 (6,9%)	
<b>Complicanze protesiche</b>					
<b>Ematoma</b>					0,239
	Aspirazione	3 (2,2%)	1 (0,9%)	2 (6,9%)	
	Evacuazione chirurgica	3 (2,2%)	2 (1,8%)	1 (3,4%)	
	Non disponibile	9 (6,5%)	7 (6,4%)	2 (6,9%)	
<b>Sieroma</b>					0,765
	Aspirazione	5 (3,6%)	4 (3,7%)	1 (3,4%)	
	Senza aspirazione	5 (3,6%)	3 (2,8%)	2 (6,9%)	
	Non disponibile	9 (6,5%)	7 (6,4%)	2 (6,9%)	

<b>Contrattura capsulare a 6 mesi</b>	Baker I	89 (64,5%)	69 (63,3%)	20 (69,0%)	0,961
	Baker II	33 (23,9%)	27 (24,8%)	6 (20,7%)	
	Baker III	6 (4,3%)	5 (4,6%)	1 (3,4%)	
	Baker IV	1 (0,7%)	1 (0,9%)	0 (0,0%)	
	Non disponibile	9 (6,5%)	7 (6,4%)	2 (6,9%)	
	<b>Revisione chirurgica</b>	Sì	18 (13,0%)	15 (13,8%)	
	Non disponibile	9 (6,5%)	7 (6,4%)	2 (6,9%)	

**Nota:** Le variabili categoriche sono espresse come frequenze assolute e percentuali. Per le variabili binarie è riportata la categoria “Sì”; per le variabili ordinali o multicategoriali sono riportate le categorie clinicamente rilevanti. I dati non disponibili sono riportati quando presenti. Le percentuali sono calcolate sulla base della popolazione complessiva disponibile per ciascuna variabile. ADM: matrice dermica acellulare; NAC: complesso areola-capezzolo.

### **Risultati dei *Patient – reported outcomes* (BREAST-Q® Version 2.0)**

La valutazione degli *outcome* riportati dalle pazienti è stata condotta mediante questionario BREAST-Q® Version 2.0, *Reconstruction Module*, su una sottopopolazione della coorte complessiva per la quale erano disponibili questionari completi. Complessivamente, sono stati analizzati 109 questionari completi su 138 mammelle incluse nello studio.

Nel complesso, l’analisi dei *patient-reported outcomes* non ha evidenziato differenze statisticamente significative tra il gruppo ADM e il gruppo no-ADM in nessuno dei domini analizzati. Il dominio *Satisfaction with Breasts* ha mostrato valori mediani numericamente superiori nel gruppo ADM rispetto al gruppo no-ADM, con punteggio pari a 65,0 [IQR: 58,0–75,0] nel gruppo ADM e 61,0 [IQR: 53,0–67,0] nel gruppo no-ADM; tale differenza non ha tuttavia raggiunto la significatività statistica ( $p = 0,094$ ).

Anche il benessere psicosociale è risultato sostanzialmente sovrapponibile tra i gruppi, con punteggio mediano pari a 70,0 [IQR: 62,0–87,0] nel gruppo ADM e 66,0 [IQR: 64,0–80,0] nel gruppo no-ADM ( $p = 0,718$ ). Analogamente, il dominio *Physical Well-being: Chest* non ha mostrato differenze significative, con valori pari a 78,0 [IQR: 64,0–92,0] nel gruppo ADM e 76,0 [IQR: 64,0–90,0] nel gruppo no-ADM ( $p = 0,617$ ).

Per quanto riguarda il benessere fisico di spalle e schiena, il punteggio mediano è risultato numericamente superiore nel gruppo no-ADM, con valori pari a 68,0 [IQR: 55,2–90,0] nel gruppo ADM e 73,0 [IQR: 57,5–87,0] nel gruppo no-ADM, senza differenze statisticamente significative ( $p = 0,497$ ). Anche il dominio *Sexual Well-being* ha mostrato valori sostanzialmente sovrapponibili tra i due gruppi, con punteggio mediano pari a 56,0 [IQR: 41,5–66,0] nel gruppo ADM e 55,0 [IQR: 35,0–64,0] nel gruppo no-ADM ( $p = 0,217$ ).

Infine, il dominio *Satisfaction with Care* ha evidenziato punteggi molto elevati in entrambi i gruppi, con mediana pari a 100,0 sia nel gruppo ADM [IQR: 92,0–100,0] sia nel gruppo no-ADM [IQR: 90,25–100,0], senza differenze statisticamente significative ( $p = 0,406$ ). Tale dato suggerisce un elevato livello di soddisfazione per il percorso assistenziale e per la comunicazione con il team chirurgico, indipendentemente dalla strategia ricostruttiva adottata.

Nel complesso, l'impiego di ADM non è risultato associato a un miglioramento statisticamente significativo degli *outcome* riportati dalle pazienti. Pur osservandosi un valore numericamente superiore del dominio *Satisfaction with Breasts* nel gruppo ADM, gli altri domini sono risultati sovrapponibili o, nel caso del benessere fisico di spalle e schiena, numericamente più favorevoli al gruppo no-ADM.

Tabella 6. Patient-reported outcomes valutati mediante BREAST-Q® Version 2.0

<b>Dominio BREAST-Q®</b>	<b>Overall (N=138)</b>	<b>ADM (N=109)</b>	<b>No ADM (N=29)</b>	<b>p-value</b>
<b>Satisfaction with Breasts</b>	64,0 (57,0–75,0)	65,0 (58,0–75,0)	61,0 (53,0–67,0)	0,094
<b>Psychosocial Well-being</b>	69,0 (62,0–87,0)	70,0 (62,0–87,0)	66,0 (64,0–80,0)	0,718
<b>Physical Well-being: Chest</b>	76,0 (64,0–92,0)	78,0 (64,0–92,0)	76,0 (64,0–90,0)	0,617
<b>Physical Well-being: Shoulders and Back</b>	69,0 (56,0–90,0)	68,0 (55,2–90,0)	73,0 (57,5–87,0)	0,497
<b>Sexual Well-being</b>	56,0 (39,0–66,0)	56,0 (41,5–66,0)	55,0 (35,0–64,0)	0,217
<b>Satisfaction with Care</b>	100,0 (92,0–100,0)	100,0 (92,0–100,0)	100,0 (90,25–100,0)	0,406

**Nota:** I valori sono espressi come mediana e intervallo interquartile. Le analisi sono state condotte sui dati disponibili per ciascun dominio BREAST-Q®

## **Analisi dei predittori di complicanze postoperatorie**

Al fine di valutare i potenziali predittori di complicanze postoperatorie complessive, è stata eseguita un'analisi di regressione logistica univariata, considerando come *outcome* la presenza di almeno una complicanza postoperatoria. Le variabili analizzate includevano l'utilizzo di ADM, l'età, il BMI, l'abitudine tabagica, il diabete mellito, la chemioterapia neoadiuvante, la radioterapia mammaria omolaterale pregressa e lo spessore preoperatorio dei lembi cutanei.

All'analisi univariata, nessuna delle variabili considerate è risultata significativamente associata all'insorgenza di complicanze postoperatorie complessive. L'utilizzo di ADM ha mostrato un *odds ratio* inferiore a 1 (OR 0,661; IC 95%: 0,268–1,634), suggerendo una riduzione numerica degli *odds* di complicanza rispetto al gruppo no-ADM; tuttavia, tale associazione non ha raggiunto la significatività statistica ( $p = 0,370$ ). Analogamente, età, BMI, fumo, diabete mellito, chemioterapia neoadiuvante, radioterapia pregressa e spessore preoperatorio dei lembi non sono risultati predittori significativi dell'endpoint primario.

Successivamente, le variabili ritenute clinicamente rilevanti o potenzialmente associate all'endpoint primario sono state incluse in un modello di regressione logistica multivariata. Il modello ha considerato l'utilizzo di ADM, il BMI, la radioterapia mammaria omolaterale pregressa, la chemioterapia neoadiuvante e lo spessore preoperatorio dei lembi cutanei.

Anche all'analisi multivariata, nessuna variabile è risultata predittore indipendente statisticamente significativo di complicanze postoperatorie complessive. L'utilizzo di ADM ha mantenuto un *odds ratio* inferiore a 1 (OR aggiustato 0,361; IC 95%: 0,082–1,578), ma l'intervallo di confidenza ampio e comprendente l'unità non consente di concludere per un effetto protettivo statisticamente dimostrato ( $p = 0,176$ ). BMI, radioterapia pregressa, chemioterapia neoadiuvante e spessore preoperatorio dei lembi non hanno mostrato associazioni statisticamente significative con il rischio di complicanze complessive.

Nel complesso, l'analisi dei predittori non ha identificato variabili associate in maniera statisticamente significativa all'endpoint primario. In particolare, l'impiego di ADM non è risultato associato a una riduzione statisticamente significativa delle complicanze postoperatorie complessive né all'analisi univariata né dopo aggiustamento multivariato.

Tabella 7. Analisi univariata e multivariata dei predittori di complicanze postoperatorie complessive

Analisi	Variabile	OR	IC 95%	p-value
<b>Univariata</b>	ADM	0,661	0,268–1,634	0,370
	Età	0,968	0,930–1,008	0,117
	BMI	1,035	0,920–1,165	0,562
	Fumo	1,147	0,456–2,882	0,771
	Diabete mellito	1,212	0,757–1,941	0,422
	Chemioterapia neoadiuvante	1,527	0,678–3,437	0,307
	Radioterapia mammaria omolaterale pregressa	0,818	0,214–3,124	0,769
	Spessore lembo preoperatorio	1,402	0,458–4,299	0,554
<b>Multivariata</b>	ADM	0,361	0,082–1,578	0,176
	BMI	1,026	0,843–1,248	0,799
	Radioterapia mammaria omolaterale pregressa	2,432	0,398–14,853	0,336
	Chemioterapia neoadiuvante	2,473	0,625–9,781	0,197
	Spessore lembo preoperatorio	0,977	0,266–3,594	0,973

**Nota:** I risultati sono espressi come odds ratio (OR) con intervallo di confidenza al 95% (IC 95%). L'endpoint considerato è la presenza di complicanze postoperatorie complessive. ADM: matrice dermica acellulare; BMI: body mass index.

### Analisi di sensibilità mediante *propensity score matching*

In considerazione dello sbilanciamento numerico tra il gruppo ADM e il gruppo no-ADM, è stata esplorata un'analisi di sensibilità mediante *propensity score matching*. Il matching è stato eseguito con rapporto 1:1, selezionando 27 casi nel gruppo ADM e 27 casi nel gruppo no-ADM.

Tuttavia, l'applicazione del matching ha comportato una marcata riduzione della numerosità campionaria, con esclusione di un'ampia quota di ricostruzioni appartenenti al gruppo ADM. Inoltre, la valutazione del bilanciamento post-matching ha evidenziato un riequilibrio solo parziale delle covariate, con persistenza di *standardized mean differences* elevati per alcune variabili, in particolare età e BMI.

Nella coorte appaiata, le complicanze complessive sono state osservate nel 18,5% dei casi del gruppo ADM e nel 33,3% dei casi del gruppo no-ADM, senza differenze statisticamente significative tra i gruppi ( $p = 0,352$ ). Tale risultato appare coerente con l'analisi principale per quanto riguarda l'assenza di significatività statistica; tuttavia,

alla luce della ridotta numerosità campionaria e del bilanciamento incompleto delle covariate, l'analisi *matched* è stata interpretata esclusivamente come esplorativa e non è stata considerata centrale nell'interpretazione conclusiva dei risultati.

### **Analisi esplorativa dello spessore preoperatorio dei lembi cutanei**

Considerata la rilevanza dello spessore dei lembi cutanei nella ricostruzione mammaria immediata prepettorale, è stata condotta una sottoanalisi esplorativa nella sottopopolazione di mammelle per le quali era disponibile la misurazione dello spessore preoperatorio del lembo. Tale sottopopolazione comprendeva 58 mammelle, di cui 46 ricostruite con ADM e 12 senza ADM.

Lo spessore preoperatorio dei lembi cutanei è risultato sovrapponibile tra i due gruppi, con valore mediano pari a 1,50 cm [IQR: 1,12–1,83] nel gruppo ADM e 1,60 cm [IQR: 1,18–1,71] nel gruppo no-ADM ( $p = 0,863$ ). Questo dato conferma, anche nella sottopopolazione con misurazione disponibile, l'assenza di una differenza significativa nello spessore dei lembi tra le due strategie ricostruttive.

È stata quindi esplorata l'eventuale associazione tra spessore preoperatorio del lembo e insorgenza di complicanze postoperatorie. Le mammelle che hanno sviluppato complicanze complessive presentavano uno spessore mediano pari a 1,69 cm [IQR: 1,33–1,85], rispetto a 1,40 cm [IQR: 1,05–1,81] nelle mammelle senza complicanze, senza differenza statisticamente significativa ( $p = 0,125$ ). Analogamente, lo spessore mediano non è risultato significativamente diverso nei casi con complicanze vascolari rispetto a quelli senza complicanze vascolari (1,67 cm [IQR: 1,40–1,83] vs 1,42 cm [IQR: 1,11–1,82];  $p = 0,369$ ), né nei casi con deiscenza di ferita rispetto a quelli senza deiscenza (1,68 cm [IQR: 1,56–1,79] vs 1,55 cm [IQR: 1,11–1,82];  $p = 0,505$ ).

Al fine di avvicinare l'analisi al razionale clinico della scelta intraoperatoria dell'ADM, la sottopopolazione è stata ulteriormente stratificata in due gruppi sulla base della mediana dello spessore preoperatorio del lembo. Sono stati quindi definiti “lembi sottili” i casi con spessore inferiore alla mediana e “lembi spessi” i casi con spessore pari o superiore alla mediana. La mediana dello spessore preoperatorio nella sottopopolazione era pari a 1,515 cm.

Nel sottogruppo con lembi sottili, le complicanze complessive sono state osservate nel 25,0% delle mammelle ricostruite con ADM e nel 40,0% di quelle ricostruite senza ADM ( $p = 0,628$ ). Le complicanze vascolari sono risultate presenti nel 20,8% del gruppo ADM e nel 20,0% del gruppo no-ADM ( $p = 1,000$ ), mentre la deiscenza di ferita è stata osservata nel 4,2% dei casi ADM e in nessun caso no-ADM ( $p = 1,000$ ). Nel sottogruppo con lembi spessi, le complicanze complessive sono state osservate nel 40,9% delle mammelle ricostruite con ADM e nel 42,9% di quelle senza ADM ( $p = 1,000$ ), mentre le complicanze vascolari sono risultate numericamente più frequenti nel

gruppo ADM (31,8% vs 14,3%;  $p = 0,628$ ). Anche in questo strato, la deiscenza è stata osservata solo nel gruppo ADM, in 1 caso (4,5%), senza significatività statistica.

È stata infine esplorata una procedura di appaiamento basata esclusivamente sullo spessore preoperatorio del lembo, con rapporto 1:3 tra casi no-ADM e casi ADM. Tale approccio ha consentito di confrontare 12 mammelle senza ADM con 36 mammelle con ADM selezionate per valori di spessore preoperatorio simili. Dopo appaiamento, lo spessore mediano del lembo era pari a 1,56 cm [IQR: 1,23–1,82] nel gruppo ADM e a 1,60 cm [IQR: 1,18–1,71] nel gruppo no-ADM ( $p = 0,849$ ). Nella coorte appaiata, le complicanze complessive sono risultate pari al 33,3% nel gruppo ADM e al 41,7% nel gruppo no-ADM ( $p = 0,733$ ), mentre le complicanze vascolari sono state osservate nel 25,0% del gruppo ADM e nel 16,7% del gruppo no-ADM ( $p = 0,696$ ). Non sono stati osservati casi di deiscenza in nessuno dei due gruppi all'interno della coorte appaiata.

Nel complesso, questa sottoanalisi non ha evidenziato un'associazione statisticamente significativa tra spessore preoperatorio dei lembi e rischio di complicanze postoperatorie. Tuttavia, l'analisi suggerisce che, nella sottopopolazione con misurazione disponibile, la ricostruzione senza ADM non è stata eseguita esclusivamente in presenza di lembi più spessi o più favorevoli. Inoltre, anche dopo stratificazione o appaiamento esplorativo per spessore del lembo, l'utilizzo dell'ADM non ha mostrato un vantaggio statisticamente significativo nella riduzione delle complicanze complessive, vascolari o cicatriziali. Tali risultati devono essere interpretati esclusivamente in senso esplorativo, alla luce della ridotta numerosità campionaria, dello sbilanciamento tra i gruppi e della disponibilità del dato solo in una sottopopolazione della coorte complessiva.

Tabella 8. Sottoanalisi esplorativa dello spessore preoperatorio dei lembi cutanei

Analisi	Gruppo/confronto	ADM	No ADM	p-value
<b>Sottopopolazione con spessore disponibile</b>	N	46	12	
<b>Spessore preoperatorio del lembo, cm</b>	Mediana (IQR)	1,50 (1,12–1,83)	1,60 (1,18–1,71)	0,863
<b>Lembi sottili</b>	N	24	5	
	Complicanze complessive	6/24 (25,0%)	2/5 (40,0%)	0,628
	Complicanze vascolari	5/24 (20,8%)	1/5 (20,0%)	1,000
	Deiscenza ferita	1/24 (4,2%)	0/5 (0,0%)	1,000
<b>Lembi spessi</b>	N	22	7	
	Complicanze complessive	9/22 (40,9%)	3/7 (42,9%)	1,000
	Complicanze vascolari	7/22 (31,8%)	1/7 (14,3%)	0,628
	Deiscenza ferita	1/22 (4,5%)	0/7 (0,0%)	1,000
<b>Matching esplorativo 1:3 per spessore</b>	N	36	12	
	Spessore preoperatorio del lembo	1,56 (1,23–1,82)	1,60 (1,18–1,71)	0,849
	Complicanze complessive	12/36 (33,3%)	5/12 (41,7%)	0,733
	Complicanze vascolari	9/36 (25,0%)	2/12 (16,7%)	0,696
	Deiscenza ferita	0/36 (0,0%)	0/12 (0,0%)	1,000

**Nota:** La sottoanalisi è stata condotta sulle 58 mammelle per le quali era disponibile la misurazione dello spessore preoperatorio del lembo cutaneo. I lembi sottili e spessi sono stati definiti utilizzando la mediana dello spessore preoperatorio come cut-off: lembi sottili < 1,515; lembi spessi ≥ 1,515. I valori dello spessore sono espressi come mediana e intervallo interquartile. Il matching esplorativo è stato eseguito con rapporto 1:3, appaiando le mammelle no-ADM con mammelle ADM aventi spessore preoperatorio il più possibile simile. I risultati sono da interpretare esclusivamente in senso esplorativo, in considerazione della ridotta numerosità campionaria e dello sbilanciamento tra i gruppi. ADM: matrice dermica acellulare; IQR: intervallo interquartile.

## 4.4 Discussione

### Sintesi degli obiettivi e dei risultati principali

Il presente studio nasce dall'esigenza di valutare in modo critico il reale ruolo della matrice dermica acellulare nella ricostruzione mammaria immediata prepettorale dopo *Nipple-Sparing Mastectomy*. L'ADM viene utilizzata con un razionale tecnico e biologico preciso: migliorare il supporto dell'impianto, stabilizzare la tasca protesica, favorire l'integrazione tissutale e, almeno teoricamente, ridurre alcune complicanze della ricostruzione protesica. Tuttavia, si tratta di un presidio costoso, e proprio per questo è importante chiedersi se il suo impiego determini un beneficio clinico e *patient-reported* tale da giustificare l'utilizzo routinario.

La coorte finale comprendeva 138 mammelle, di cui 109 ricostruite con ADM e 29 senza matrice. I due gruppi erano complessivamente simili per la maggior parte delle caratteristiche cliniche, chirurgiche e terapeutiche considerate, anche se non completamente sovrapponibili. In particolare, sono emerse differenze per BMI, malattia autoimmune, terapia corticosteroidica cronica e tipo di incisione chirurgica. Questo dato va tenuto presente perché conferma la natura osservazionale dello studio: la scelta di utilizzare o meno la matrice non è stata randomizzata, ma è dipesa dalla valutazione clinica e intraoperatoria del chirurgo.

Il risultato principale riguarda le complicanze postoperatorie complessive. Queste sono risultate numericamente più frequenti nel gruppo senza ADM rispetto al gruppo con ADM, ma la differenza non ha raggiunto la significatività statistica. Quindi, pur osservandosi una possibile tendenza favorevole alla matrice sull'endpoint composito, il dato non è sufficiente per affermare che l'ADM riduca in modo dimostrabile il rischio globale di complicanze.

L'analisi delle singole complicanze rende però il quadro più interessante. Alcuni eventi, come infezione, ematoma e sieroma, sono risultati numericamente più frequenti nel gruppo no-ADM; al contrario, diverse complicanze vascolari, la revisione chirurgica e i gradi clinicamente rilevanti di contrattura capsulare sono risultati numericamente più rappresentati nel gruppo ADM. Questo aspetto è importante perché mostra come il dato complessivo non corrisponda a un vantaggio uniforme della matrice su tutte le complicanze. In altre parole, l'ADM non sembra offrire una protezione costante e chiaramente dimostrabile sui diversi aspetti del decorso postoperatorio.

Anche i risultati del BREAST-Q® Version 2.0 vanno nella stessa direzione. Nessun dominio ha mostrato differenze statisticamente significative tra i due gruppi. La soddisfazione estetica per il seno ricostruito è risultata numericamente più alta nel gruppo ADM, ma senza raggiungere la significatività; gli altri domini, invece, sono apparsi sostanzialmente sovrapponibili. Questo suggerisce che, nella nostra casistica,

l'utilizzo della matrice non si traduca in un miglioramento chiaramente misurabile della qualità di vita o della soddisfazione percepita dalle pazienti.

Le analisi di regressione univariata e multivariata hanno confermato questa lettura. L'ADM ha mostrato un *odds ratio* inferiore a 1, quindi una possibile riduzione numerica del rischio di complicanze, ma con intervalli di confidenza ampi e comprendenti l'unità. Di conseguenza, non può essere considerata un predittore indipendente di protezione dalle complicanze postoperatorie complessive.

Un ulteriore elemento di interesse riguarda lo spessore preoperatorio dei lembi cutanei. Poiché la qualità dei lembi rappresenta uno dei principali criteri nella scelta intraoperatoria di utilizzare o meno la matrice, è stata condotta una sottoanalisi esplorativa su questo parametro. Anche in questo caso, non è emerso un vantaggio significativo dell'ADM, né dopo stratificazione tra lembi sottili e spessi né dopo appaiamento esplorativo per spessore del lembo.

Nel complesso, i dati non dimostrano una superiorità della ricostruzione senza ADM, ma mettono in discussione l'idea che la matrice debba essere utilizzata sistematicamente in tutte le ricostruzioni prepettorali. Il messaggio che emerge è piuttosto quello di un impiego selettivo: l'ADM può certamente avere un ruolo in casi specifici, ma nella nostra casistica non ha mostrato un vantaggio clinico o *patient-reported* abbastanza solido da giustificare l'utilizzo routinario.

### **Sicurezza clinica: complicanze complessive e singole complicanze**

L'analisi delle complicanze postoperatorie rappresenta il punto centrale per valutare la sicurezza delle due strategie ricostruttive confrontate. Nel nostro studio, le complicanze complessive sono risultate numericamente più frequenti nel gruppo senza ADM rispetto al gruppo con ADM. Questo dato potrebbe far pensare a un possibile vantaggio della matrice, ma la differenza non raggiunge la significatività statistica. Di conseguenza, non è possibile affermare che l'utilizzo dell'ADM riduca in modo dimostrabile il rischio complessivo di complicanze.

Questo risultato è confermato anche dalla regressione logistica: l'ADM mostra un *odds ratio* inferiore a 1, quindi una possibile riduzione numerica del rischio, ma l'intervallo di confidenza è ampio e comprende l'unità. In altre parole, il dato va nella direzione di un possibile effetto protettivo, ma non è abbastanza solido da poter essere considerato una vera evidenza statistica.

Un aspetto importante è che l'*endpoint* composito, pur utile per sintetizzare il profilo globale delle complicanze, non racconta da solo tutta la storia. Quando si analizzano le singole complicanze, infatti, il vantaggio dell'ADM appare molto meno evidente. Alcuni eventi risultano numericamente più frequenti nel gruppo senza matrice, ma altri, anche clinicamente rilevanti, sono più frequenti nel gruppo ADM. Questo rende difficile sostenere che la matrice abbia avuto un effetto protettivo costante.

Il dato più interessante riguarda le complicanze vascolari. L'ischemia del complesso areola-capezzolo e la necrosi del complesso areola-capezzolo sono state osservate solo nel gruppo ADM; anche la necrosi dei lembi cutanei è risultata leggermente più frequente nelle ricostruzioni con matrice. L'ischemia dei lembi, invece, è risultata sovrapponibile nei due gruppi. Naturalmente questi dati non permettono di dire che l'ADM aumenti il rischio ischemico-necrotico, perché le differenze non sono statisticamente significative. Tuttavia, mostrano una tendenza numerica non favorevole alla matrice e, soprattutto, non supportano l'idea che l'ADM protegga i lembi o il complesso areola-capezzolo dalle complicanze vascolari.

Le complicanze infettive e cicatriziali hanno mostrato un andamento più variabile. L'infezione è stata più frequente nel gruppo senza ADM, mentre la deiscenza minore è stata osservata solo nel gruppo ADM e la deiscenza maggiore è risultata sostanzialmente simile nei due gruppi. Anche qui i numeri sono piccoli e non consentono conclusioni definitive, ma non emerge comunque un vantaggio chiaro e statisticamente dimostrabile della matrice.

Per quanto riguarda le complicanze protesiche precoci, ematoma e sieroma non hanno mostrato differenze significative. L'ematoma è risultato numericamente più frequente nel gruppo senza ADM, mentre il sieroma ha avuto una distribuzione abbastanza simile. Anche considerando la necessità di aspirazione o di trattamento chirurgico, non si osserva un beneficio netto legato all'utilizzo della matrice.

Un altro dato da considerare è la revisione chirurgica. Questo *outcome* è particolarmente importante perché rappresenta una complicanza clinicamente rilevante per la paziente: significa un nuovo intervento, un decorso più lungo e spesso un maggiore impatto psicologico. Nella nostra casistica, la revisione chirurgica non è risultata ridotta nel gruppo ADM; al contrario, è stata numericamente più frequente nelle ricostruzioni con matrice, pur senza significatività statistica. Anche questo dato, quindi, non sostiene l'ipotesi che l'ADM riduca il rischio di reintervento.

Nel complesso, l'analisi delle complicanze mostra un risultato abbastanza chiaro: l'ADM non ha determinato una riduzione statisticamente significativa delle complicanze complessive né delle principali complicanze considerate singolarmente. L'*endpoint* composito mostra una differenza numerica favorevole alla matrice, ma questa differenza non è significativa e non trova un riscontro uniforme nell'analisi delle singole complicanze. Per questo motivo, più che sostenere un utilizzo sistematico dell'ADM, i nostri dati sembrano orientare verso un impiego più selettivo, basato sulle caratteristiche della paziente, sulla qualità dei lembi e sul giudizio intraoperatorio del chirurgo.

## **Contrattura capsulare e razionale biologico dell'ADM**

Un dato particolarmente importante riguarda la contrattura capsulare, valutata secondo la classificazione di Baker nel follow-up disponibile, con un tempo minimo di osservazione di 6 mesi. Questo *outcome* è molto rilevante nella ricostruzione mammaria protesica, perché non riguarda solo la “tenuta” dell’impianto, ma anche la consistenza della mammella ricostruita, il risultato estetico, il comfort della paziente e, nei casi più importanti, la necessità di ulteriori interventi correttivi.

La contrattura capsulare è interessante soprattutto perché rappresenta uno dei principali razionali dell’utilizzo delle matrici dermiche acellulari. In teoria, infatti, l’ADM dovrebbe modulare la risposta infiammatoria e fibrotica intorno alla protesi, riducendo il rischio di formazione di una capsula clinicamente significativa. Per questo motivo, se si vuole capire se la matrice offra davvero un vantaggio rispetto alla ricostruzione senza ADM, la distribuzione dei gradi Baker diventa un dato fondamentale.

Nel nostro studio non sono emerse differenze statisticamente significative tra i due gruppi. È tuttavia riconoscibile un andamento numerico non favorevole all’utilizzo della matrice: il grado Baker I, che corrisponde a una mammella morbida e senza contrattura clinicamente rilevante, è risultato numericamente più frequente nel gruppo no-ADM, mentre i gradi Baker II, III e IV, cioè le forme in cui la contrattura inizia ad avere un significato clinico, sono risultati numericamente più frequenti nel gruppo ADM.

Questo non permette di dire che la matrice aumenti il rischio di contrattura capsulare, perché la differenza non è statisticamente significativa e lo studio non è disegnato per dimostrare un rapporto causale. Però il dato resta importante: nella nostra casistica, l’ADM non ha mostrato alcun effetto protettivo evidente su uno degli *outcome* per cui il suo utilizzo viene più spesso giustificato.

Questo punto pesa molto anche nel ragionamento sul rapporto costo-beneficio. Se un presidio dal costo elevato viene utilizzato anche con l’obiettivo di ridurre la contrattura capsulare, ci si aspetterebbe almeno una tendenza chiara a favore del gruppo ADM. Nel nostro campione, invece, questa tendenza non si osserva; anzi, i gradi Baker clinicamente rilevanti sono numericamente più rappresentati proprio tra le ricostruzioni con matrice.

Per questo motivo, i risultati non escludono che l’ADM possa avere un ruolo in casi selezionati, soprattutto in presenza di condizioni tissutali particolarmente sfavorevoli. Tuttavia, non supportano l’idea che la matrice debba essere utilizzata in modo routinario in tutte le ricostruzioni prepettorali con l’obiettivo di prevenire la contrattura capsulare.

### ***Patient – reported outcomes (BREAST-Q® Version 2.0)***

Nel nostro studio, l'analisi dei domini BREAST-Q® non ha mostrato differenze statisticamente significative tra le ricostruzioni eseguite con ADM e quelle senza matrice. Questo dato è importante perché uno degli argomenti a favore dell'utilizzo delle matrici dermiche acellulari è proprio la possibilità di migliorare il controllo della tasca protesica, la stabilità dell'impianto e, di conseguenza, anche il risultato estetico percepito dalla paziente. Nei nostri dati, però, questo possibile vantaggio non si traduce in un miglioramento statisticamente dimostrabile degli *outcome* riportati dalle pazienti.

Il dominio relativo alla soddisfazione estetica per il seno ricostruito è risultato numericamente più alto nel gruppo ADM rispetto al gruppo no-ADM. Questo potrebbe suggerire un piccolo vantaggio della matrice sul piano estetico, forse legato a una migliore definizione della tasca o a una maggiore stabilità dell'impianto. Tuttavia, la differenza non raggiunge la significatività statistica e quindi non permette di affermare che le pazienti ricostruite con ADM abbiano realmente una soddisfazione estetica superiore.

Gli altri domini sono risultati sostanzialmente sovrapponibili. Il benessere psicosociale, il benessere fisico del torace e il benessere sessuale non hanno mostrato differenze significative tra i due gruppi. Questo suggerisce che, nella nostra casistica, l'assenza della matrice non si associ a un peggioramento della qualità di vita percepita. Anche il dominio relativo al benessere fisico di spalle e schiena è risultato numericamente più favorevole nel gruppo no-ADM, pur senza significatività statistica. Questo dato è interessante perché ricorda come il beneficio funzionale della ricostruzione prepettorale dipenda probabilmente soprattutto dal risparmio del muscolo grande pettorale e dalla corretta esecuzione della tecnica, più che dalla presenza della matrice in sé.

Molto elevata, in entrambi i gruppi, è risultata anche la soddisfazione per il team chirurgico e assistenziale. Questo aspetto riflette verosimilmente la qualità del percorso di cura, della comunicazione medico-paziente e della gestione perioperatoria. Va però interpretato separatamente dagli *outcome* più direttamente legati alla tecnica ricostruttiva, perché misura soprattutto l'esperienza assistenziale complessiva e non l'effetto specifico dell'ADM.

Nel complesso, il BREAST-Q® non evidenzia un vantaggio *patient-reported* significativo associato all'utilizzo della matrice. Alla luce del costo elevato dell'ADM, l'assenza di un miglioramento dimostrabile della soddisfazione estetica e della qualità di vita rappresenta un ulteriore elemento a favore di un impiego selettivo del dispositivo, piuttosto che di un suo utilizzo sistematico.

## **Analisi dei predittori di complicanze postoperatorie**

L'analisi univariata e multivariata è stata eseguita per valutare se alcune variabili cliniche, terapeutiche o chirurgiche potessero influenzare il rischio di complicanze postoperatorie complessive. Questo passaggio è importante soprattutto in uno studio dove la scelta di utilizzare o meno l'ADM non è stata randomizzata, ma dipendeva dalla valutazione del chirurgo e dalle caratteristiche della paziente.

All'analisi univariata, nessuna delle variabili considerate è risultata significativamente associata all'*endpoint* primario. Anche l'utilizzo dell'ADM, pur mostrando un *odds ratio* inferiore a 1, non ha raggiunto la significatività statistica. Questo significa che nei dati si osserva una possibile riduzione numerica del rischio di complicanze nel gruppo ADM, ma questa riduzione non è abbastanza solida da poter essere considerata dimostrata.

Lo stesso risultato emerge anche dall'analisi multivariata. In questo modello, l'ADM è stata valutata insieme ad altri fattori potenzialmente rilevanti, tra cui BMI, radioterapia mammaria omolaterale pregressa, chemioterapia neoadiuvante e spessore preoperatorio del lembo. Anche dopo questo aggiustamento, l'ADM non è risultata un predittore indipendente significativo di riduzione delle complicanze. L'intervallo di confidenza ampio e comprendente l'unità conferma l'incertezza della stima e impedisce di attribuire alla matrice un effetto protettivo certo.

Questo dato è coerente con quanto osservato nell'analisi descrittiva delle complicanze. L'*endpoint* composito mostra una differenza numerica a favore dell'ADM, ma questa differenza non raggiunge la significatività e non viene confermata come associazione indipendente nel modello multivariato. In altre parole, i risultati non dimostrano che la matrice sia un fattore realmente protettivo nei confronti delle complicanze postoperatorie complessive.

Da questo punto di vista, l'analisi dei predittori rafforza una lettura prudente ma critica dell'impiego routinario dell'ADM. I dati non dimostrano una superiorità della ricostruzione senza matrice, ma non confermano neppure che l'ADM riduca in modo indipendente il rischio di complicanze. Questo è un elemento importante, soprattutto considerando che il dispositivo viene spesso utilizzato con l'obiettivo di aumentare la sicurezza della ricostruzione.

## **Spessore preoperatorio dei lembi cutanei**

Un punto particolarmente interessante del presente studio riguarda il ruolo dello spessore preoperatorio dei lembi cutanei. Nella ricostruzione prepettorale, infatti, il lembo di mastectomia non rappresenta soltanto un elemento anatomico, ma uno dei principali determinanti della sicurezza ricostruttiva: un lembo sottile o fragile può teoricamente esporre a un maggiore rischio di sofferenza vascolare, deiscenza, esposizione protesica e necessità di revisione chirurgica.

Proprio per questo motivo, lo spessore del lembo è anche uno degli elementi che più influenzano la scelta intraoperatoria del chirurgo. In assenza di randomizzazione, è plausibile che l'ADM venga utilizzata più spesso quando il chirurgo percepisce una maggiore fragilità dei tessuti o una copertura protesica meno favorevole. La domanda alla base della sottoanalisi era quindi semplice ma clinicamente rilevante: nei casi con lembi più sottili, l'utilizzo della matrice riduce realmente il rischio di complicanze rispetto alla ricostruzione senza ADM?

Per rispondere a questa domanda è stata condotta una sottoanalisi esplorativa sulle mammelle per le quali era disponibile la misurazione dello spessore preoperatorio del lembo. Data la numerosità limitata, l'obiettivo non era ottenere una conclusione definitiva, ma valutare se questo parametro si associasse a un diverso rischio di complicanze e se l'utilizzo dell'ADM potesse modificare tale rischio nelle condizioni tissutali teoricamente più sfavorevoli.

Nella sottopopolazione analizzata, lo spessore preoperatorio del lembo è risultato sovrapponibile tra le ricostruzioni con ADM e quelle senza ADM. Questo dato è importante, perché suggerisce che il gruppo no-ADM non fosse composto semplicemente da casi con lembi nettamente più spessi o più favorevoli.

L'analisi stratificata tra lembi sottili e lembi spessi non ha mostrato differenze statisticamente significative nel rischio di complicanze in relazione all'utilizzo della matrice. Nei lembi sottili, dove teoricamente l'ADM avrebbe dovuto offrire il maggiore vantaggio, le complicanze complessive, le complicanze vascolari e la deiscenza di ferita non sono risultate significativamente ridotte nel gruppo ADM. Lo stesso andamento è stato osservato anche nei lembi più spessi, nei quali la matrice non ha mostrato un beneficio evidente.

È stato inoltre eseguito un appaiamento esplorativo basato sullo spessore preoperatorio del lembo, con l'obiettivo di confrontare mammelle con valori di spessore il più possibile simili. Questo passaggio è importante perché prova a ridurre, almeno in parte, il *bias* legato alla natura non randomizzata dello studio: se il chirurgo tende a scegliere la matrice in base alle caratteristiche del lembo, confrontare pazienti con spessori simili permette di avvicinarsi maggiormente a un confronto alla pari. Anche dopo questo appaiamento, però, non è emersa una riduzione significativa delle complicanze complessive, vascolari o cicatriziali nel gruppo ADM.

Naturalmente questa analisi deve essere letta con cautela. La misurazione dello spessore preoperatorio era disponibile solo in una sottopopolazione della coorte, e il gruppo no-ADM rimaneva numericamente piccolo. Inoltre, lo spessore non esaurisce da solo il concetto di qualità del lembo: perfusione, trofismo cutaneo, tensione, sede dell'incisione, trattamenti pregressi e giudizio intraoperatorio del chirurgo restano elementi fondamentali. Tuttavia, proprio perché lo spessore è uno dei pochi parametri oggettivabili nella valutazione dei lembi, il dato rimane clinicamente interessante.

In sintesi, questa sottoanalisi non permette di definire un *cut-off* di spessore al di sotto del quale l'ADM sia chiaramente necessaria, né dimostra che la matrice riduca le complicanze nei lembi più sottili. Questo risultato è rilevante, perché mette in discussione uno dei principali razionali pratici dell'utilizzo della matrice: l'idea che, nei lembi sottili, l'ADM offra automaticamente una protezione clinicamente apprezzabile. Dai nostri dati, almeno in modo esplorativo, questa protezione non emerge.

### **Confronto con la letteratura scientifica**

I risultati del presente studio si inseriscono in un dibattito ancora aperto sul reale ruolo dell'ADM nella ricostruzione mammaria immediata prepettorale. Nella nostra casistica, l'utilizzo della matrice non si è associato a una riduzione statisticamente significativa delle complicanze complessive, né ha determinato un miglioramento significativo degli *outcome* riportati dalle pazienti. Questo dato è importante perché l'ADM viene comunemente impiegata con un razionale tecnico ben preciso: migliorare il supporto dell'impianto, controllare meglio la tasca protesica, ridurre il rischio di malposizionamento e, almeno teoricamente, contribuire alla riduzione della contrattura capsulare (13,14,79,88). Tuttavia, proprio come emerge dai nostri risultati, la letteratura più recente non dimostra in modo uniforme che questi vantaggi teorici si traducano sempre in un beneficio clinico misurabile.

Il primo dato da confrontare è quello relativo alle complicanze complessive. Nel nostro studio, l'*endpoint* composito è risultato numericamente più frequente nel gruppo senza ADM, ma senza raggiungere la significatività statistica. Questo risultato è in linea con la meta-analisi di Carrillo-Gamboa et al., che ha confrontato ricostruzioni prepettorali con e senza ADM includendo nove studi retrospettivi e 1.455 pazienti (91). Anche in quel lavoro non sono state osservate differenze statisticamente significative per la maggior parte degli *outcome* analizzati, tra cui reintervento, contrattura capsulare, deiscenza, ematoma, rimozione dell'impianto, infezione, necrosi, *rippling* e sieroma (91). Gli autori concludono che la ricostruzione prepettorale con e senza ADM presenta tassi di complicanze complessivamente simili e che l'utilizzo routinario della matrice dovrebbe essere riconsiderato a favore di un impiego più selettivo (91). Questo messaggio è molto vicino a quello che emerge dalla nostra analisi.

Un confronto particolarmente pertinente è quello con lo studio di Hajiesmaeili et al., perché si tratta di una casistica di ricostruzione prepettorale one-stage con e senza mesh/ADM (99). Questo aspetto lo rende più vicino al nostro studio rispetto ai lavori che includono prevalentemente procedure in due tempi con espansore tissutale. Gli autori hanno confrontato 52 pazienti con ADM e 49 senza ADM, riportando *outcome* precoci comparabili tra i due gruppi, senza differenze significative in termini di infezione, sieroma richiedente aspirazione o perdita dell'impianto (99). Anche in questo caso, quindi, la ricostruzione senza matrice non appare associata a un peggioramento

degli *outcome* chirurgici precoci, confermando la possibilità di eseguire una ricostruzione prepettorale senza ADM in pazienti selezionate.

Nel nostro studio, l'analisi delle singole complicanze ha mostrato un quadro più articolato rispetto al solo endpoint composito. Alcune complicanze, come infezione, ematoma e sieroma, sono risultate numericamente più frequenti nel gruppo no-ADM; tuttavia, diverse complicanze vascolari, la revisione chirurgica e i gradi Baker II-IV di contrattura capsulare sono risultati numericamente più rappresentati nel gruppo ADM. Questo dato trova un riscontro interessante nello studio di Bushong et al., che ha confrontato ricostruzioni prepettorali dopo *Nipple-Sparing Mastectomy* con e senza ADM (100). In quella casistica, gli *outcome* complessivi erano simili tra i gruppi, ma l'utilizzo dell'ADM era associato a una maggiore incidenza di necrosi del capezzolo (99). Pur considerando che lo studio includeva sia ricostruzioni *direct-to-implant* sia procedure con espansore, il dato è coerente con la nostra osservazione di una tendenza numerica non favorevole all'ADM sul versante ischemico-necrotico.

Anche lo studio di Kilmer et al., pur non essendo limitato alla ricostruzione prepettorale, aggiunge un elemento utile alla discussione (101). Si tratta di una grande analisi *case-matched* su ricostruzione *implant-based* con e senza ADM, nella quale infezione e sieroma risultavano simili tra i gruppi, mentre la rimozione dell'impianto era più frequente nel gruppo ADM (101). Nel sottogruppo *direct-to-implant*, l'*explantation* risultava anch'essa più frequente nelle pazienti trattate con ADM (101). Questo dato non può essere trasferito direttamente alla nostra casistica, ma va nella stessa direzione di una lettura prudente: l'ADM non garantisce automaticamente un profilo complicativo migliore e, in alcuni contesti, può associarsi a *outcome* sfavorevoli.

Un punto centrale riguarda la contrattura capsulare. Nella nostra casistica, la distribuzione dei gradi Baker non ha mostrato differenze statisticamente significative tra i due gruppi; tuttavia, i gradi clinicamente rilevanti, cioè Baker II-IV, sono risultati numericamente più frequenti nel gruppo ADM. Questo dato è particolarmente interessante perché la riduzione della contrattura capsulare rappresenta uno dei principali argomenti a favore dell'utilizzo della matrice. La meta-analisi di Carrillo-Gamboa et al. riporta invece una tendenza numerica opposta, con un rischio relativo di contrattura inferiore nel gruppo ADM, anche in questo caso senza raggiungere la significatività statistica (91). Letti insieme, questi risultati non permettono di trarre conclusioni definitive, ma mostrano chiaramente come il possibile effetto protettivo dell'ADM sulla contrattura capsulare rimanga ancora incerto. Nel nostro studio, in particolare, questo beneficio non emerge; anzi, l'andamento numerico osservato va nella direzione opposta rispetto a quanto ci si aspetterebbe sulla base del razionale biologico della matrice.

Per quanto riguarda gli *outcome* estetici e i *patient-reported outcomes*, i nostri dati non hanno evidenziato differenze significative tra ricostruzioni con e senza ADM. Il

dominio *Satisfaction with Breasts* del BREAST-Q® è risultato numericamente più alto nel gruppo ADM, ma senza significatività statistica, mentre gli altri domini sono risultati sostanzialmente sovrapponibili. Anche questo dato è coerente con la letteratura più recente, che riconosce un possibile vantaggio estetico teorico dell'ADM, legato al controllo della tasca e alla stabilità dell'impianto, ma non sempre lo conferma con strumenti *patient-reported* standardizzati (91). In questo senso, il nostro studio aggiunge un elemento utile, perché integra il confronto clinico con la valutazione diretta della soddisfazione e della qualità di vita percepita dalle pazienti.

Un aspetto più originale del nostro lavoro riguarda lo spessore preoperatorio dei lembi cutanei. La letteratura riconosce da tempo che la qualità dei lembi di mastectomia è un elemento fondamentale per la sicurezza della ricostruzione prepettorale, soprattutto in relazione al rischio di ischemia, necrosi, deiscenza e complicanze della ferita (54,56,57). Alcuni lavori recenti hanno iniziato a proporre lo spessore del lembo come parametro utile nella scelta del dispositivo peripotesico o nella selezione delle pazienti candidate a ricostruzione prepettorale (102). Tuttavia, per quanto di nostra conoscenza, pochi studi hanno valutato questo parametro all'interno di un confronto diretto tra ricostruzione con e senza ADM. Nella nostra sottoanalisi esplorativa, l'utilizzo della matrice non ha ridotto in modo significativo le complicanze nemmeno nei lembi più sottili, cioè nella condizione in cui il razionale del suo impiego dovrebbe essere più forte. Pur con i limiti legati alla numerosità ridotta, questo rappresenta un elemento interessante, perché prova a collegare la scelta dell'ADM a un parametro anatomico oggettivabile e non solo al giudizio intraoperatorio del chirurgo.

Infine, il tema dei costi assume un peso rilevante nell'interpretazione dei risultati. Diversi lavori hanno sottolineato come l'ADM aumenti in modo significativo il costo della ricostruzione *implant-based* (16,89,92). Anche Carrillo-Gamboa et al. evidenziano che i costi procedurali sono costantemente più elevati quando viene utilizzata la matrice, a fronte di un beneficio clinico non sempre dimostrabile (91). Alla luce dei nostri dati, questo aspetto diventa particolarmente importante: se l'ADM non mostra un vantaggio significativo su complicanze, contrattura capsulare e *patient-reported outcomes*, il suo impiego sistematico rischia di non essere giustificato dal punto di vista costo-beneficio.

Nel complesso, il confronto con la letteratura conferma che il ruolo dell'ADM nella ricostruzione prepettorale non può essere considerato definitivamente stabilito. I nostri risultati sono coerenti con i lavori più recenti che non dimostrano una chiara superiorità della matrice rispetto alla ricostruzione senza ADM. Il contributo principale del presente studio è quello di aggiungere a questo confronto anche una valutazione dei *patient-reported outcomes* e una sottoanalisi esplorativa dello spessore dei lembi cutanei, suggerendo che l'ADM dovrebbe essere considerata uno strumento utile in casi selezionati, ma non necessariamente un passaggio routinario della ricostruzione prepettorale.

## **Limiti dello studio**

Il presente studio presenta alcuni limiti che devono essere considerati nell'interpretazione dei risultati. Il primo è legato alla natura retrospettiva e monocentrica dell'analisi. I dati derivano infatti dall'esperienza di un singolo centro e da procedure eseguite nella normale pratica clinica, senza una randomizzazione tra ricostruzione con ADM e ricostruzione senza ADM. Questo aspetto è particolarmente importante, perché la scelta di utilizzare o meno la matrice è stata affidata alla valutazione del chirurgo e alle caratteristiche del singolo caso, introducendo inevitabilmente un possibile bias di selezione.

Un secondo limite riguarda lo sbilanciamento numerico tra i due gruppi. La maggior parte delle mammelle incluse nello studio è stata ricostruita con ADM, mentre il gruppo no-ADM è risultato molto più piccolo. Questa differenza riduce la potenza statistica del confronto e rende più difficile evidenziare eventuali differenze reali tra le due strategie ricostruttive, soprattutto per complicanze poco frequenti. Per lo stesso motivo, anche le analisi di regressione e le analisi esplorative devono essere interpretate con cautela.

Va inoltre considerata la presenza di dati mancanti per alcune variabili. Per questo motivo l'analisi principale si è concentrata sulle variabili più complete e clinicamente rilevanti, evitando di attribuire eccessivo peso a informazioni disponibili solo in una parte limitata della coorte. Questo limite riguarda in particolare alcune variabili oncologiche, alcuni dati anamnestici e la sottoanalisi relativa allo spessore preoperatorio dei lembi cutanei.

Un ulteriore limite è rappresentato dal follow-up. La contrattura capsulare è stata valutata nel follow-up disponibile, con un tempo minimo di osservazione di 6 mesi; tuttavia, questo *outcome* può evolvere anche a distanza di tempo più lunga. Un follow-up più prolungato permetterebbe quindi di valutare con maggiore accuratezza la stabilità del risultato protesico e l'eventuale comparsa tardiva di contrattura capsulare o altre complicanze ricostruttive.

Anche la valutazione mediante BREAST-Q® presenta alcune limitazioni. I questionari erano disponibili solo per una sottopopolazione della coorte complessiva, e questo potrebbe introdurre un bias di risposta: è possibile, ad esempio, che le pazienti più motivate, più soddisfatte o con un decorso postoperatorio più favorevole siano state più propense a completare il questionario. Nonostante ciò, l'integrazione dei patient-reported outcomes rimane un elemento importante dello studio, perché consente di valutare il risultato ricostruttivo anche dal punto di vista della paziente.

Infine, la sottoanalisi sullo spessore preoperatorio dei lembi cutanei deve essere considerata esclusivamente esplorativa. Pur rappresentando un elemento originale e clinicamente interessante, è stata condotta su una numerosità limitata e con uno sbilanciamento importante tra ADM e no-ADM. Va inoltre considerato che lo spessore

misurato alla RM preoperatoria rappresenta una stima anatomica della copertura cutaneo-sottocutanea disponibile, ma non corrisponde necessariamente allo spessore del lembo effettivamente confezionato durante la mastectomia. Quest'ultimo dipende infatti anche dal piano di dissezione chirurgica e dalla quantità di tessuto sottocutaneo preservato intraoperatoriamente. Sarebbe quindi utile, in studi futuri, integrare la valutazione preoperatoria con la misurazione dello spessore postoperatorio o intraoperatorio dei lembi; tuttavia, nella presente casistica, tale dato era disponibile solo per un numero molto limitato di pazienti. I risultati ottenuti sono quindi utili per generare ipotesi, ma non permettono di definire cut-off decisionali o indicazioni definitive sull'utilizzo della matrice in base allo spessore del lembo.

### **Implicazioni cliniche e prospettive future**

I risultati di questo studio portano a una riflessione critica sull'utilizzo routinario dell'ADM nella ricostruzione mammaria immediata prepettorale. Nella nostra casistica, la ricostruzione senza matrice non si è associata a un aumento statisticamente significativo delle complicanze complessive, delle singole complicanze chirurgiche o a un peggioramento degli *outcome* riportati dalle pazienti. Questo dato suggerisce che, in pazienti selezionate, la ricostruzione prepettorale senza ADM possa rappresentare una strategia sicura e clinicamente accettabile.

Il punto centrale non è affermare che l'ADM non abbia mai un ruolo, ma che i nostri dati non ne supportano l'utilizzo sistematico. La matrice viene spesso impiegata con l'obiettivo di aumentare la sicurezza della ricostruzione, migliorare il controllo della tasca protesica e ridurre alcune complicanze, tra cui la contrattura capsulare. Tuttavia, nel presente studio questi vantaggi non sono emersi in modo statisticamente dimostrabile. Inoltre, alcune complicanze clinicamente rilevanti, come diversi eventi ischemico-necrotici, la revisione chirurgica e i gradi Baker II-IV di contrattura capsulare, sono risultate numericamente più frequenti nel gruppo ADM rispetto al gruppo no-ADM, pur senza raggiungere la significatività statistica. Questo non permette di attribuire alla matrice un effetto sfavorevole, ma rende difficile sostenere un suo beneficio protettivo costante.

Un aspetto particolarmente rilevante riguarda lo spessore dei lembi cutanei. Dal punto di vista chirurgico, sarebbe ragionevole aspettarsi che l'ADM possa essere più utile proprio nei lembi più sottili, cioè nei casi in cui la copertura tissutale dell'impianto è teoricamente meno favorevole. Tuttavia, la sottoanalisi esplorativa condotta nel nostro studio non ha confermato questa ipotesi: nei lembi sottili, l'utilizzo della matrice non si è associato a una riduzione significativa delle complicanze complessive, vascolari o cicatriziali rispetto alla ricostruzione senza ADM. Anche l'appaiamento esplorativo basato sullo spessore del lembo non ha evidenziato un vantaggio chiaro della matrice.

Questo dato, pur con tutti i limiti legati alla numerosità ridotta, è clinicamente interessante. Se nemmeno nel sottogruppo in cui il rationale dell'ADM dovrebbe essere

più forte emerge un beneficio evidente, diventa difficile considerare la matrice un passaggio obbligato della ricostruzione prepettorale. Al contrario, i risultati sembrano orientare verso un approccio più selettivo e critico, in cui la decisione di utilizzare l'ADM non sia automatica, ma realmente giustificata dal singolo caso.

Alla luce del costo elevato del dispositivo, questa considerazione assume un peso ancora maggiore. In assenza di una riduzione significativa delle complicanze, della contrattura capsulare o di un miglioramento dimostrabile dei *patient-reported outcomes*, l'utilizzo routinario dell'ADM rischia di non offrire un rapporto costo-beneficio favorevole. Questo non significa escluderne l'impiego, ma riservarlo a situazioni in cui il chirurgo identifichi una reale necessità tecnica, evitando che la matrice venga utilizzata come standard indipendentemente dalle caratteristiche della paziente e dei tessuti.

In prospettiva, sarebbero necessari studi prospettici, multicentrici e con gruppi più bilanciati, capaci di valutare in modo più robusto il ruolo dell'ADM e di definire meglio quali pazienti possano beneficiarne realmente. Particolarmente interessante sarebbe approfondire il rapporto tra spessore dei lembi, qualità tissutale e complicanze ricostruttive, cercando di individuare parametri oggettivi utili a guidare la scelta intraoperatoria. Il presente studio non permette di definire un *cut-off* decisionale, ma suggerisce che lo spessore del lembo, da solo, non sembri sufficiente a giustificare automaticamente l'utilizzo della matrice. Parallelamente, sarebbe utile integrare gli *outcome* clinici e *patient-reported* con una valutazione economica dedicata, attraverso un'analisi dei costi o di costo-efficacia, al fine di stabilire se l'eventuale beneficio dell'ADM sia proporzionato al maggiore impatto economico del dispositivo.

## 5 Conclusioni

Il presente studio ha confrontato gli *outcome* clinici e i risultati riportati dalle pazienti sottoposte a *Nipple-Sparing Mastectomy* con ricostruzione mammaria immediata prepettorale, valutando il ruolo dell'utilizzo della matrice dermica acellulare rispetto alla ricostruzione eseguita senza ADM.

Nella coorte analizzata, l'impiego della matrice non si è associato a una riduzione statisticamente significativa delle complicanze postoperatorie complessive né delle singole complicanze chirurgiche considerate. Sebbene l'*endpoint* composito abbia mostrato una differenza numerica a favore del gruppo ADM, l'analisi delle singole complicanze non ha evidenziato un vantaggio uniforme della matrice. In particolare, alcune complicanze clinicamente rilevanti, tra cui eventi ischemico-necrotici, revisione chirurgica e gradi clinicamente apprezzabili di contrattura capsulare, sono risultate numericamente più frequenti nel gruppo ADM, pur senza raggiungere la significatività statistica.

Anche gli *outcome* riportati dalle pazienti mediante BREAST-Q® *Version 2.0* non hanno mostrato differenze statisticamente significative tra le due strategie ricostruttive. Questo suggerisce che, nella popolazione studiata, l'assenza della matrice non si associ a un peggioramento misurabile della soddisfazione estetica, del benessere psicofisico o della qualità di vita percepita.

L'analisi dello spessore preoperatorio dei lembi cutanei, pur condotta in una sottopopolazione limitata e con finalità esplorativa, non ha evidenziato un beneficio significativo dell'ADM nemmeno nei casi con lembi più sottili, cioè nella condizione in cui il razionale teorico del suo utilizzo dovrebbe essere più forte. Questo dato, seppur preliminare, rappresenta un elemento originale dello studio e merita ulteriori approfondimenti in casistiche più ampie.

Nel complesso, i risultati ottenuti non dimostrano una superiorità della ricostruzione senza ADM, ma mettono in discussione la necessità di utilizzare sistematicamente la matrice in tutte le ricostruzioni prepettorali.

Alla luce dell'elevato costo del dispositivo e dell'assenza di un beneficio clinico o *patient-reported* statisticamente dimostrabile nella presente casistica, appare ragionevole orientarsi verso un impiego più selettivo e personalizzato della matrice, basato sulle caratteristiche della paziente, sulla qualità dei lembi cutanei, sul rischio ricostruttivo complessivo e sul giudizio intraoperatorio del chirurgo.

Saranno necessari studi prospettici, multicentrici e con maggiore numerosità campionaria per confermare questi risultati, definire meglio quali pazienti possano realmente beneficiare dell'ADM e valutare in modo più strutturato il rapporto costo-beneficio del suo utilizzo nella ricostruzione mammaria prepettorale.

## 6 Bibliografia

1. Łukasiewicz S, Czezelewski M, Forma A, Baj J, Sitarz R, Stanisławek A. Breast Cancer—Epidemiology, Risk Factors, Classification, Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies—An Updated Review. *Cancers*. 25 agosto 2021;13(17):4287. doi:10.3390/cancers13174287
2. Moo TA, Sanford R, Dang C, Morrow M. Overview of Breast Cancer Therapy. *PET Clinics*. luglio 2018;13(3):339–54. doi:10.1016/j.cpet.2018.02.006
3. Loibl S, André F, Bachelot T, Barrios CH, Bergh J, Burstein HJ, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. febbraio 2024;35(2):159–82. doi:10.1016/j.annonc.2023.11.016
4. Associazione Italiana di Oncologia Medica. Linee guida AIOM: Carcinoma della Mammella [Linea guida] [Internet]. Milano: AIOM; 2023. Disponibile su: <https://www.aiom.it/linee-guida-aiom-2023-carcinoma-mammario-in-stadio-precoce/>
5. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer [Report]. NCCN; 2026.
6. Galimberti V, Vicini E, Corso G, Morigi C, Fontana S, Sacchini V, et al. Nipple-sparing and skin-sparing mastectomy: Review of aims, oncological safety and contraindications. *The Breast*. agosto 2017;34:S82–4. doi:10.1016/j.breast.2017.06.034
7. Zele DV, Heymans O. Breast Implants A Review. *Acta Chirurgica Belgica*. gennaio 2004;104(2):158–65. doi:10.1080/00015458.2004.11679528
8. Siliprandi M, Vaccari S, Lisa AVE, Furlan S, Di Giuli R, Klinger FM, et al. Polyurethane-coated silicone breast implants: A viable option for primary augmentation mammoplasty: A systematic review and technical considerations. *JPRAS Open*. giugno 2025;44:463–78. doi:10.1016/j.jptra.2025.03.019
9. Lentz R, Alcon A, Sbitany H. Correction of animation deformity with subpectoral to prepectoral implant exchange. *Gland Surg*. febbraio 2019;8(1):75–81. doi:10.21037/gs.2018.09.05
10. Sinnott CJ, Pronovost MT, Hodyl C, Lynch M, Young F, Edwards S, et al. An 11-year retrospective analysis of clinical outcomes after prepectoral implant-based breast reconstruction performed by a single surgeon. *Ann Breast Surg*. dicembre 2022;6:31–31. doi:10.21037/abs-21-78
11. Ostapenko E, Nixdorf L, Devyatko Y, Exner R, Wimmer K, Fitzal F. Prepectoral Versus Subpectoral Implant-Based Breast Reconstruction: A Systemic Review and

Meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. gennaio 2023;30(1):126–36. doi:10.1245/s10434-022-12567-0

12. Mégevand V, Scampa M, McEvoy H, Kalbermatten DF, Oranges CM. Comparison of Outcomes Following Prepectoral and Subpectoral Implants for Breast Reconstruction: Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers*. 30 agosto 2022;14(17):4223. doi:10.3390/cancers14174223

13. Margulies IG, Salzberg CA. The use of acellular dermal matrix in breast reconstruction: evolution of techniques over 2 decades. *Gland Surg*. febbraio 2019;8(1):3–10. doi:10.21037/gs.2018.10.05

14. Warriar S, Nguyen CL, Easwaralingam N. Acellular dermal matrices in breast reconstruction: a narrative review and institutional perspective. *Ann Breast Surg*. giugno 2021;5:17–17. doi:10.21037/abs-20-68

15. Clark RC, Reese MD, Attalla P, Camacho JM, Hirpara MM, Delong MR, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Synthetic Mesh Outcomes in Alloplastic Breast Reconstruction. *Aesthetic Surgery Journal Open Forum*. 4 gennaio 2024;6:ojae066. doi:10.1093/asjof/ojae066

16. Bank J, Phillips NA, Park JE, Song DH. Economic Analysis and Review of the Literature on Implant-Based Breast Reconstruction With and Without the Use of the Acellular Dermal Matrix. *Aesth Plast Surg*. dicembre 2013;37(6):1194–201. doi:10.1007/s00266-013-0213-2

17. Xu H, Xu B, Department of Medical Oncology, National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China. Breast cancer: Epidemiology, risk factors and screening. *Chinese Journal of Cancer Research*. 2023;35(6):565–83. doi:10.21147/j.issn.1000-9604.2023.06.02

18. Sokolova A, Johnstone KJ, McCart Reed AE, Simpson PT, Lakhani SR. Hereditary breast cancer: syndromes, tumour pathology and molecular testing. *Histopathology*. gennaio 2023;82(1):70–82. doi:10.1111/his.14808

19. Yerushalmi R, Tyldesley S, Woods R, Kennecke HF, Speers C, Gelmon KA. Is breast-conserving therapy a safe option for patients with tumor multicentricity and multifocality? *Annals of Oncology*. aprile 2012;23(4):876–81. doi:10.1093/annonc/mdr326

20. Poenaru MO, Amza M, Toma CV, Augustin FE, Pacu I, Zampieri G, et al. Multicentric and Multifocal Breast Tumors—Narrative Literature Review. *Cancers*. 20 ottobre 2025;17(20):3380. doi:10.3390/cancers17203380

21. Yu M, Xia L, Cao B, Wang M, Liu S, Liu S, et al. A retrospective comparative cohort study of SEER database analysis of the prognostic value of breast-conserving surgery and mastectomy in patients with multifocal multicenter breast cancer. *Gland Surg.* febbraio 2023;12(2):165–82. doi:10.21037/gs-22-682
22. Fang M, Zhang X, Zhang H, Wu K, Yu Y, Sheng Y. Local Control of Breast Conservation Therapy versus Mastectomy in Multifocal or Multicentric Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Breast Care.* 2019;14(4):188–93. doi:10.1159/000499439
23. Sun Y, Gao L, Zhou X, Wang Z, Li Y, Sun Q. Local Recurrence and Survival Outcomes of Multifocal/Multicentric Breast Cancer After Breast Conserving Therapy: A systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical Breast Cancer.* aprile 2025;25(3):e229-e239.e9. doi:10.1016/j.clbc.2024.10.009
24. Anderson BO, Masetti R, Silverstein MJ. Oncoplastic approaches to partial mastectomy: an overview of volume-displacement techniques. *The Lancet Oncology.* marzo 2005;6(3):145–57. doi:10.1016/S1470-2045(05)01765-1
25. Nardello SM, Bloom JA, Gaffney KA, Singhal M, Persing S, Chatterjee A. Practical oncoplastic surgery techniques needed for practice. *Ann Transl Med.* ottobre 2023;11(11):383–383. doi:10.21037/atm-23-1536
26. Clough KB, Kaufman GJ, Nos C, Buccimazza I, Sarfati IM. Improving Breast Cancer Surgery: A Classification and Quadrant per Quadrant Atlas for Oncoplastic Surgery. *Ann Surg Oncol.* maggio 2010;17(5):1375–91. doi:10.1245/s10434-009-0792-y
27. Shien T, Iwata H. Adjuvant and neoadjuvant therapy for breast cancer. *Japanese Journal of Clinical Oncology.* 9 marzo 2020;50(3):225–9. doi:10.1093/jjco/hyz213
28. Curigliano G, Burstein HJ, Winer EP, Gnant M, Dubsy P, Loibl S, et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Annals of Oncology.* agosto 2017;28(8):1700–12. doi:10.1093/annonc/mdx308
29. Conti M, Morciano F, Bufi E, D'Angelo A, Panico C, Di Paola V, et al. Surgical Planning after Neoadjuvant Treatment in Breast Cancer: A Multimodality Imaging-Based Approach Focused on MRI. *Cancers.* 24 febbraio 2023;15(5):1439. doi:10.3390/cancers15051439
30. Lorentzen T, Heidemann LN, Möller S, Bille C. Impact of neoadjuvant chemotherapy on surgical complications in breast cancer: A systematic review and

meta-analysis. *European Journal of Surgical Oncology*. gennaio 2022;48(1):44–52. doi:10.1016/j.ejso.2021.09.007

31. Yun JH, Diaz R, Orman AG. Breast Reconstruction and Radiation Therapy. *Cancer Control*. 1 gennaio 2018;25(1):1073274818795489. doi:10.1177/1073274818795489

32. Zheng C, Liu J, Wen Y, Lin S, Han H, Xu C. A systematic review and meta-analysis of postmastectomy radiation therapy on prepectoral versus subpectoral breast reconstruction. *Front Surg*. 9 gennaio 2023;9:1019950. doi:10.3389/fsurg.2022.1019950

33. Ewing JN, Gala Z, Lemdani MS, Iii SJK, Azoury SC. The radiated breast and autologous reconstruction: benefits and alternatives. *Plast Aesthet Res*. 24 giugno 2024. doi:10.20517/2347-9264.2024.11

34. Vinsensia M, Schaub R, Meixner E, Hoegen P, Ariens N, Forster T, et al. Incidence and Risk Assessment of Capsular Contracture in Breast Cancer Patients following Post-Mastectomy Radiotherapy and Implant-Based Reconstruction. *Cancers*. 7 gennaio 2024;16(2):265. doi:10.3390/cancers16020265

35. Pu Y, Mao TC, Zhang YM, Wang S liang, Fan DL. The role of postmastectomy radiation therapy in patients with immediate prosthetic breast reconstruction: A meta-analysis. *Medicine*. febbraio 2018;97(6):e9548. doi:10.1097/MD.00000000000009548

36. Guo X, Wang Z, Wang Y, Jin X. Optimal timing of postmastectomy radiotherapy in two-stage prosthetic breast reconstruction: An updated meta-analysis. *International Journal of Surgery*. settembre 2022;105:106814. doi:10.1016/j.ijso.2022.106814

37. Hart SE, Brown DL, Kim HM, Qi J, Hamill JB, Wilkins EG. Association of Clinical Complications of Chemotherapy and Patient-Reported Outcomes After Immediate Breast Reconstruction. *JAMA Surg*. 1 settembre 2021;156(9):847. doi:10.1001/jamasurg.2021.2239

38. Huttunen T, Leidenius M, Jahkola T, Mattson J, Suominen S, Meretoja T. Delay in the initiation of adjuvant chemotherapy in patients with breast cancer with mastectomy with or without immediate breast reconstruction. *BJS Open*. 7 luglio 2022;6(4):zrac096. doi:10.1093/bjsopen/zrac096

39. Metere A, Fabiani E, Lonardo MT, Giannotti D, Pace D, Giacomelli L. Nipple-Sparing Mastectomy Long-Term Outcomes: Early and Late Complications. *Medicina*. 8 aprile 2020;56(4):166. doi:10.3390/medicina56040166

40. Dengsoe IB, Sabitovic A, Damsgaard TE. A systematic review on the effect of immediate autologous microsurgical breast reconstruction on the timely initiation of adjuvant therapy. *Plast Aesthet Res*. 28 giugno 2024. doi:10.20517/2347-9264.2024.20

41. Freeman MD, Gopman JM, Salzberg CA. The evolution of mastectomy surgical technique: from mutilation to medicine. *Gland Surg.* giugno 2018;7(3):308–15. doi:10.21037/gs.2017.09.07
42. Plesca M, Bordea C, El Houcheimi B, Ichim E, Blidaru A. Evolution of radical mastectomy for breast cancer. *J Med Life.* 2016;9(2):183–6. PubMed PMID: 27453752; PubMed Central PMCID: PMC4863512.
43. Veronesi U, Saccozzi R, Del Vecchio M, Banfi A, Clemente C, De Lena M, et al. Comparing Radical Mastectomy with Quadrantectomy, Axillary Dissection, and Radiotherapy in Patients with Small Cancers of the Breast. *N Engl J Med.* 2 luglio 1981;305(1):6–11. doi:10.1056/NEJM198107023050102
44. Rehnke RD, Groening RM, Van Buskirk ER, Clarke JM. Anatomy of the Superficial Fascia System of the Breast: A Comprehensive Theory of Breast Fascial Anatomy. *Plastic & Reconstructive Surgery.* novembre 2018;142(5):1135–44. doi:10.1097/PRS.0000000000004948
45. De La Cruz L, Moody AM, Tappy EE, Blankenship SA, Hecht EM. Overall Survival, Disease-Free Survival, Local Recurrence, and Nipple–Areolar Recurrence in the Setting of Nipple-Sparing Mastectomy: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Ann Surg Oncol.* ottobre 2015;22(10):3241–9. doi:10.1245/s10434-015-4739-1
46. Lanitis S, Tekkis PP, Sgourakis G, Dimopoulos N, Al Mufti R, Hadjiminias DJ. Comparison of Skin-Sparing Mastectomy Versus Non–Skin-Sparing Mastectomy for Breast Cancer: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Annals of Surgery.* aprile 2010;251(4):632–9. doi:10.1097/SLA.0b013e3181d35bf8
47. Gahm J, Hansson P, Brandberg Y, Wickman M. Breast sensibility after bilateral risk-reducing mastectomy and immediate breast reconstruction: A prospective study. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery.* novembre 2013;66(11):1521–7. doi:10.1016/j.bjps.2013.06.054
48. De Vita R, Pozzi M, Zoccali G, Costantini M, Gullo P, Buccheri EM, et al. Skin-reducing mastectomy and immediate breast reconstruction in patients with macromastia. *J Exp Clin Cancer Res.* dicembre 2015;34(1):120. doi:10.1186/s13046-015-0227-5
49. Nava MB, Cortinovis U, Ottolenghi J, Riggio E, Pennati A, Catanuto G, et al. Skin-Reducing Mastectomy: Plastic and Reconstructive Surgery. settembre 2006;118(3):603–10. doi:10.1097/01.prs.0000233024.08392.14
50. Rapisarda IF, Cook LJ, Gilani SNS, Bonomi R. Nipple-Sparing Skin-Reducing Mastectomy for Women with Large and Ptotic Breasts: a 6-Year, Single-Centre Experience with the Bipedicled Dermal Flap Approach. *Indian J Surg.* giugno 2021;83(S2):446–53. doi:10.1007/s12262-021-02725-1

51. Bayram Y, Kulahci Y, Irgil C, Calikapan M, Noyan N. Skin-Reducing Subcutaneous Mastectomy Using a Dermal Barrier Flap and Immediate Breast Reconstruction with an Implant: A New Surgical Design for Reconstruction of Early-Stage Breast Cancer. *Aesth Plast Surg.* febbraio 2010;34(1):71–7. doi:10.1007/s00266-009-9452-7
52. Caputo GG, Marchetti A, Dalla Pozza E, Vigato E, Domenici L, Cigna E, et al. Skin-Reduction Breast Reconstructions with Prepectoral Implant. *Plastic & Reconstructive Surgery.* giugno 2016;137(6):1702–5. doi:10.1097/PRS.0000000000002227
53. Bille C. Perspectivising tumescent mastectomy: innovation in preserving mastectomy skin flap perfusion—a narrative review. *Ann Breast Surg.* marzo 2022;6:5–5. doi:10.21037/abs-21-4
54. Robertson SA, Rusby JE, Cutress RI. Determinants of optimal mastectomy skin flap thickness. *British Journal of Surgery.* 10 giugno 2014;101(8):899–911. doi:10.1002/bjs.9470
55. Andersson MN, Sund M, Svensson J, Björkgren A, Wiberg R. Prophylactic mastectomy – Correlation between skin flap thickness and residual glandular tissue evaluated postoperatively by imaging. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery.* giugno 2022;75(6):1813–9. doi:10.1016/j.bjps.2022.01.031
56. Frey JD, Salibian AA, Choi M, Karp NS. Mastectomy Flap Thickness and Complications in Nipple-Sparing Mastectomy: Objective Evaluation using Magnetic Resonance Imaging. *Plastic and Reconstructive Surgery - Global Open.* agosto 2017;5(8):e1439. doi:10.1097/GOX.0000000000001439
57. Robertson S, Jeevaratnam J, Agrawal A, Cutress R. Mastectomy skin flap necrosis: challenges and solutions. *BCTT.* marzo 2017;Volume 9:141–52. doi:10.2147/BCTT.S81712
58. Alderman AK, Wilkins EG, Kim HM, Lowery JC. Complications in Postmastectomy Breast Reconstruction: Two-Year Results of the Michigan Breast Reconstruction Outcome Study: *Plastic and Reconstructive Surgery.* giugno 2002;109(7):2265–74. doi:10.1097/00006534-200206000-00015
59. Cordeiro PG, Albornoz CR, McCormick B, Hudis CA, Hu Q, Heerdt A, et al. What Is the Optimum Timing of Postmastectomy Radiotherapy in Two-Stage Prosthetic Reconstruction: Radiation to the Tissue Expander or Permanent Implant? *Plastic and Reconstructive Surgery.* giugno 2015;135(6):1509–17. doi:10.1097/PRS.0000000000001278

60. Momoh AO, Ahmed R, Kelley BP, Aliu O, Kidwell KM, Kozlow JH, et al. A Systematic Review of Complications of Implant-based Breast Reconstruction with Preconstruction and Postreconstruction Radiotherapy. *Ann Surg Oncol.* gennaio 2014;21(1):118–24. doi:10.1245/s10434-013-3284-z
61. Salibian AA, Frey JD, Bekisz JM, Karp NS, Choi M. Ischemic Complications after Nipple-sparing Mastectomy: Predictors of Reconstructive Failure in Implant-based Reconstruction and Implications for Decision-making. *Plastic and Reconstructive Surgery - Global Open.* maggio 2019;7(5):e2280. doi:10.1097/GOX.0000000000002280
62. Meshkin DH, Firriolo JM, Karp NS, Salibian AA. Management of complications following implant-based breast reconstruction: a narrative review. *Ann Transl Med.* dicembre 2023;11(12):416–416. doi:10.21037/atm-23-1384
63. Ragaini EM, Ferrari C, Comunian R, Cavallero MF, Vaccari S, Bavaro DF, et al. Infections in Implant-Based Breast Reconstruction: A Systematic Review of Risk Factors, Prevention, and Salvage Strategies. *Aesthetic Surgery Journal Open Forum.* 14 gennaio 2026;8:ojag044. doi:10.1093/asjof/ojag044
64. Iliescu-Glaja M, Simion F, Stoian D, Grujic D, Tarta C, Bogdan R, et al. Capsular Contracture in Implant-Based Breast Reconstruction: A Comprehensive Narrative Review of Pathophysiology, Risk Factors, and Contemporary Controversies. *Medicina.* 27 aprile 2026;62(5):831. doi:10.3390/medicina62050831
65. Perry D, Frame J. The history and development of breast implants. *annals.* settembre 2020;102(7):478–82. doi:10.1308/rcsann.2020.0003
66. Tindholdt T.T.; Mesic H.; Tønseth K.A.; Harbo S.O. Silikonbrystimplantater gjennom 40 år. *Vol. 125.* 2005:739–41.
67. Homsy A, Rüegg E, Montandon D, Vlastos G, Modarressi A, Pittet B. Breast Reconstruction: A Century of Controversies and Progress. *Annals of Plastic Surgery.* aprile 2018;80(4):457–63. doi:10.1097/SAP.0000000000001312
68. Al Sammour C, Dziubek M, Danino MA, Ortiz S. Silicone particles in breast implant capsules: A retrospective single-center study evaluating silicone bleeding. *Annales de Chirurgie Plastique Esthétique.* luglio 2025;70(4):324–34. doi:10.1016/j.anplas.2025.02.006
69. Hospital General de Zona 6 Tepeji Del Río. Instituto Mexicano del seguro social, Esmeralda Muñoz Avendaño AL. Literature Review on the Different Types of Breast Implants: Advantages and Disadvantages. *IJMSCRs.* 22 maggio 2023;03. doi:10.47191/ijmscrs/v3-i5-46

70. Foroushani FT, Dzobo K, Khumalo NP, Mora VZ, De Mezerville R, Bayat A. Advances in surface modifications of the silicone breast implant and impact on its biocompatibility and biointegration. *Biomater Res.* 30 settembre 2022;26(1):80. doi:10.1186/s40824-022-00314-1
71. Daniels AU. Silicone breast implant materials. *Swiss Med Wkly.* 15 luglio 2012;142(2930):w13614. doi:10.4414/smw.2012.13614
72. Brown MH, Shenker R, Silver SA. Cohesive Silicone Gel Breast Implants in Aesthetic and Reconstructive Breast Surgery: Plastic and Reconstructive Surgery. settembre 2005;116(3):768–79. doi:10.1097/01.prs.0000176259.66948.e7
73. Shadrin VV, Plaksin SA, Platunova VA. Long-term durability of silicone breast implants. *Explor BioMat-X.* 9 aprile 2025;2:101334. doi:10.37349/ebmx.2025.101334
74. Ramalho ADAL, Tavares AA, Da Silva HN, Navarro RF, Da Silva VAVC, Melchior SC, et al. Safety and Performance of Postmarketing Breast Implants: An Integrated Review with Technovigilance Data. *JCM.* 12 giugno 2025;14(12):4164. doi:10.3390/jcm14124164
75. Tanas Y, Tanas S, Tanas J, Cato L, Nguyen P, Wang J, et al. A Head-to-Head Meta-Analysis of 35,052 Smooth vs Textured Implants in Breast Reconstruction and Augmentation. *Aesthetic Surgery Journal Open Forum.* 14 gennaio 2026;8:ojag032. doi:10.1093/asjof/ojag032
76. Highton L, Johnson R, Kirwan C, Murphy J. Prepectoral Implant-Based Breast Reconstruction. *Plastic and Reconstructive Surgery - Global Open.* settembre 2017;5(9):e1488. doi:10.1097/GOX.0000000000001488
77. Fracol M, Feld LN, Chiu WK, Kim JYS. An overview of animation deformity in prosthetic breast reconstruction. *Gland Surg.* febbraio 2019;8(1):95–101. doi:10.21037/g.s.2018.09.09
78. Taj S, Chandavarkar R, Vidya R. Current Global Trends in Prepectoral Breast Reconstruction. *Medicina.* 3 marzo 2024;60(3):431. doi:10.3390/medicina60030431
79. Tork S, Jefferson RC, Janis JE. Acellular Dermal Matrices: Applications in Plastic Surgery. *Seminars in Plastic Surgery.* agosto 2019;33(03):173–84. doi:10.1055/s-0039-1693019
80. Gabriel A, Gottenger R, Kabaria N, Huang LT, Leamy P, Stefanelli V, et al. Host Biologic Response to Acellular Dermal Matrices of Human and Porcine Origin. *Aesthetic Surgery Journal Open Forum.* 14 gennaio 2026;8:ojaf174. doi:10.1093/asjof/ojaf174

81. Boháč M, Danišovič L, Koller J, Dragůňová J, Varga I. What happens to an acellular dermal matrix after implantation in the human body? A histological and electron microscopic study. *Eur J Histochem.* 22 gennaio 2018. doi:10.4081/ejh.2018.2873
82. Choi YS, You HJ, Lee TY, Kim DW. Comparing Complications of Biologic and Synthetic Mesh in Breast Reconstruction: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Arch Plast Surg.* gennaio 2023;50(01):003–9. doi:10.1055/a-1964-8181
83. Khan A, Tasoulis MK, Teoh V, Tanska A, Edmonds R, Gui G. Pre-pectoral one-stage breast reconstruction with anterior biological acellular dermal matrix coverage. *Gland Surg.* marzo 2021;10(3):1002–9. doi:10.21037/ga-20-652
84. Vidya R, Masià J, Cawthorn S, Berna G, Bozza F, Gardetto A, et al. Evaluation of the effectiveness of the prepectoral breast reconstruction with Braxon dermal matrix: First multicenter European report on 100 cases. *Breast J.* novembre 2017;23(6):670–6. doi:10.1111/tbj.12810
85. Berna G, De Grazia A, Antoniazzi E, Romeo M, Dell’Antonia F, Lovero S, et al. Novel three-dimensional acellular dermal matrix for prepectoral breast reconstruction: First year in review with BRAXON®Fast. *Front Surg.* 5 settembre 2022;9:970053. doi:10.3389/fsurg.2022.970053
86. Finkelstein E, Perez Quirante F, Clark M, McLaughlin S, Lessard AS, Danker S, et al. Acellular Dermal Matrix Thickness and Outcomes in Prepectoral Implant-Based Breast Reconstruction. *Plastic and Reconstructive Surgery - Global Open.* 18 ottobre 2023;11(10S):32–32. doi:10.1097/01.GOX.0000992024.79330.f0
87. Glynou SP, Sousi S, Cook H, Zargaran A, Zargaran D, Mosahebi A. A comparison of acellular dermal matrices (ADM) efficacy and complication profile in women undergoing implant-based breast reconstruction: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Cancer.* 31 dicembre 2024;24(1):1598. doi:10.1186/s12885-024-13359-3
88. Petrie K, Cox CT, Becker BC, MacKay BJ. Clinical applications of acellular dermal matrices: A review. *Scars, Burns & Healing.* gennaio 2022;8:20595131211038313. doi:10.1177/20595131211038313
89. Aliotta RE, Duraes EFR, Scomacao I, Morisada M, Orra S, Moreira A, et al. A controlled cost and outcomes analysis of acellular dermal matrix and implant-based reconstruction. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery.* giugno 2021;74(6):1229–38. doi:10.1016/j.bjps.2020.10.079
90. ElSewify O, ElAbd R, ElEter L, Barone N, Willey B, Lin SJ, et al. Aesthetic outcomes and surgical complications of acellular dermal matrix in immediate direct-to-

implant breast reconstruction: A meta-analysis of comparative studies. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*. marzo 2026;114:100–16. doi:10.1016/j.bjps.2025.12.040

91. Carrillo-Gamboa AA, Del Rio-Martinez CJ, Rodriguez-Corpus LA, Fukumoto-Inukai KA, Cura-Rodríguez LD, Mendoza-Vásquez CA, et al. Prepectoral breast reconstruction with and without acellular dermal matrix: a systematic review and meta-analysis. *Gland Surg*. novembre 2025;14(11):2238–57. doi:10.21037/gs-2025-309

92. Krishnan NM, Chatterjee A, Rosenkranz KM, Powell SG, Nigriny JF, Vidal DC. The cost effectiveness of acellular dermal matrix in expander–implant immediate breast reconstruction. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*. aprile 2014;67(4):468–76. doi:10.1016/j.bjps.2013.12.035

93. Mariotti C, curatore. *Ductal Carcinoma in Situ of the Breast* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2018 [citato 26 aprile 2026]. Disponibile su: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-57451-6> doi:10.1007/978-3-319-57451-6

94. Yu W, Wang Z, Dai Y, Zhao S, Chen H, Wang S, et al. Autologous fat grafting for postoperative breast reconstruction: A systemic review. *Regenerative Therapy*. giugno 2024;26:1010–7. doi:10.1016/j.reth.2024.10.007

95. Fabiocchi L, Semprini G, Cattin F, Dellachiesa L, Fogacci T, Frisoni G, et al. ‘Reverse expansion’: A new technique of breast reconstruction with autologous tissue. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*. novembre 2017;70(11):1537–42. doi:10.1016/j.bjps.2017.07.001

96. Kanchwala S, Momeni A. Hybrid breast reconstruction—the best of both worlds. *Gland Surg*. febbraio 2019;8(1):82–9. doi:10.21037/gs.2018.11.01

97. Alessandri Bonetti M, Carbonaro R, Borelli F, Amendola F, Cottone G, Mazzocconi L, et al. Outcomes in Hybrid Breast Reconstruction: A Systematic Review. *Medicina*. 6 settembre 2022;58(9):1232. doi:10.3390/medicina58091232

98. Pop IC, Muntean MV, Gata VA, Ilies RA, Nicoara D, Filip CI, et al. Hybrid Breast Reconstruction Revisited: Patient-Reported Outcomes Following Fat Grafting. *JCM*. 2 febbraio 2026;15(3):1158. doi:10.3390/jcm15031158

99. Hajiesmaeili H, Shirazi S, Agrawal K, Vidya R. A Comparative Study of One-Stage Pre-pectoral Implant Breast Reconstruction With and Without Mesh. *Cureus*. 17 dicembre 2024. doi:10.7759/cureus.75896

100. Bushong EE, Wesely N, Komorowska-Timek E. To acellular dermal matrix or not to acellular dermal matrix?—outcomes of pre-pectoral prosthetic reconstruction after nipple-sparing mastectomy with and without acellular dermal matrix. *Gland Surg*. giugno 2024;13(6):885–96. doi:10.21037/gs-24-23

101. Kilmer LH, Challa S, Stranix JT, Campbell CA. Case-matched Comparison of Implant-based Breast Reconstruction with and without Acellular Dermal Matrix. *Plastic and Reconstructive Surgery - Global Open*. marzo 2024;12(3):e5660. doi:10.1097/GOX.0000000000005660

102. Kaciulyte J, Sordi S, Luridiana G, Marcasciano M, Lo Torto F, Cavalieri E, et al. Size Does Matter: Mastectomy Flap Thickness as an Independent Decisional Factor for the Peri-Prosthetic Device Choice in Prepectoral Breast Reconstruction. *JCM*. 7 dicembre 2024;13(23):7459. doi:10.3390/jcm13237459