



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA



DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE

CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA

**Sviluppo ed evoluzione delle protesi al seno:
proprietà biomeccaniche e prospettive future**

Relatore: Prof. ssa Alice Berardo

Laureanda: Anna Baratto

ANNO ACCADEMICO 2022 – 2023

16 Novembre 2023

INDICE

ABSTRACT	5
INTRODUZIONE	6
1.1 - Anatomia della mammella.....	7
1.2 - Proprietà meccaniche della mammella e dei tessuti costituenti.....	8
1.2.1 - Costole	10
1.2.2 - Muscoli pettorali maggiori e minori.....	10
1.2.3 - Fascia pettorale	11
1.2.4 - Legamenti sospensori.....	11
1.2.5 - Tessuto ghiandolare	12
1.2.6 - Tessuto adiposo	12
1.2.7 - Pelle	13
1.3 - Struttura delle protesi mammarie	14
1.4 - Collocazione e utilizzo delle protesi mammarie	16
CAPITOLO II.....	19
2.1 - Sviluppo e proprietà meccaniche delle protesi mammarie.....	19
2.1.1 - Evoluzione delle protesi a base di soluzione salina.....	19
2.1.2 - Evoluzione delle protesi al silicone	20
2.2 - Classificazione delle protesi mammarie al silicone	20
2.2.1 - Prima generazione.....	21
2.2.2 - Seconda generazione	21
2.2.3 - Terza generazione	22
2.2.4 - Quarta e quinta generazione.....	22
2.3 - Superficie delle protesi mammarie: proprietà meccaniche e comportamento.....	23
2.3.1 - Caratterizzazione e classificazione della texture delle protesi mammarie.....	25
2.4 - Patologie del seno determinate dalle interazioni protesi-tessuti	29
2.4.1 - Contrattura capsulare	29

2.4.2 - Linfoma anaplastico a grandi cellule associato a protesi mammarie (BIA-ALCL)...	32
3 - Prospettive future alternative alle protesi al seno	36
3.1 - Scaffold cellulari.....	36
3.2 - Idrogel	40
3.3 - Cellule staminali di derivazione adiposa e grasso autologo.....	44
3.4 - Tessuti biomimetici	44
CONCLUSIONE	47
BIBLIOGRAFIA	49

ABSTRACT

Le protesi al seno hanno subito un notevole sviluppo, migliorando proprietà biomeccaniche ed estetiche. Le prime protesi erano costituite da materiali rigidi e meno compatibili con i tessuti umani: le contratture capsulari erano un problema comune. Miglioramenti nelle proprietà meccaniche, dovute alla texturizzazione o all'utilizzo di nuovi materiali, le rendono resistenti e durevoli. Le prospettive future includono l'uso di materiali e tecniche avanzate, come scaffold o l'ingegneria tissutale, che permettono un miglior adattamento alle esigenze umane. Queste innovazioni promettono un futuro in cui le protesi mammarie saranno più sicure e personalizzabili, migliorando la qualità della vita e riducendo le complicanze.

INTRODUZIONE

L'intervento di inserimento delle protesi mammarie costituisce una delle operazioni chirurgiche più praticate in ambito ospedaliero: nel 2014 la mastoplastica additiva tramite l'inserimento di protesi mammarie è stata praticata 286 694 volte, motivo per cui questa operazione è descritta come la procedura di chirurgia estetica realizzata più frequentemente negli USA. Nel corso degli ultimi decenni è avvenuto un incremento stabile della richiesta di protesi mammarie, in particolare negli USA, con l'aumento delle operazioni di mastoplastica: questa crescita può essere spiegata dalla maggior importanza che viene data all'aspetto fisico nella società moderna e dalla crescente accettazione nei confronti della chirurgia estetica.

Il presente lavoro di tesi si propone di riportare, in seguito a una panoramica dell'anatomia della mammella e delle proprietà meccaniche dei tessuti costituenti, le caratteristiche delle protesi mammarie e come queste sono state modificate con l'obiettivo di sviluppare protesi sempre più compatibili e personalizzabili. Tra le caratteristiche analizzate, particolare attenzione è data al materiale di riempimento, che è costituito nella maggior parte dei casi da silicone o da soluzione salina, e alla superficie delle protesi. La superficie protesica può essere liscia o texturizzata e ciò influenza l'interazione che l'impianto sviluppa con il tessuto circostante; tale interazione determina la buona riuscita dell'inserimento della protesi o la necessità di una sua rimozione.

Nel lavoro di tesi è presente l'analisi di due patologie del seno la cui patogenesi è legata all'interazione protesi-tessuto e che sono tra le principali complicazioni dell'inserimento di protesi al seno: la contrattura capsulare e il linfoma anaplastico a grandi cellule associato a protesi mammarie (BIA-ALCL).

Nell'ultima parte del lavoro sono presentate tecniche avanzate che offrono prestazioni migliori rispetto a quelle garantite dalle protesi al seno svolgendo comunque la stessa funzione; tra queste tecniche si trovano gli scaffold, a base di idrogel o con una struttura solida, l'utilizzo di tessuto adiposo autologo e i tessuti biomimetici, che permettono di riparare tessuti mancanti o danneggiati tramite tessuti che presentano le stesse proprietà dei tessuti che vanno a sostituire.

Lo sviluppo e l'evoluzione delle protesi al seno e di nuove alternative rappresentano un settore in primo piano nell'ambito della ricerca scientifica, con l'obiettivo di ottenere uno strumento il più biocompatibile e performante possibile e disponibile per i pazienti che lo richiedono ad un costo non proibitivo.

CAPITOLO I

1.1 - Anatomia della mammella

La mammella è un organo vitale collocato in corrispondenza del muscolo grande pettorale e che copre gran parte della parete toracica. Anteriormente si estende dal livello della seconda costola al livello della sesta costola; frontalmente può estendersi dalla clavicola al centro dello sterno. Lateralmente, il tessuto mammario può continuare nell'ascella e raggiungere il muscolo gran dorsale (muscolo che si estende dalla parte inferiore della schiena alla parte superiore del braccio) [1].

Le dimensioni e il peso delle mammelle possono variare sostanzialmente da individuo a individuo (dai 500 ai 750-1000 g) [2].

Ha una struttura eterogenea, composta da tessuto adiposo, tessuti fibrosi, tessuti ghiandolari funzionali (ghiandole mammarie e dotti) e legamenti sospensori.

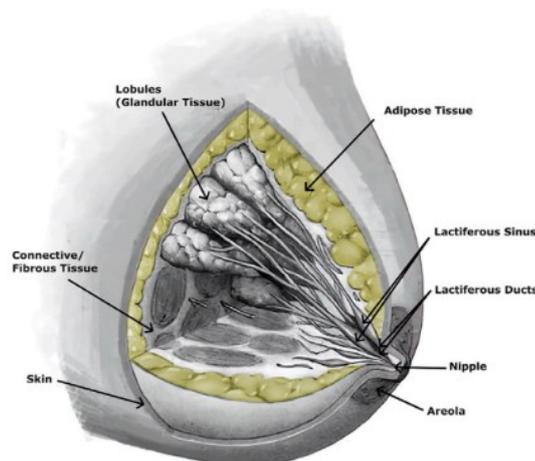


Figura 1.1 - Anatomia della mammella con tessuto adiposo evidenziato in giallo [3].

Le ghiandole mammarie sono delle ghiandole sudoripare modificate circondate dal tessuto adiposo; formano un cono la cui base si colloca sulla parete toracica e l'apice sul capezzolo [3]. Lo strato superficiale (fascia) è separato dalla pelle da 0,5–2,5 cm di grasso sottocutaneo. La mammella è saldamente attaccata alla pelle e alle strutture sottostanti tramite fasce fibrose che si estendono dalla fascia verso la cute, denominate legamenti sospensori (legamenti di Cooper), che svolgono funzioni di sostegno, mantengono il seno in posizione di fronte ai

muscoli pettorali e contribuiscono a determinare la forma e il contorno della mammella. Nella ghiandola mammaria dell'adulto ci sono 15-20 lobi irregolari, collocati nei tessuti fibrosi e adiposi, insieme ai nervi e ai vasi sanguigni e linfatici; i lobi convergono al capezzolo attraverso dotti da 2 a 4,5 mm di diametro. Questi condotti sono immediatamente circondati da un denso tessuto connettivo, che funge da struttura di supporto; durante l'allattamento al seno, i condotti di raccolta del latte si aprono in corrispondenza del capezzolo attraverso il quale il bambino riceve il latte.

Il capezzolo è circondato da una porzione cutanea più scura e rugosa per la presenza di ghiandole sebacee modificate, chiamata areola.

La morfologia e la struttura della mammella, ad esempio la quantità in cui ciascuno dei tessuti è presente, cambiano lungo la vita di una donna a causa di molti fattori, come l'età, lo stato ormonale, la menopausa, il ciclo mestruale, la gravidanza, l'allattamento o in presenza di una patologia. Alcuni di questi cambiamenti hanno effetti profondi sulla struttura e sulla morfologia dei tessuti, ad esempio il rapporto tra contenuto di grasso e tessuto connettivo determina la compattezza del seno.

In particolar modo, il tessuto ghiandolare risente in notevole misura di queste variazioni essendo supportato dagli ormoni estrogeni: quando una donna raggiunge la menopausa, i livelli di estrogeni diminuiscono e il tessuto ghiandolare si atrofizza fino a scomparire, lasciando solo il grasso, la fascia superficiale, i legamenti sospensori e la pelle.

Il sistema strutturale di sostegno della mammella, costituito dalla fascia superficiale, i legamenti sospensori e la pelle, possono anche cambiare la loro struttura fibrosa con l'invecchiamento e a causa della forza di gravità.

1.2 - Proprietà meccaniche della mammella e dei tessuti costituenti

Le proprietà meccaniche, in particolare il modulo elastico e la resistenza, dei tessuti contenuti nella mammella o dei tessuti di supporto sono fondamentali per la modellazione biomeccanica e in particolare per la progettazione di protesi mammarie biomeccanicamente compatibili.

Le proprietà meccaniche della mammella sono studiate principalmente per quanto riguarda il tessuto adiposo, quello ghiandolare e la pelle [4].

Si può presumere che tutti i tessuti molli del seno siano quasi incomprimibili, cioè con un coefficiente di Poisson¹ (ν) di $\sim 0,5$ [3].

Per i tessuti diversi dal tessuto adiposo, è possibile approssimare le loro caratteristiche con quelle di tessuti umani con composizione e struttura simile, le cui proprietà sono riportate in letteratura.



Figura 1.2 - Forza/stress rispetto a spostamento/deformazione nelle curve carico-scarico per campioni di tessuto mammario, su cinque cicli. L'isteresi diminuisce con l'aumento dei cicli. Linea spessa - primo ciclo; linee sottili – dal secondo al quinto ciclo [3].

In generale, si può dire che le curve stress-deformazione dei tessuti presentano un comportamento non lineare (esponenziale) e il tessuto adiposo è quello che presenta una curva più vicina a quella del comportamento lineare. Nel caso di insorgenza di cancro maligno, il modulo di Young² aumenta rispetto al valore fisiologico. Se applicati piccoli sforzi, il modulo elastico è simile tra i tessuti tuttavia, a grandi deformazioni, i tessuti cancerosi sono molto più rigidi dei tessuti normali. Numerosi studi hanno dimostrato che più il tumore è invasivo, maggiore è il modulo elastico (ad esempio il cancro invasivo di alto grado è il più rigido, rispetto ad altri tumori).

¹ Rapporto tra lo sforzo di contrazione trasversale e lo sforzo di estensione longitudinale nella direzione della forza di stiramento; la deformazione a trazione è considerata positiva e la deformazione a compressione è considerata negativa [18].

² Rapporto sforzo/deformazione, detto anche modulo elastico; descrive l'elasticità (la rigidità) di un materiale.

L'aumento della rigidità con la patologia deriva da una modificazione della struttura delle componenti del tessuto normale, come elastina, collagene e proteoglicani, che corrisponde ad un aumento del modulo elastico del tessuto. Le patologie comportano inoltre un aumento non lineare della rigidità più elevato rispetto ai tessuti normali.

1.2.1 - Costole

Le costole tra la seconda e la sesta costituiscono un supporto strutturale rigido per il seno. Sono stati condotti numerosi test per definire le proprietà meccaniche delle costole umane, studiandone elasticità e resistenza. Sono stati realizzati studi utilizzando il 3-point bending test³ statico limitato alle sezioni costali laterali della sesta e settima costola e in tutte queste prove sono state riscontrate solo lievi differenze tra i parametri di resistenza (tensione di rottura, modulo di Young) per le due costole. La differenza tra i moduli elastici può essere attribuita alla risposta viscoelastica dell'osso.

Più recentemente, altri test sono stati condotti in cui si è notato che l'osso corticale costale diventa più fragile con l'aumentare dell'età; ciò è stato dimostrato da un aumento significativo del modulo elastico e da una diminuzione della deformazione di picco. Nel loro insieme, i risultati pubblicati indicano che non vi è alcuna differenza significativa tra le proprietà meccaniche delle coste a livelli diversi del torace e che i moduli elastici delle costole rientrano nell'intervallo di 2–14 GPa, mentre la resistenza massima è di circa 100 MPa.

1.2.2 - Muscoli pettorali maggiori e minori

Le mammelle si sovrappongono ai muscoli della parete toracica come il grande pettorale, il pettorale minore e gli intercostali. A seconda della postura del corpo, il peso delle mammelle può indurre sforzi di taglio statici o dinamici (quando si è in posizione eretta o mentre si sta camminando), compressione (quando si è supini) o tensione (quando si è in ginocchio) sul grande pettorale e muscoli minori.

In letteratura sono disponibili pochissime informazioni riguardo il comportamento meccanico viscoelastico passivo del tessuto muscolare umano, nello specifico i moduli elastici trasversali

³ Consiste in una prova di flessione ampiamente utilizzata per caratterizzare il comportamento meccanico dei materiali. Una piccola trave piatta a sezione rettangolare è posizionata su un dispositivo di piegatura a 3 punti costituito da due supporti paralleli e l'inserito colpisce il provino al centro [1].

o di taglio per i muscoli umani.

Prove di trazione in vitro su fibre muscolari hanno mostrato che il modulo elastico longitudinale E è di 28 ± 3 kPa. Considerando il tessuto muscolare come quasi incompressibile, i moduli di taglio del tessuto muscolare umano possono essere approssimati dalla formula $G = E/2(1 + \nu)$, che restituisce il valore ~ 9 kPa; questi valori sono confermati da test in vivo.

1.2.3 - Fascia pettorale

La fascia pettorale è una lamina sottile che copre la superficie del muscolo grande pettorale e invia numerosi prolungamenti tra i suoi fasci. È attaccato, nella linea mediana, alla parte anteriore dello sterno.

Non esistono dati pubblicati sulle proprietà meccaniche della fascia pettorale; tuttavia sono state studiate le proprietà meccaniche della fascia muscolare delle gambe e dei muscoli presenti nel piede. Ciò consente solo una prima approssimazione delle proprietà meccaniche della fascia pettorale, poiché questo tessuto specifico non è stato studiato direttamente.

Tuttavia, è ragionevole supporre che il modulo elastico della fascia pettorale sia compreso tra 100–2000 MPa e la resistenza alla rottura nell'intervallo 20–100 MPa.

1.2.4 - Legamenti sospensori

I legamenti sospensori o legamenti di Cooper corrono obliqui rispetto alla superficie cutanea, dalla pelle alla fascia pettorale; sono composti da fasci di fibre di collagene strettamente impaccati e orientati in modo parallelo per fornire stabilità strutturale.

Nonostante in letteratura non esistano dati sperimentali specifici riguardanti i legamenti del seno (a causa della difficoltà legata alla loro estrazione e alla loro fragilità), le loro proprietà possono essere ricavate da quelle note delle altre strutture legamentose del corpo umano, ad esempio i legamenti del ginocchio. Nei legamenti del ginocchio, tra il 65 e il 70% del loro peso totale è composto da acqua. Il collagene di tipo I è il principale costituente ed è il principale responsabile della resistenza alla trazione di un legamento; il collagene di tipo III e il collagene di tipo V sono altri componenti principali.

I moduli elastici di trazione dei legamenti del ginocchio sono compresi nell'intervallo 80-400 MPa; la resistenza alla trazione è di circa 40 MPa.

Una prima approssimazione dei moduli elastici e della forza dei legamenti sospensori del seno può essere fatta su queste basi, per cui i valori associati sono rispettivamente 80-400 MPa e 40 MPa.

1.2.5 - Tessuto ghiandolare

Il tessuto ghiandolare della mammella ospita i lobuli (ghiandole che producono latte alle estremità dei lobi) e i condotti (attraverso cui avviene il passaggio del latte). Verso il capezzolo ciascun condotto si allarga fino a formare una sacca (ampolla). Durante l'allattamento, i bulbi alle estremità dei lobuli producono latte. I valori dei moduli elastici riportati per il tessuto ghiandolare variano tra 2 e 66 kPa, a seconda dell'entità delle deformazioni e del metodo di prova. Proprietà di forza per tessuti ghiandolari non sono ancora disponibili in letteratura.

1.2.6 - Tessuto adiposo

La forma bianca del tessuto adiposo, che è quella presente nel seno, contiene prevalentemente fluido lipidico (60–85% in peso), composto quasi totalmente da trigliceridi, acidi grassi liberi, digliceridi, fosfolipidi del colesterolo e piccole quantità di esteri del colesterolo e monogliceridi. I restanti componenti sono acqua e proteine. Gran parte delle informazioni pubblicate sulle proprietà meccaniche del tessuto adiposo bianco riguardano campioni prelevati dal seno umano. Utilizzando test meccanici ed elastografia⁴, il modulo di taglio del tessuto adiposo prelevato da campioni di seno è risultato compreso tra 0,5 e 25 kPa. Il tessuto adiposo è più liquefatto a 37°C che a temperatura ambiente quindi il modulo elastico del tessuto adiposo mammario è probabilmente inferiore in vivo rispetto a quando testato in vitro a temperatura ambiente. Al momento, in letteratura sono scarse le informazioni riguardanti le proprietà di resistenza del tessuto adiposo.

⁴ Consiste in una tecnica comune che può aiutare nella rilevazione di tumori grandi e superficiali. È una misura quantitativa della rigidità del tessuto sottoposto a compressione. Rispetto alla palpazione, l'elastografia ha un livello più elevato di sensibilità e specificità [1].

1.2.7 - Pelle

La pelle è composta da tre strati: epidermide, derma e ipoderma. L'epidermide è costituita da uno strato di cellule detto "strato corneo" composto da cellule piatte e formate principalmente da cheratina, un materiale piuttosto rigido e duro. Lo strato corneo forma uno scudo protettivo per coprire l'epidermide vitale sottostante composta da cellule epiteliali cheratinizzanti. Il derma è composto principalmente da fibre di collagene ed elastina immerse in un mezzo viscoso costituito da acqua e glicoproteine; lo spessore totale varia a seconda del sito, da 1 a 3 mm. L'ipoderma ha uno spessore abbastanza variabile a seconda della persona e della posizione sul corpo; è composto per la maggior parte da cellule (adipociti).

Le proprietà meccaniche della pelle umana sono altamente non lineari, viscoelastiche e anisotrope e variano con l'età, l'idratazione, l'obesità, la malattia e la sede anatomica.

Tuttavia, la pelle del seno può essere considerata un materiale isotropo lineare con deformazioni inferiori al 50%. Il processo di invecchiamento altera notevolmente sia la struttura che le proprietà meccaniche della pelle: la pelle invecchiata è meno estensibile e meno elastica della pelle adulta. Queste alterazioni potrebbero essere correlate a importanti modificazioni che si verificano nel derma superiore dove le fibre sono marcatamente modificate e assottigliate, come rivelato da studi ecografici e ultrastrutturali.

La maggior parte dei ricercatori concorda col fatto che il modulo elastico durante l'invecchiamento aumenta di circa il 30%. Numerosi studi condotti su campioni in laboratorio indicano che la pelle umana nella regione del torace ha uno spessore di circa 2 mm, un modulo elastico di 0,2–3 MPa e una resistenza alla trazione di circa 20 MPa.

Table 1
Mechanical properties of tissue components of the breast

Tissue type	Elastic modulus [kPa]	Ultimate strength [MPa]
Ribs	2,000,000–14,000,000	100
Pectoralis major and minor muscles	<i>In the longitudinal direction:</i> For dynamic loading: ~30 <i>In the transverse direction:</i> For dynamic loading: 1.5–6 For static loading: 0.75–3.6	0.4–0.7
Pectoralis fascia	100–2000	20–100
Suspensory ligaments	80,000–400,000	40
Glandular tissue	7.5–66	No data available
Adipose	0.5–25	No data available
Skin	200–3000	20

Figura 1.3 - Proprietà meccaniche dei tessuti che compongono il seno, i dati riportati fanno riferimento a A. Gefen and B. Dilmoney [4].

1.3 - Struttura delle protesi mammarie

Con il termine protesi si fa riferimento a un dispositivo o apparato artificiale rivolto a sostituire un organo (o parte di esso) o un segmento corporeo con l'intento di supplire, almeno potenzialmente, alle sue funzioni. Con protesi mammaria si intende, in particolare, un dispositivo atto ad aumentare il volume della ghiandola mammaria (chirurgia estetica, mastoplastica additiva) o a sostituirla in parte o totalmente (chirurgia ricostruttiva malformativa/oncologica) [5].



Figura 1.4. - Protesi mammaria di terza generazione con superficie texturizzata [5].

Si inizia a parlare di protesi mammarie già poco dopo la metà del ventesimo secolo quando nel 1961 in Texas (USA) il chirurgo plastico Frank Gerow, prendendo in mano una sacca piena di sangue e manipolando il materiale plastico della busta, si ritrovò a provare la stessa sensazione del toccare un seno femminile; nacque così l'idea di usare delle protesi morbide da impiantare nelle mammelle per aumentarne il volume. Nello stesso anno Thomas Cronin e Frank Gerow svilupparono le prime protesi in silicone in collaborazione con la Dow Corning Corporation e nel 1962 venne eseguita la prima mastoplastica additiva su una paziente; tali protesi erano fatte di un involucro di gomma al silicone riempito con un gel al silicone denso e viscoso.

Oggi giorno esiste un'ampia varietà di impianti disponibili, ciascuno dei quali ha caratteristiche leggermente diverse e per questo possono essere ampiamente classificati in diverse categorie.

Esistono numerose aziende impegnate nello sviluppo di protesi mammarie: due delle più conosciute sono Allergan (Allergan Inc., Los Angeles, CA, USA) e Mentor (Mentor Worldwide LLC., Santa Barbara, CA, USA).

Le caratteristiche di una protesi mammaria sono legate a tre aspetti:

- *forma*
- *involucro esterno*
- *materiale di riempimento*

La *forma* deve essere naturale, offrire volumi, dimensioni e proiezioni diverse a seconda dell'uso e della paziente. Ad oggi il mercato offre più di 500 tipi di protesi con forme e volumi differenti. Tra i tipi più comuni di protesi, se ne individuano tre più in particolare:

- protesi *tonde*: sono semisferiche e il punto di massima proiezione è proprio nel loro centro, danno un aumento e un volume uniforme su tutti i quadranti mammari;
- protesi *anatomiche* o “*a goccia*”: il punto di massima proiezione è collocato nella sezione inferiore (la massa si concentra sulla parte bassa a causa della gravità); ciò comporta aumento di volume principalmente nei quadranti inferiori;
- protesi *ergonomiche*: hanno forma rotonda se la paziente è in posizione supina, hanno forma a goccia se la paziente è in posizione eretta.

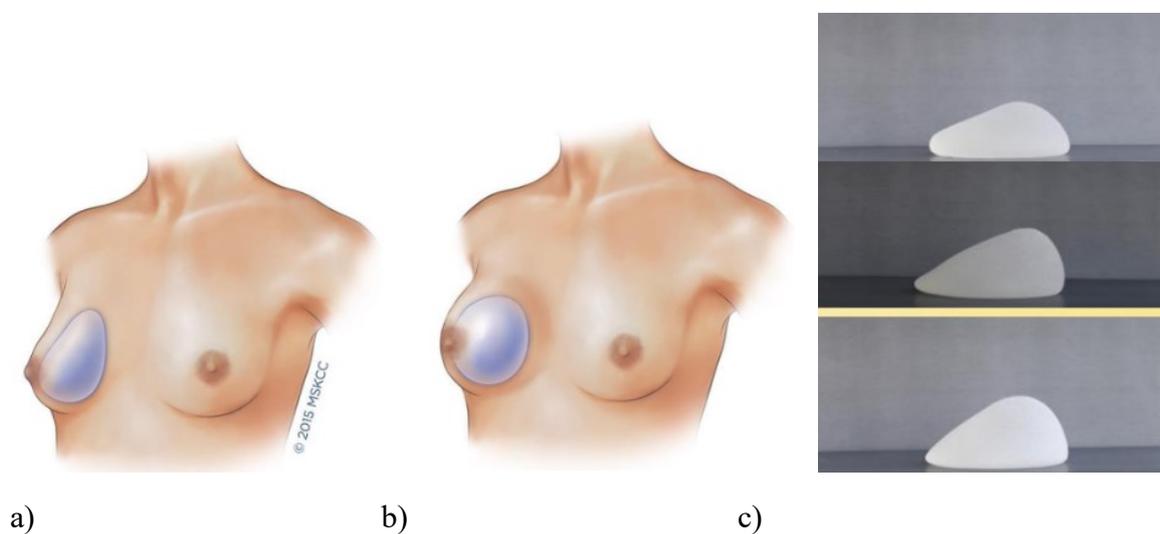


Figura 1.5 - Esempi di protesi disponibili in commercio: a) protesi tonda, b) protesi anatomica, c) comportamento della protesi in posizione supina [5].

L'*involucro* è costituito da una superficie liscia o texturizzata, ad esempio in schiuma di poliuretano⁵.

Con texturizzazione si fa riferimento a quella procedura nata per stabilizzare la posizione dell'impianto e che si ipotizza abbia un ruolo positivo nella riduzione della contrattura capsulare; con contrattura capsulare si intende un ispessimento dello strato di tessuto fibroso che circonda la protesi mammaria, può distorcere l'aspetto del seno e nei casi avanzati può causare disagio e dolore. La texturizzazione può avere entità differenti in base al suo spessore. Il *materiale di riempimento* necessario per ottenere una protesi ottimale deve essere chimicamente inerte, non allergenico, resistente agli stress meccanici, impermeabile ai fluidi corporei, producibile nelle forme desiderate e sterilizzabile; deve avere caratteristiche di elasticità, mantenimento della forma, morbidezza, stabilità nel tempo e alle variazioni di temperatura, atossico in caso di rottura dell'involucro. Il contenuto migliore si è dimostrato essere il silicone, seguito dall'idrogel (gel viscoelastico e biodegradabile) e dalla soluzione salina; in alcuni casi si ricorre all'utilizzo dell'acido ialuronico.

1.4 - Collocazione e utilizzo delle protesi mammarie

Le protesi mammarie sono utilizzate in diverse operazioni chirurgiche sia per ragioni estetiche che ricostruttive, come avviene in oncologia. Nelle pazienti oncologiche si ricorre alle protesi nel caso di asportazione di tutta la mammella o nei casi di chirurgia conservativa [6].

La ricostruzione mammaria è una possibilità offerta alle pazienti in seguito a un intervento al seno per una patologia oncologica; nel caso di interventi di mastectomia, ad esempio, il recupero della forma e del volume del seno avviene grazie alla ricostruzione.

La mastectomia totale è un intervento chirurgico che prevede l'asportazione della ghiandola mammaria, la cute sovrastante e il complesso areola e capezzolo. In alcuni casi, la mastectomia prevede l'asportazione della ghiandola mammaria con la conservazione della cute sovrastante, dell'areola e del capezzolo.

Quando è necessario eseguire la mastectomia, la ricostruzione mammaria può essere proposta con diverse modalità: utilizzando protesi *definitive* o *provvisorie* oppure tessuti muscolari o

⁵ È una matrice 3D a pori aperti che riveste l'involucro di silicone; progressivamente, nel corso di diverse settimane, il rivestimento dell'impianto si riempirà di tessuto sano e altamente vascolarizzato [5].

cutanei della paziente stessa; la protesi può essere collocata tramite un posizionamento *sottoghiandolare* o un posizionamento *sottomuscolare*. La ricostruzione può essere eseguita in contemporanea alla mastectomia (concomitante) oppure a distanza di mesi o anche di anni (differita). La protesi (provvisoria o definitiva) viene inserita in una “tasca protesica” allestita sotto il muscolo gran pettorale e talvolta sotto il muscolo serrato.

Con protesi *definitiva* si intende una protesi che viene inserita sotto il muscolo gran pettorale; ha lo scopo di ricreare immediatamente il volume perso con l'intervento chirurgico.

La protesi *provvisoria* o espansore tissutale è invece una specie di “palloncino” posizionato esattamente come una protesi definitiva, progressivamente riempito con soluzione fisiologica, in modo da permettere una graduale espansione dei tessuti. Il riempimento avviene in genere ogni 3-4 settimane, attraverso una valvola integrata nell'impianto. Una volta raggiunto il volume stabilito, è necessario un intervento chirurgico per sostituire l'espansore con la protesi definitiva.

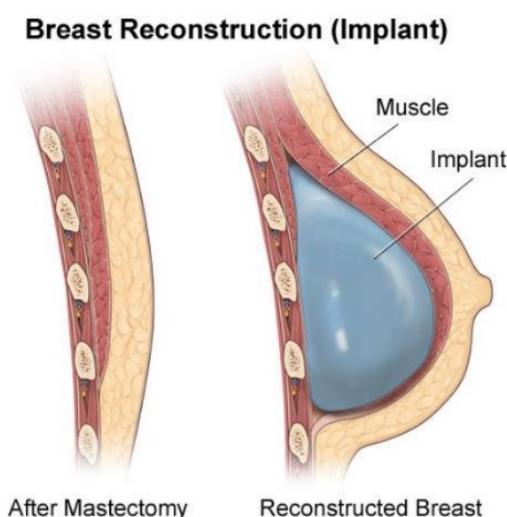


Figura 1.6 - Ricostruzione mammaria con l'utilizzo di una protesi [5].

Nella ricostruzione mammaria si ricorre anche alle matrici dermiche, biomateriali (generalmente derivanti da derma porcino o bovino) utilizzate come “estensioni” del muscolo pettorale in casi selezionati. Possono essere utilizzate sia nelle ricostruzioni immediate che differite a completamento della tasca protesica.

La ricostruzione con lembi muscolari utilizza una parte dei tessuti della paziente che vengono “trasferiti” dalla regione addominale o dalla regione dorsale a quella mammaria.

I lembi muscolari utilizzati possono provenire dalla parete addominale o dal muscolo gran dorsale; questa tecnica ha il vantaggio di avere sufficiente tessuto per ricostruire una mammella simile a quella asportata senza l'impiego di protesi.

Esistono diverse generazioni di protesi che si differenziano in base alla struttura e alla conseguente interazione che queste hanno con i tessuti circostanti.

CAPITOLO II

2.1 - Sviluppo e proprietà meccaniche delle protesi mammarie

Le protesi al seno, a partire dal loro primo utilizzo, hanno subito un notevole cambiamento nel corso dei decenni grazie a numerosi studi condotti al fine di migliorarne la biocompatibilità e l'aspetto [7]. Negli anni '50 e '60 del 1900, le protesi al seno utilizzate erano realizzate usando materiali alloplastici⁶ solidi come il poliuretano, il politetrafluoroetilene (Teflon) e la formaldeide dell'alcool polivinilico espanso (Ivalon). L'uso di questi materiali è stato però interrotto dopo che i pazienti sviluppavano reazioni nei tessuti a contatto con la protesi e mostravano indurimento e distorsione del seno.

Altri materiali solidi e semi-solidi sono stati iniettati direttamente nel parenchima del seno per aumentarne le dimensioni, come ad esempio la resina epossidica, la gommalacca, la cera d'api, la paraffina, la vaselina. Nel 1961 si ricorse all'iniezione di silicone liquido (polidimetilsilossano) nel seno per aumentarne le dimensioni ma questa tecnica ha dato come risultato complicazioni frequenti, tra cui infezioni ricorrenti, infiammazione cronica, drenaggio, formazione di granulomi e anche necrosi.

L'evoluzione delle moderne protesi mammarie ha avuto inizio a partire da un dispositivo protesico bi-componente formato da un guscio in elastomero siliconico e meno permeabile, riempito con un materiale che poteva essere soluzione salina o gel di silicone.

Questo tipo di protesi è stato originariamente sviluppato da Cronin e Gerow nel 1962 utilizzando gel di silicone come riempimento, contenuto all'interno di un guscio siliconico sottile e liscio. Da quel momento le protesi hanno subito diverse modifiche tecniche e miglioramenti per cui è possibile classificarle in diverse generazioni e in base alle caratteristiche del guscio esterno.

2.1.1 - Evoluzione delle protesi a base di soluzione salina

L'uso di protesi mammarie riempite di soluzione salina risale al 1965 in Francia. L'impianto riempito con soluzione salina è stato sviluppato per consentire alla protesi senza riempimento

⁶ Materiale prelevato da un altro individuo o eseguito con materiale artificiale.

di essere introdotta attraverso un'incisione relativamente piccola per poi essere riempita in situ. Questi impianti consentono un riempimento leggermente eccessivo ma se questo risulta troppo elevato, può conferire una forma più sferica alla protesi e generare una dentellatura lungo il bordo dell'impianto, simile al tatto a una nocca e con una consistenza innaturale troppo rigida. Uno svantaggio delle protesi riempite con soluzione salina è che la consistenza alla palpazione è simile a quella dell'acqua invece della sensazione più viscosa del tessuto mammario naturale.

2.1.2 - Evoluzione delle protesi al silicone

Il silicone è una miscela di molecole polimeriche semi-inorganiche composta da catene di monomeri di polidimetilsilossano $(\text{CH}_3)_2\text{-SiO}$ di varia lunghezza. Le proprietà fisiche dei siliconi sono abbastanza variabili a seconda della lunghezza media della catena polimerica e del grado di reticolazione tra le catene: più lunghe sono le catene e maggiore è il grado di reticolazione, più il silicone sarà viscoso. I siliconi liquidi sono polimeri con una lunghezza media relativamente bassa e basso grado di reticolazione; hanno la consistenza di un fluido oleoso e sono spesso utilizzati come lubrificanti nei prodotti farmaceutici e nei dispositivi medici. Quando si ottiene una reticolazione sufficiente per il silicone, che funge da riempitivo, in modo che l'impianto in gel di silicone mantenga la sua dimensione e forma (cioè distribuzione del gel all'interno del guscio), l'impianto in gel coesivo è considerato in "forma stabile". Questa terminologia in realtà è stata più volte messa in discussione dato che nessun impianto in gel sul mercato è veramente stabile.

Esistono tecnologie per misurare la coesione del gel di silicone dei dispositivi disponibili in commercio e sono state utilizzate per misurare la rigidità degli impianti prodotte dalle aziende Allergan e Mentor, sia anatomici che rotondi. Questo studio ha dimostrato che l'impianto 410 (Allergan Inc.) aveva il gel più rigido rappresentando la massima coesione rispetto all'impianto CPG (Mentor). È importante notare che la coesione è solo una delle caratteristiche dell'impianto e bisogna metterla in relazione con le altre caratteristiche al fine di valutare la funzionalità di una protesi. Ad esempio, in questo stesso studio è stato dimostrato che gli impianti rotondi di Allergan erano i meno coesi rispetto alle protesi tonde del Mentor.

2.2 - Classificazione delle protesi mammarie al silicone

2.2.1 - Prima generazione

La prima generazione di impianti riempiti con gel di silicone, introdotta nel 1962 da Cronin e Gerow, è stata prodotta dalla Dow Corning Corporation [7].

Il guscio dell'impianto di prima generazione è stato costruito utilizzando un elastomero siliconico spesso e liscio formato da due pezzi uniti da una cucitura lungo il perimetro. Il guscio è stato riempito con un gel di silicone moderatamente viscoso. L'impianto aveva una forma anatomica e presentava diversi cerotti di fissaggio in Dacron⁷ sulla parte posteriore per aiutare a mantenere la posizione corretta dell'impianto. Questi primi dispositivi avevano un tasso di contrattura capsulare relativamente alto, a causa della qualità dei gusci e della mancanza di coesione del gel, che ha poi incoraggiato i produttori di impianti a sviluppare protesi riempite con gel di silicone di seconda generazione.



Figura 2.1 - Protesi al seno di prima generazione [5].

2.2.2 - Seconda generazione

Negli anni '70, le protesi al silicone di seconda generazione sono state sviluppate nel tentativo di ridurre l'incidenza della contrattura capsulare con un guscio più sottile, senza cuciture e senza cerotti in Dacron incorporati nel guscio. Questi impianti erano di forma rotonda e riempiti con un gel di silicone meno viscoso per fornire una sensazione più naturale. Tuttavia, le protesi mammarie di seconda generazione erano colpite dalla diffusione di microscopiche molecole di silicone nello spazio intracapsulare periprotetico a causa del loro guscio sottile,

⁷ Fibra tessile sintetica prodotta dalla reazione fra glicole etilenico e acido tereftalico.

permeabile e riempito in gel di silicone a bassa viscosità. Queste molecole producevano un residuo oleoso e appiccicoso attorno all'impianto all'interno della capsula periprotetica.



Figura 2.2 - Protesi al seno di seconda generazione [5].

2.2.3 - Terza generazione

Lo sviluppo delle protesi di terza generazione negli anni '80 si è concentrato sul miglioramento della resistenza e della permeabilità dell'involucro al fine di ridurre la fuoriuscita di gel di silicone dagli impianti intatti e ridurre la rottura dell'impianto e la successiva migrazione del gel. I produttori hanno progettato nuovi gusci costituiti da un elastomero siliconico multistrato. Queste protesi di terza generazione hanno ridotto la diffusione del gel introducendo uno strato barriera e un guscio più spesso che ha ridotto significativamente il tasso di rottura del guscio del dispositivo.

2.2.4 - Quarta e quinta generazione

Dopo che la FDA⁸ ha richiesto la restrizione temporanea delle protesi in gel di silicone di terza generazione dal mercato americano nel 1992, i dispositivi in gel di quarta e quinta generazione si sono evoluti. Queste protesi mammarie in gel di silicone sono state progettate secondo criteri più rigorosi per quanto riguarda lo spessore del guscio e la coesione del gel. Inoltre, sono stati prodotti con un controllo di qualità migliorato e una più ampia varietà di strutture superficiali e forme. Sono attualmente disponibili presso tutti e tre i produttori di protesi mammarie negli Stati Uniti (Sientra, Allergan e Mentor). Nello stesso periodo è stato introdotto il concetto di protesi di forma anatomica con le protesi in gel di silicone di quinta

⁸ U.S. Food and Drug Administration

generazione: oltre ad avere una superficie strutturata, questi impianti dalla forma anatomica sono riempiti con un gel più coeso.

2.3 - Superficie delle protesi mammarie: proprietà meccaniche e comportamento

Le caratteristiche della superficie protesica hanno subito cambiamenti e si sono evolute con l'obiettivo comune di ridurre al minimo la formazione delle capsule [7].

L'evoluzione degli impianti texturizzati, quindi con il guscio non più liscio, è iniziata con gli impianti rivestiti in poliuretano che riportavano tassi di contrattura capsulare inferiori. Questi impianti furono però rimossi dal mercato a causa della preoccupazione per la difficoltà di rimozione completa dell'impianto e per la preoccupazione che il rivestimento potesse diventare cancerogeno nel tempo: si ritiene infatti che le schiume poliuretaniche subiscano una parziale degradazione chimica in condizioni fisiologiche rilasciando composti che potrebbero diventare cancerogeni negli animali ma che non sono noti come cancerogeni per l'uomo.

Negli anni '80 i produttori si sono focalizzati sui gusci in silicone texturizzati con pori di diverse dimensioni. Gli studi hanno dimostrato che la dimensione dei pori è fondamentale per consentire l'adesione dei tessuti, determinando l'"effetto adesivo" e la stabilizzazione dell'impianto: sono stati condotti studi che hanno mostrato che la struttura BioCell con diametro dei pori di 600–800 μm con una profondità di 150–200 μm sviluppa un forte "effetto adesivo", assente invece nel caso di un impianto Siltex con un diametro dei pori di 70–150 μm .

Il processo di produzione degli impianti con superficie texturizzata può essere complesso mentre gli impianti con superficie liscia vengono realizzati immergendo un mandrino nel silicone liquido creando più strati, quindi consentendo alla superficie di polimerizzare in un forno a flusso laminare. Gli impianti texturizzati attualmente disponibili sono prodotti utilizzando tre principali tecniche:

(i) la "salt-loss technique", in cui uno strato di sale granulare viene applicato sul guscio di silicone prima della polimerizzazione, quindi rimosso risciacquando con acqua dopo la polimerizzazione in un forno a flusso laminare,

(ii) la formazione di una texture a partire da uno stampo o da un mandrino texturizzato, solitamente sabbiato,

(iii) l'"imprint stamping", imprimendo schiuma di poliuretano nella superficie dell'impianto non polimerizzato.

Ad esempio, la texture della protesi del tipo BioCell (Allergan) è creata utilizzando la "salt-loss technique" mentre per la protesi Siltex (Mentor Corp.) è usato l'"imprint stamping".

L'utilizzo di tecniche diverse da parte dei produttori per la produzione di protesi mammarie texturizzate porta ad avere diversi tipi di texturizzazione, motivo per cui le superfici texturizzate possono essere classificate in base alla ruvidità e ad altre caratteristiche della superficie in quattro tipologie principali:

- *superficie liscia/nano texturizzata*
- *superficie microtexturizzata,*
- *superficie macrotexturizzata*
- *superficie macro-plus texturizzata*

Caratterizzare le differenze tra le texture superficiali disponibili è importante per prevedere e ottimizzare le prestazioni [8].

Dopo l'impianto della protesi, il tessuto ospite riconosce la protesi mammaria come un corpo estraneo e avvia quindi una risposta immunitaria che può provocare la formazione di una capsula di fibre di collagene attorno all'impianto. La formazione delle capsule fa parte della normale risposta tissutale ma può diventare problematica quando la capsula si contrae intorno alla protesi, rendendo il seno duro e deformato, una complicazione nota come contrattura capsulare. Si pensa che l'allineamento delle fibre di collagene giochi un ruolo chiave nel fenomeno della contrattura capsulare e che l'interruzione di tale allineamento delle fibre possa portare a riduzioni dell'incidenza e della gravità del fenomeno. La texture superficiale della protesi mammaria può influire sulla formazione della capsula, in particolare sull'organizzazione delle fibre di collagene e l'aderenza del tessuto al dispositivo.

Un impianto in silicone liscio porta alla formazione di una capsula densa non aderente, con fibre di collagene molto allineate e organizzate. Tuttavia, quando un dispositivo con una superficie texturizzata è impiantato, la crescita di tessuto sulla superficie della struttura può interrompere l'allineamento delle fibre della capsula circostante, fenomeno associato a un inferiore tasso di contrattura capsulare rispetto agli impianti con superficie liscia. Texture più profonde e complesse promuovono una maggiore crescita dei tessuti; di conseguenza, la forza richiesta per rompere l'interfaccia tra la capsula e l'impianto è maggiore rispetto a quella

necessaria nel caso di texture meno complesse e ciò può ridurre il rischio di rotazione del dispositivo.

2.3.1 - Caratterizzazione e classificazione della texture delle protesi mammarie

Per caratterizzare la topografia e la texture delle protesi mammarie si ricorre all'uso della microscopia elettronica a scansione (SEM)⁹ e della tomografia computerizzata a raggi X (CT)¹⁰: queste tecniche permettono di valutare come la texture superficiale influenzi la formazione della capsula e l'aderenza tissutale [8].

È stata valutata la struttura superficiale dei gusci di 12 diverse protesi mammarie provenienti da 7 produttori diversi (Polytech Microthane, Microcell, Nagotex, Cristalline, Allergan Biocell, Mentor Siltex, Sientra True). Ciascuna di queste protesi è rivestita in silicone, ad eccezione del Polytech Microthane, che è rivestito in poliuretano per creare una superficie irregolare simile a una spugna. I processi per la creazione della texture superficiale sulle protesi al silicone varia a seconda del produttore.

Il SEM è stato utilizzato per visualizzare la superficie delle protesi mammarie utilizzando un unico guscio per tipo di impianto: dalla parte anteriore del guscio di ciascun dispositivo è stato tagliato un disco del diametro di 10 mm, utilizzato per acquisire una vista dall'alto e in sezione trasversale della texture della superficie.

La TC a raggi X è stata utilizzata per determinare l'area della superficie texturizzata della protesi mammaria, calcolata come aumento percentuale rispetto all'area di una superficie piana: dal guscio protesico sono stati tagliati otto dischi del diametro di 10 mm, quattro dalla parte anteriore e quattro dalla parte posteriore. Questa tecnica è stata utilizzata anche per la misurazione dello spessore dell'area non texturizzata, cioè la porzione compresa tra la parte inferiore del disco fino all'area piatta vicino alla parte superiore oppure il punto più basso di eventuali sporgenze presenti sulla superficie.

È stata valutata inoltre la formazione di capsule in seguito all'impianto sottocutaneo di dischi tagliati dai gusci delle diverse protesi mammarie nei ratti maschi Sprague-Dawley. Un totale di sei dischi da 30 mm (3 dalla parte anteriore e 3 dalla parte posteriore dell'involucro dell'impianto) sono stati valutati.

⁹ Utilizza elettroni al posto della luce per creare l'immagine della morfologia delle superfici con una risoluzione e una profondità di campo non ottenibili in microscopia ottica [19].

¹⁰ Tecnica diagnostica non distruttiva in grado di visualizzare in 3D la struttura interna degli oggetti analizzati.

Lo schema di impianto comprende tre dischi per ratto in una delle quattro posizioni lungo il busto (craniale destra, caudale destra, craniale sinistra e caudale sinistra). I dischi sono stati impiantati con la superficie texturizzata del disco rivolta verso il muscolo. Sei settimane dopo, il disco e il tessuto circostante sono stati espianati e il tessuto a contatto con la superficie texturizzata del disco è stato prelevato.

L'imaging SEM della sezione superiore e trasversale dei gusci degli impianti ha mostrato che le texture differivano qualitativamente in termini di uniformità della superficie, presenza di pori, dimensione e apertura dei pori e profondità della texturizzazione.

Tuttavia, somiglianze generali sono state notate tra gruppi di texture; ad esempio, le protesi Polytech MESMOsensitive, Mentor Siltex e tutte le Allergan Microcell presentavano pori o noduli e mostravano una maggior complessità (Figura 2.3).

Per quantificare le differenze tra le strutture degli impianti, è stata utilizzata la TC a raggi X per misurare l'area della superficie della texture. L'area della superficie della texture di un disco proveniente dalla parte anteriore del guscio variava da 85 a 551 mm², maggiore dell'8-602% rispetto a quella di una superficie piatta (79 mm²).

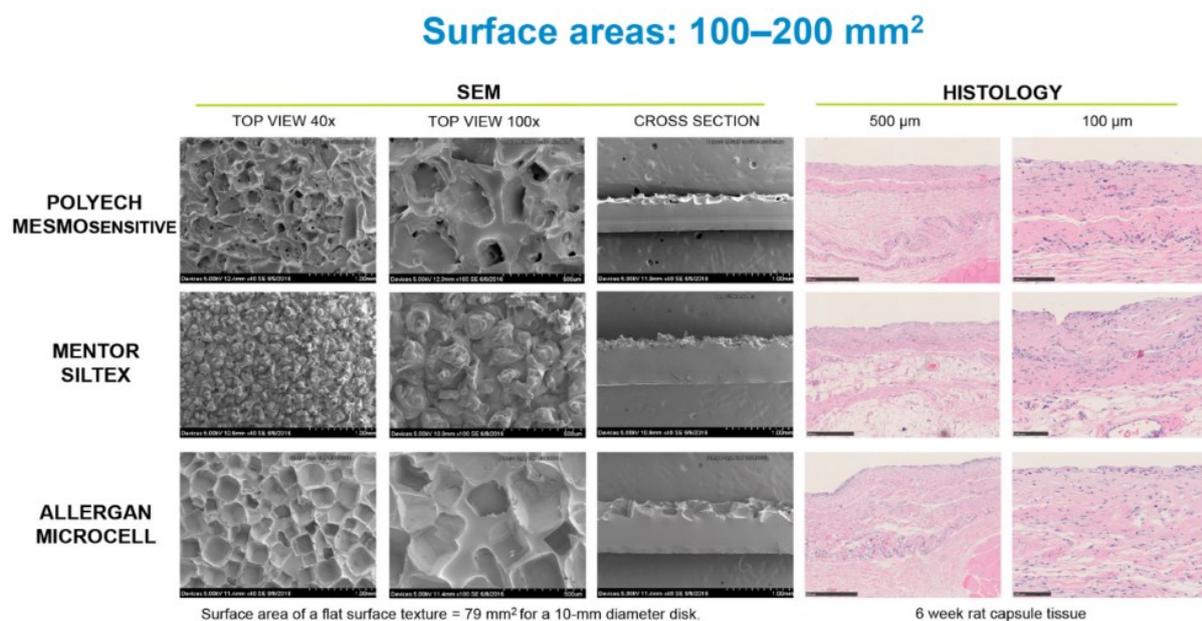


Figura 2.3 - I pannelli di sinistra mostrano immagini SEM della vista dall'alto (40× e 100×) e della sezione trasversale delle texture Polytech MESMOsensitive, Mentor Siltex e Allergan Microcell. Le superfici variano da 100 a 200 mm². I pannelli di destra mostrano vetrini rappresentativi della capsula all'interfaccia tessuto-impianto che si forma dopo 6 settimane su ciascun disco da 30 mm impiantato in ratti Sprague-Dawley [8].

Analizzando le capsule a sei settimane dall'impianto sottocutaneo, sono state notate somiglianze generali basate sulla struttura delle superfici tra i gruppi di texture. Nei modelli di ratto, con l'aumento della complessità della struttura superficiale, si è verificata un'aumentata disorganizzazione delle capsule, crescita interna e aderenza dei tessuti. Nel complesso, la morfologia del tessuto della capsula si allineava con la topografia della superficie dell'impianto, indipendentemente dal fatto che i dischi provenissero dalla parte anteriore o posteriore del guscio dell'impianto. La morfologia della capsula era simile tra i gruppi con texture con area superficiale elevata, mostrando un allineamento disorganizzato delle fibre di collagene.

È stata valutata inoltre la forza dell'interazione tra l'involucro della protesi mammaria e la capsula fibrosa mediante peel test¹¹, calcolata come la forza di picco necessaria per separare il tessuto circostante dal guscio protesico. Il test è stato eseguito utilizzando una macchina di prova universale in cui la capsula tissutale asportata e la striscia dell'impianto attaccata sono fissati ciascuno in prese separate sul tester meccanico e separati l'uno dall'altro ad una velocità di 2 mm/s. I test sono stati condotti fino a quando il tessuto non è stato completamente separato dalla striscia dell'impianto, portando alla conclusione che la forza di picco richiesta generalmente aumenta con la crescente complessità della texture superficiale (la forza di picco era di circa 0,3 N per Allergan Smooth e 0,5–0,6 per Allergan Microcell e Mentor Siltex) (Figura 2.4).

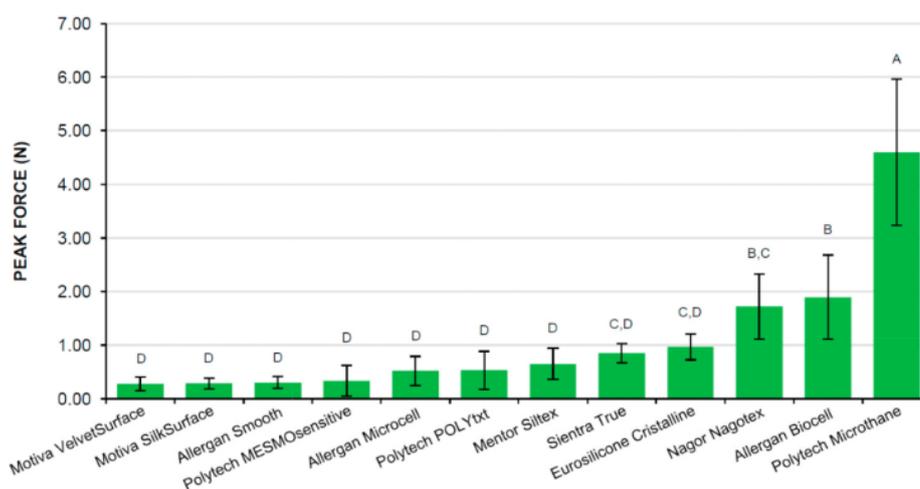


Figura 2.4 - Forza di aderenza media richiesta per separare la capsula tissutale dalla superficie dell'impianto valutata 6 settimane dopo l'impianto nei ratti Sprague-Dawley [8].

¹¹ Test per determinare la forza adesiva del materiale o la forza del legame adesivo tra due materiali [20].

L'imaging SEM mostra che, mentre le caratteristiche superficiali delle texture variano (dimensione dei pori, numero dei pori), profondità e complessità delle texture consentono raggruppamenti basati su somiglianze tra l'aspetto e la profondità.

Si propongono quindi quattro classificazioni delle texture (liscia/nanotexture, microtexture, macrotexture e macro-plus texture) con area della superficie, grado e profondità della texturizzazione che aumentano con ciascuna classificazione (Figura 2.5).

- *liscio/nanotexture*: questo raggruppamento include i dispositivi con un'area di texturizzazione superficiale di 80–100 mm² (es. Allergan Smooth); tra superficie liscia e superficie nanotexturizzata vi è una leggera differenza riguardante la rugosità superficiale;
- *microtexture*: include dispositivi con un'area di texturizzazione di 100–200 mm² (es. Polytech)
- *macrotexture*: comprende dispositivi con un'area di texturizzazione di 200–300 mm² (es. Allergan Biocell)
- *macrotexture-plus*: include dispositivi con un'area di texturizzazione di più di 300 mm² (es. Nagor Nagotex)

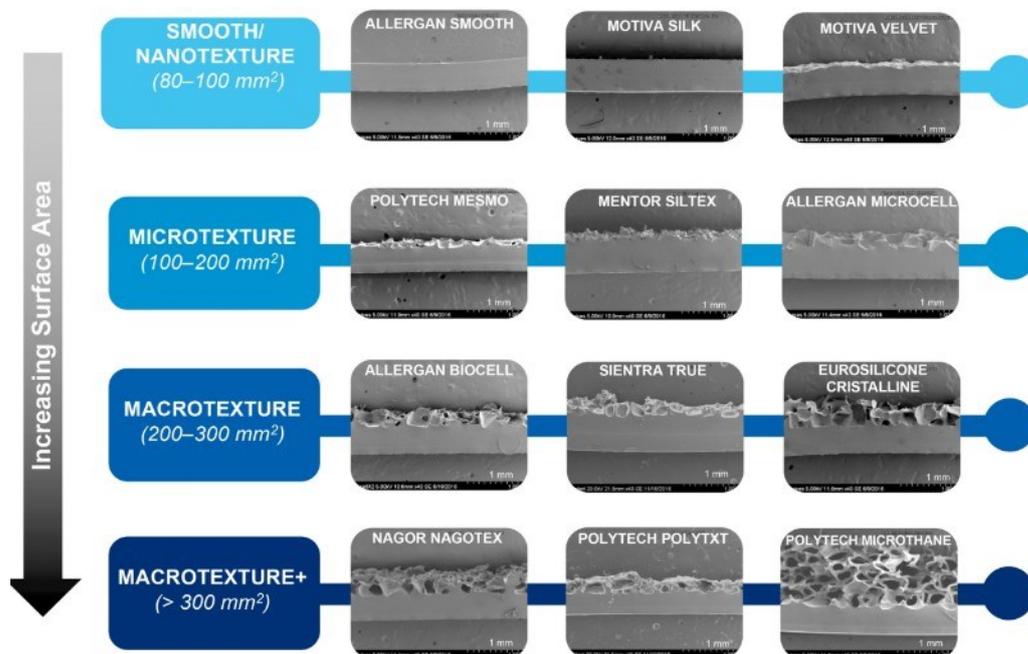


Figura 2.5 - Classificazione delle texture in base all'area superficiale della texture. Le immagini SEM della sezione trasversale di ciascuna struttura dell'impianto sono organizzate in categorie in base all'entità della superficie texturizzata misurata dalla parte anteriore del guscio mediante tomografia computerizzata a raggi X [8].

Oltre ad aiutare a classificare i diversi impianti, i risultati relativi alla superficie texturizzata mostrano una certa variabilità della texture in uno stesso impianto tra parte anteriore e parte posteriore del guscio; questa variabilità nelle texture dell'impianto è probabilmente causata dai processi utilizzati per produrre la texture dei diversi impianti.

Studi precedenti hanno dimostrato che la capsula tissutale che si forma intorno a un impianto rispecchia la texture superficiale dei pori con cui entra in contatto: la macrotexture e la macrotexture-plus hanno i pori più profondi e più grandi e di conseguenza consentono una maggiore integrazione tissutale; gli impianti lisci/nano texturizzati hanno una microstruttura liscia e irregolare priva di pori, che limita il numero di siti per la crescita dei tessuti e di conseguenza riduce l'opportunità di aderenza dei tessuti all'impianto. Queste osservazioni prestano conferma del fatto che le caratteristiche dei pori sono la caratteristica della texture dell'impianto che ha un impatto maggiore nell'adesione tissutale.

2.4 - Patologie del seno determinate dalle interazioni protesi-tessuti

2.4.1 - Contrattura capsulare

La contrattura capsulare è la complicazione più comune a seguito di un'operazione di inserimento di una protesi mammaria ed è una delle principali cause di ri-operazione; consiste nell'ispessimento e indurimento della capsula che circonda una protesi al seno [9].



Figura 2.6 - Contrattura capsulare di grado IV secondo la classificazione Baker; uno dei due seni è visibilmente più alto rispetto all'altro [9].

È causata da un'eccessiva reazione fibrotica ad un corpo estraneo (l'impianto) ed ha un'incidenza complessiva del 10,6%.

I fattori di rischio identificati includono l'uso di impianti lisci (anziché texturizzati), il posizionamento sottoghiandolare (anziché sottomuscolare) e precedente radioterapia al seno. La gestione standard della contrattura capsulare è chirurgica tramite una capsulectomia o capsulotomia.

La contrattura capsulare è una complicanza localizzata; si pensa che sia una reazione infiammatoria che provoca fibrosi attraverso la produzione di collagene, portando a seni eccessivamente sodi e doloranti.

La contrattura capsulare è tradizionalmente classificata utilizzando il sistema di classificazione Baker, un sistema di classificazione soggettivo basato sui risultati clinici del paziente analizzati dal medico. È suddivisa in quattro classi: I e II classe non sono clinicamente significative, con la I classe che descrive un seno che sembra assolutamente naturale mentre la II descrive un seno con contrattura minima ma senza alcun sintomo; le classi III e IV sono clinicamente significative e sintomatiche: la classe III descrive una contrattura moderata e avvertita dal paziente mentre la classe IV comprende gravi contratture visibili ad occhio nudo e sintomatiche nel paziente.

Per trattare efficacemente o addirittura prevenire la contrattura capsulare, è importante comprendere i meccanismi che conducono ad essa.

2.4.1.1 Patogenesi della contrattura capsulare

La contrattura capsulare è un'eccessiva reazione fibrotica da corpo estraneo che si verifica dopo l'inserimento della protesi; questa reazione fibrotica aiuta a mantenere la protesi in posizione ma se eccessiva può portare a dolore e deformità del seno. La composizione cellulare della capsula è stata ampiamente studiata rivelando che macrofagi, linfociti e fibroblasti sono i tipi di cellule predominanti al suo interno; ciò porta ad affermare che il sistema immunitario ha un ruolo nella patogenesi della contrattura capsulare.

I fibroblasti si accumulano nella "zona di contatto" dell'impianto e della capsula ed è stato riportato che il numero di fibroblasti all'interno della capsula è correlato al grado Baker, con un numero maggiore riscontrato nella contrattura capsulare di grado IV rispetto al grado I. Poiché i fibroblasti producono collagene, sono stati collegati alla formazione iniziale della capsula.

La valutazione istologica del tessuto capsulare ha dimostrato che la maggior parte del tessuto è costituita da fibre di collagene uniformemente distribuite.

L'orientamento e l'organizzazione delle fibre di collagene sembrano cambiare man mano che la gravità della contrattura peggiora: le fibre diventano ispessite e si posizionano in fasci simili a cavi che si orientano perpendicolarmente ai fibroblasti per produrre un orientamento elicoidale all'aumentare della gravità. Il ruolo dei miofibroblasti nello sviluppo della capsula è stato studiato: i miofibroblasti sono fibroblasti contrattili che si ritiene forniscano una forza contrattile che diminuisce la superficie della capsula mentre la matrice di collagene rimodella e stabilizza la contrattura.

Oltre ai fibroblasti, si ritiene che altri responsabili della patogenesi della contrattura capsulare siano i mastociti e le cellule T; in particolare, i mastociti possono attivare i fibroblasti vicini attraverso una via paracrina che prevede la degranolazione dei mastociti, portando ad un aumento della produzione di collagene e quindi allo sviluppo di contrattura capsulare.

Sebbene la maggior parte delle prove attuali sembri supportare il ruolo del sistema immunitario, storicamente è stato suggerito che la contrattura capsulare può derivare da una risposta infiammatoria esagerata causata da un ematoma o da un'infezione.

2.4.1.2 - Strategie per diminuire l'incidenza della contrattura capsulare

La formazione della contrattura capsulare è strettamente legata alle caratteristiche della protesi stessa, cioè forma, materiale di riempimento e texture superficiale; per questo motivo è molto importante scegliere la protesi più adatta in base alle sue peculiarità.

Per quanto riguarda la forma e il materiale di riempimento, sono stati condotti numerosi studi su protesi al seno sviluppate dalle principali compagnie produttrici: uno studio condotto su delle protesi rotonde in silicone del marchio Mentor su 1.007 donne ha riscontrato che il rischio di grado Baker III/IV a tre anni dall'operazione era dell'8,1%; uno studio simile è stato condotto invece su protesi siliconiche Mentor sagomate ed è stato riportato un rischio del 2,4% di contrattura capsulare di grado III/IV Baker.

Il silicone come materiale di riempimento ha una serie di vantaggi, tra cui il fatto che la protesi ha un comportamento molto simile al tessuto mammario e il fatto che questo tipo di protesi sono tecnologicamente più evolute. Il principale vantaggio degli impianti salini è che non presentano rischi relativi alla rottura presenti invece con le protesi al silicone: se le protesi saline si rompono, il fluido viene assorbito in modo innocuo nel corpo, mentre l'esposizione al silicone si ritiene sia più pericoloso.

In termini di contrazione capsulare, uno studio condotto su protesi del marchio Allergan ha mostrato che gli impianti riempiti con soluzione salina hanno riscontrato una contrattura capsulare del 20,8%, indicando un rischio più elevato rispetto alle protesi al silicone.

È stato riscontrato che anche la texture superficiale dell'impianto ha un effetto sull'incidenza della contrattura capsulare: una protesi dotata di superficie texturizzata è associata a un minor rischio clinicamente significativo di contrattura capsulare. Gli impianti texturizzati possono essere associati ad una minore incidenza di contrattura capsulare a causa del modo in cui interagiscono con il tessuto circostante. La superficie texturizzata è in grado di distruggere le forze contrattili che si sviluppano attorno alla protesi. Studi su animali hanno mostrato che l'uso di protesi lisce porta alla formazione di una capsula più spessa con una maggior concentrazione di fibre di collagene più spesse.

2.4.2 - Linfoma anaplastico a grandi cellule associato a protesi mammarie (BIA-ALCL)

La contrattura capsulare non è però l'unica patologia che si può manifestare in seguito all'impianto di una protesi al seno: un esempio è rappresentato dal linfoma anaplastico a grandi cellule associato a protesi mammarie (BIA-ALCL), una tipologia rara di linfoma a cellule T¹² [10].

Il BIA-ALCL è una variante di linfoma anaplastico a grandi cellule (ALCL)¹³ che si presenta con un versamento di sieroma associato a protesi mammarie, in particolare quelle con un guscio esterno texturizzato.

Nel 1997 è stato riportato il primo caso di BIA-ALCL con delle protesi al seno in silicone ma studi recenti hanno riportato più di 800 casi di questo raro linfoma in donne con protesi mammarie; solo nel 2008, attraverso uno studio condotto nei Paesi Bassi, si è riscontrata un'associazione tra protesi mammarie e ALCL. Al giorno d'oggi, il BIA-ALCL sta attirando sempre più l'attenzione con il crescente numero di casi.

¹² Il linfoma cutaneo è un tumore del sistema linfatico che si origina nella pelle a partire da cellule del sistema immunitario, chiamate linfociti; in particolare i linfomi cutanei a cellule T coinvolgono i linfociti T, cellule che difendono l'organismo dai microrganismi attaccandoli direttamente o producendo sostanze come le citochine che aiutano a sconfiggerli [21].

¹³ Il linfoma anaplastico a grandi cellule (ALCL) è un linfoma periferico non-Hodgkin a cellule T, raro e aggressivo, che interessa i linfonodi e i siti extranodali [21].

Tuttavia, l'esatta patogenesi del BIA-ALCL rimane relativamente poco conosciuta.

2.4.2.1 - Caratteristiche cliniche

La BIA-ALCL è una malattia linfoproliferativa rara; nonostante condivida alcune caratteristiche morfologiche con altri ALCL, le sue manifestazioni e il processo clinico sono strettamente correlati all'impianto di protesi mammarie. L'intervallo di tempo che intercorre solitamente tra l'impianto e la diagnosi di BIA-ALCL varia da 2 a 32 anni al massimo, con un intervallo mediano di 8-10 anni. La caratteristica patologica clinica più comune del BIA-ALCL è il versamento persistente attorno agli impianti; alcuni pazienti presentano una massa tumorale con o senza versamento o un coinvolgimento correlato dei linfonodi regionali, solitamente gonfiore dei linfonodi ascellari.

2.4.2.2 - Epidemiologia

I tassi di incidenza del BIA-ALCL variano notevolmente nel mondo: la maggior parte dei casi segnalati si sono verificati in Europa e America, tra cui Regno Unito, Stati Uniti, Italia, Paesi Bassi e Australia; questa patologia appare estremamente rara nella popolazione di origine asiatica, africana e nativa americana.

Per quanto riguarda la sua incidenza, è stato condotto uno studio in cui si è mostrato che 4 pazienti su 17.656 che hanno ricevuto protesi mammarie Natrelle 410 (Allergan) negli Stati Uniti hanno infine sviluppato BIA-ALCL, indicando che l'incidenza di BIA-ALCL potrebbe in realtà essere vicina a 1 su 4.000 casi.

2.4.2.3 - Eziologia

La patogenesi del BIA-ALCL non è ancora del tutto compresa essendo una malattia multifattoriale a cui contribuiscono vari fattori in modo sinergico.

L'ipotesi prevalente per l'insorgenza di BIA-ALCL include la *predisposizione genetica*, la *contaminazione batterica*, l'*infiammazione cronica* e la *protesi mammaria texturizzata*.

- *Contaminazione batterica*

Il biofilm batterico è una modalità di accumulo di microrganismi all'interno di una spessa matrice extracellulare (ECM), che conferisce protezione contro gli antimicrobici e consente il trasferimento di nutrienti. Diversi studi in vitro hanno riportato che le protesi mammarie con una texture ruvida favoriscono l'aumento della propensione alla crescita del biofilm rispetto a

quelle lisce; ciò è dovuto alla loro superficie più ampia e alla maggiore adesione batterica alle superfici ruvide. Si ritiene che il biofilm sia coinvolto nell'associazione tra contaminazione batterica e la genesi del BIA-ALCL: si presenta una crescente risposta delle cellule T all'infezione cronica del biofilm attorno alle protesi mammarie e quindi vi è una relazione lineare tra il numero di batteri e la proliferazione dei linfociti, che è cruciale nel caso del BIA-ALCL.

- *Infiammazione cronica*

L'infiammazione cronica è ben riconosciuta come causa alla base della trasformazione dei linfociti, della genesi dei linfomi e quindi del BIA-ALCL. Questi risultati supportano l'ipotesi che il microambiente infiammatorio cronico nel BIA-ALCL stimoli la risposta immunitaria, induca la plasticità delle cellule T e porti alla trasformazione maligna.

- *Protesi mammaria texturizzata*

Considerando che la maggior parte dei casi di BIA-ALCL vengono diagnosticati in pazienti con impianti texturizzati, è implicito che la struttura o la ruvidità della superficie dell'impianto siano correlate alla patogenesi di questa malattia rara.

2.4.2.4 - Terapia

- *Terapia standard*

La diagnosi tempestiva e la rimozione completa degli impianti e delle capsule fibrose circostanti rappresentano il trattamento ottimale per la maggior parte dei pazienti affetti da BIA-ALCL.

Lo scopo dell'intervento chirurgico è rimuovere le protesi mammarie e qualsiasi massa associata e ciò permette che la maggior parte dei pazienti affetti da BIA-ALCL, in cui la maggior parte dei versamenti è confinata alla capsula fibrosa, potrebbe ottenere una remissione completa.

- *Modifica dell'impianto*

Poiché le infezioni batteriche e l'infiammazione potrebbero essere fattori importanti per la comparsa del BIA-ALCL, le modifiche antibatteriche e antinfiammatorie degli impianti texturizzati sono possibili per la prevenzione della formazione di biofilm e dell'infiammazione.

Il rischio di BIA-ALCL potrebbe essere ridotto mediante procedure operatorie che prevedono irrigazioni antibatteriche per ridurre la possibilità di infezioni oppure attraverso la modifica della superficie degli impianti con alcuni materiali, come nanoparticelle metalliche (Ag),

nanoparticelle di ossidi metallici (ZnO, TiO₂, CuO) e nanoparticelle polimeriche che, date le proprietà antimicrobiche, aiutano a prevenire la formazione di biofilm sulla superficie dell'impianto.

CAPITOLO III

3 - Prospettive future alternative alle protesi al seno

Le attuali protesi mammarie presenti in commercio, nonostante siano in continua evoluzione, sono limitate nelle loro prestazioni poiché presentano una biocompatibilità limitata e promuovono con difficoltà una risposta favorevole da parte dell'ospite in cui vengono impiantate [11].

Ad oggi, grazie alla disponibilità di tecniche di fabbricazione avanzate e a una maggiore comprensione delle variabili che influenzano la risposta dell'ospite all'interfaccia cellula-superficie dell'impianto, i dispositivi medici prodotti puntano a essere non tossici e non immunogenici, pur svolgendo un ruolo attivo nell'ospite.

Esistono numerose tecniche che permettono di ottenere risultati comparabili con quelli ottenuti tramite l'utilizzo di protesi al seno, riducendo però il tempo di guarigione e garantendo una migliore interazione con i tessuti dell'ospite.

3.1 - Scaffold cellulari

Poiché i tessuti all'interno del corpo hanno proprietà strutturali uniche e caratteristiche meccaniche specifiche, l'ingegneria tissutale ha utilizzato sistemi di supporto artificiale per ottenere funzioni biochimiche specifiche utilizzando cellule staminali¹⁴ [12].

Il termine ingegneria tissutale (Tissue Engineering) indica l'insieme delle procedure di coltura cellulare condotte in laboratorio su strutture tridimensionali, dette anche scaffold, per ottenere nuovi tessuti sostitutivi a quelli originali [13].

Gli scaffold cellulari sono strutture artificiali o costruite con una sostanza naturale, progettate

¹⁴ Cellule capaci di svilupparsi in molti tipi cellulari diversi nel corpo durante le prime fasi della vita e della crescita; ne esistono diverse categorie: le cellule staminali "pluripotenti" (cellule staminali embrionali), capaci di differenziarsi in tutte le cellule del corpo adulto, e le cellule staminali non embrionali o somatiche (comunemente chiamate cellule staminali "adulte"), che si trovano in un tessuto o organo e possono differenziarsi per produrre i tipi cellulari specializzati di quel tessuto o organo [22].

per imitare organi o tessuti su cui possono crescere le cellule staminali; lo scaffold può essere inerte, ovvero che non reagisce chimicamente con le cellule che crescono su di essa.

Lo scaffold è un vero e proprio telaio che funge da struttura per lo sviluppo tridimensionale delle colture cellulari, cercando di risultare il più possibile simile alla matrice extracellulare originaria del tessuto d'interesse [13].

Uno scaffold "ideale" può essere descritto come capace di consentire la produzione di tessuto con proprietà fisiche e biochimiche simili a quelle del tessuto che sta sostituendo. Affinché ciò avvenga, è necessario che gli scaffold biologici siano:

- porosi per garantire la crescita vascolare, con pori che consentono alle cellule di interconnettersi e aderire tra loro;
- in grado di rilasciare sostanze chimiche, che aiutano a promuovere l'adesione, la proliferazione e la differenziazione cellulare in cellule specializzate;
- biodegradabili a seconda del loro ruolo: lo scaffold dovrebbe essere in grado di degradarsi in modo sicuro all'interno del corpo, una volta che le cellule si sono formate nella forma prevista;
- capaci di prevenire il verificarsi di una reazione immunitaria a lungo termine;
- avere a disposizione un'area sufficiente da consentire la proliferazione delle cellule.

Alcuni scaffold possono essere progettati per aiutare attivamente le cellule a crescere rilasciando segnali chimici: questa tipologia è più comune e utile per ricostruire o aiutare a sostituire il tessuto umano perduto.

Per costruire gli scaffold vengono utilizzate diverse sostanze, alcune delle quali sono proteine della seta, ceramici del calcio fosfato, plastica e polimeri naturali come il collagene.

Il materiale sintetico più comunemente usato è l'acido polilattico (PLA), un polimero che si degrada in acido lattico all'interno del corpo umano.

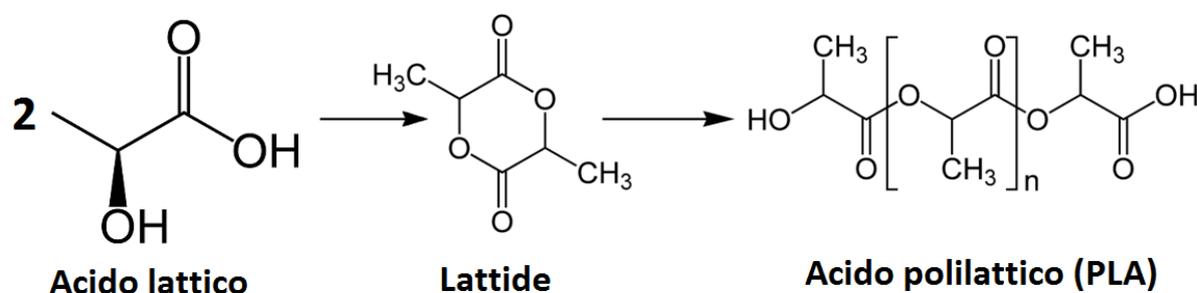


Figura 3.1 - Acido polilattico (PLA) [14]

L'acido lattico è una sostanza chimica presente in natura che il corpo può rimuovere facilmente mediante ossidazione in anidride carbonica CO₂ e acqua H₂O, o convertire in glucosio per immagazzinare glicogeno.

Altri materiali utilizzati in questo ambito sono l'acido poliglicolico e il policaprolattone, che hanno meccanismi di degradazione simili al PLA. Questi materiali hanno una buona integrità strutturale ma sono materiali idrofobici: l'idrofobicità inibisce la biocompatibilità dei materiali, rendendoli così meno efficaci per le applicazioni di ingegneria tissutale in vivo.

Per correggere questa mancanza di biocompatibilità, sono state effettuate numerose ricerche per combinare questi materiali idrofobici con idrogel idrofili e più biocompatibili.

Gli scaffold costituiti da idrogel hanno una biocompatibilità superiore, ma non hanno l'integrità strutturale del PLA, dell'acido poliglicolico e del policaprolattone.

I ricercatori hanno combinato questi diversi materiali in modo da poter creare uno scaffold più biocompatibile. Esiste un enorme interesse nell'utilizzo di scaffold fabbricati con materiali naturali, inclusi diversi derivati della matrice extracellulare (ECM).

I materiali proteici, come il collagene o la fibrina, e i materiali polisaccaridici, come i glicosaminoglicani (GAG), hanno mostrato buona compatibilità cellulare, ma è rimasta la potenziale immunogenicità, cioè la capacità di provocare una risposta immunitaria nel corpo. Anche l'acido ialuronico in combinazione con agenti reticolanti (ad esempio, glutaraldeide) è stata una scelta possibile come materiali per creare uno scaffold.

Uno dei principali difetti nella progettazione dello scaffold è la riduzione dell'ossigeno e dell'apporto di nutrienti ad alcune cellule all'interno dello scaffold stesso. La ragione di ciò è che le cellule migrano in una certa misura in profondità nei pori dello scaffold: le cellule iniziano a penetrare troppo in profondità, quindi vengono oscurate dallo strato di cellule che si è formato strettamente sopra di loro e come risultato lo strato superiore di cellule impedisce e blocca l'ingresso di nutrienti e ossigeno nelle cellule sottostanti.

I ricercatori hanno classificato gli scaffold in scaffold biologici e sintetici.

3.1.1 - Scaffold biologici

A base di collagene

È stato scoperto che il collagene di tipo I ha un'eccellente struttura porosa, che lo rende uno scaffold adatto per la migrazione e la proliferazione cellulare.

È stato condotto uno studio in cui una piccola quantità di collagene di tipo I insieme a della spugna e a della soluzione salina è stata iniettata in uno scaffold costituito da una gabbia di polipropilene che era stata impiantata nei cuscinetti di grasso bilaterali di un coniglio.

Lo studio aveva riportato dopo 12 mesi una generazione di volumi significativi di tessuto adiposo dal tessuto circostante, insieme a fattori di crescita essenziali per l'adipogenesi e l'angiogenesi. L'adipogenesi è un processo di differenziazione cellulare, in cui i pre-adipociti diventano adipociti e l'angiogenesi è lo sviluppo di nuove cellule del sangue.

Uno svantaggio del processo era la gabbia in polipropilene utilizzata: non era assorbibile ed è risultata troppo rigida per la ricostruzione del seno.

Tessuto decellularizzato

Il tessuto decellularizzato è un'altra forma di scaffold; questo è il risultato dell'isolamento della matrice extracellulare (ECM) di un tessuto dalle cellule che lo abitano, lasciando uno scaffold di ECM del tessuto originale, per poi essere utilizzato nella rigenerazione di organi e tessuti artificiali.

Il processo prevede il prelievo del tessuto richiesto (animale o umano) e la lisi o l'uccisione delle cellule all'interno del tessuto; è fondamentale evitare di danneggiare le componenti extracellulari e produrre uno scaffold ECM naturale che mantiene le stesse funzioni fisiche e biochimiche del tessuto naturale. Una volta acquisita, la matrice extracellulare viene ricellularizzata con potenti cellule staminali o progenitrici. Queste cellule hanno la capacità di differenziarsi nel tipo di tessuto originale e non avranno nessun effetto negativo sul tessuto del paziente essendo prelevate dal paziente stesso.

Gli scaffold DAT (decellularizzati) possono essere ricavati da diversi distretti del corpo (seno o regione addominale sottocutanea) e presentano proprietà elastiche lineari, con un modulo di Young coerente con quello del tessuto adiposo mammario. Questo è stato considerato un vantaggio, poiché significherebbe che gli scaffold DAT possono provenire da qualsiasi delle aree già menzionate, per uso commerciale. Inoltre, lo scaffold presenterebbe rigidità e deformabilità simili rispetto a un seno naturale, che è sottoposto a carico di gravità dalla posizione prona a quella supina.

Le principali limitazioni degli scaffold biologici sono la rapida degradazione enzimatica e idrolitica, insieme alla risposta immunogenica in vivo. Sono state sviluppate tecniche per ridurre il tasso di degradazione, come la reticolazione di vari agenti e il pretrattamento enzimatico, migliorando così la robustezza e mantenendo l'integrità dello scaffold. Uno dei

fattori più importanti nella produzione di uno scaffold biologico è fornire supporto meccanico durante la rigenerazione cellulare finché non è abbastanza avanzata da autosostenersi.

Sfortunatamente, i materiali biologici non sono in grado di svolgere questo compito, quindi la ricerca attuale sta esaminando altre strade, come gli scaffold sintetici.

3.1.2 - Scaffold sintetici

La maggior parte degli scaffold sintetici sono sintetizzati da polimeri termoplastici; possono essere suddivisi a seconda che la loro struttura sia a base di idrogel o sia composta da una struttura solida di supporto.

Struttura solida

Attraverso la stampa 3D è possibile produrre degli scaffold sintetici costituiti da una struttura solida, solitamente in materiale polimerico, ad esempio il polimero polilattidico. Gli scaffold creati con questa modalità possono essere personalizzati nella forma e nelle dimensioni, adattando la morfologia interna, come la porosità e la dimensione dei pori, ai singoli pazienti. Sotto osservazione in vivo (modello di ratto) per un periodo di sei mesi, uno scaffold polimerico in polilattide è stato in grado di resistere alle forze di contrazione senza perdita di massa; lo scaffold aveva una dimensione dei pori di 1,5 mm per la crescita vascolare e, dopo 24 settimane, l'81% del tessuto presente sullo scaffold era costituito da tessuto adiposo, che derivava dagli adipociti ospiti. Inoltre la reazione infiammatoria è stata minima, poiché lo scaffold si è integrato nel corpo ospite e ha degradato di conseguenza la capsula fibrotica che la circondava.

Uno dei maggiori svantaggi degli scaffold sintetici rispetto agli scaffold biologici è il processo di semina dello scaffold con cellule e componenti tissutali. Per superare questo inconveniente, si è tentato di produrre uno scaffold ibrido combinando alcune funzionalità di un polimero sintetico con una matrice biologica.

3.2 - Idrogel

3.2.1 - Proprietà meccaniche

Un idrogel può essere definito come una rete idrofila reticolata 3D, capace di assorbire e trattenere grandi quantità di acqua e fluidi biologici [15]. Sono composti da catene polimeriche idrofile tra le quali si formano legami incrociati ionici o covalenti, che determinano le proprietà strutturali degli idrogel. La risultante struttura a rete, con la sua formazione porosa, permette all'idrogel di assorbire grandi quantità di acqua.

Il tipo di reticolazione influisce sulle proprietà fisiche dell'idrogel, come il modulo elastico e il tasso di degradazione. Gli idrogel sono molto utilizzati nell'ingegneria tissutale come scaffold, grazie alla loro capacità di imitare fedelmente la matrice extracellulare dei tessuti nativi, la loro idoneità per il rilascio di cellule e farmaci e la loro iniettabilità, che consente agli idrogel di essere impiantati in maniera miniminvasiva.

Gli idrogel fungono da struttura per rigenerare nuovo tessuto a partire da quello nativo e quindi le proprietà meccaniche del gel devono imitare le proprietà fisiche del tessuto da sostituire.

Macroscopicamente, l'idrogel richiede un'adeguata rigidità per resistere alle forze a cui è sottoposto il tessuto nativo e per fornire un'adeguata stabilità al nuovo tessuto.

Microscopicamente, l'idrogel deve fornire siti di attacco appropriati, segnali meccanici e fattori di crescita alle cellule incorporate per garantirne la crescita e la proliferazione.

Ci sono prove che dimostrano che le proprietà meccaniche di uno scaffold, l'idrogel in questo caso, possono influenzare la differenziazione delle cellule staminali mesenchimali (MSC) presenti sullo scaffold verso una linea cellulare specifica; di queste cellule staminali fanno parte gli ADSC, cellule staminali derivate dal tessuto adiposo. Le proprietà meccaniche di un idrogel, come elasticità, comportamento viscoelastico, resistenza alla trazione e deformazione a rottura, sono dettati dal polimero e dalle proprietà del reticolo di cui è composto il gel, come le condizioni di gelificazione.

Nel caso delle ADSC, queste sono coltivate sugli idrogel composti da tessuto adiposo decellularizzato (DAT) che imita la rigidità del tessuto adiposo nativo; questo ha portato alla differenziazione delle ADSC verso adipociti maturi.

3.2.2 - Degradazione

La degradazione di un idrogel è di particolare importanza per applicazioni nel campo dell'ingegneria tissutale. In genere, uno scaffold fornisce stabilità e supporto temporanei e viene gradualmente sostituito dal nuovo tessuto. Idealmente, uno scaffold di idrogel dovrebbe

degradarsi ad un ritmo uguale a quello con cui si forma nuovo tessuto, creando spazio per la deposizione di nuova ECM e mantenendo la stabilità del tessuto durante questo processo.

Esistono tre meccanismi fondamentali di degradazione di un idrogel: *idrolisi*, *scissione enzimatica* e *dissoluzione*.

L'*idrolisi* è definita come “la rottura chimica di un composto a causa della reazione con l’acqua”. Generalmente la degradazione di un idrogel sintetico avviene tramite idrolisi dei legami esterei. I tassi di degradazione degli idrogel sono controllati dal produttore.

La *scissione enzimatica* avviene nel caso in cui gli idrogel siano biomateriali naturali come il collagene o l’acido ialuronico. Il tasso di degradazione è determinato dal numero di siti di scissione enzimatica all’interno dell'idrogel e dalla disponibilità di uno specifico enzima all’interno del microambiente tissutale.

La *dissoluzione* dell'idrogel avviene in diverse reazioni chimiche, che includono lo scambio tiolo-estere e lo scambio disolfuro.

I sottoprodotti della degradazione del biomateriale devono essere non tossici, causare un'inflammatione limitata e non attivare la risposta immunitaria; la degradazione di scaffold naturali è meno tossica rispetto a quella degli scaffold sintetici, innescando una risposta immunitaria minima. Il tasso di degradazione di uno scaffold di idrogel può essere manipolato alterando la densità di reticolazione del gel, un processo che può essere facilmente effettuato sia con scaffold sintetici che naturali; nel caso di scaffold naturali, sono stati eseguiti lavori per alterare le proprietà di degradazione di questi biomateriali attraverso vari approcci di reticolazione, come la modifica della superficie dell'idrogel per modificare i tassi di degradazione mediante incorporazione di sequenze peptidiche sensibili agli enzimi.

3.2.3 - Tipologie

Scaffold	Vantaggi	Svantaggi
Naturale (es. collagene, derivati dell’acido ialuronico, seta, gelatina)	<ul style="list-style-type: none">● Proprietà molecolari simili all'ECM● Proprietà meccaniche modificabili tramite reticolazione● Può essere miscelato	<ul style="list-style-type: none">● rapido tasso di degradazione

	<p>con altri biomateriali per creare uno scaffold con le proprietà chimiche desiderate</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Bioattività ● Biocompatibilità ● Non infiammatorio ● Permette l'adesione e la proliferazione cellulare senza modifiche 	
<p>Sintetico (es. poli L-lattide-co-glicolide, polietilene glicolide)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Proprietà chimiche e meccaniche facilmente modificabili ● Buona riproducibilità ● Può incorporare molecole bioattive e aumentare la bioattività cellulare 	<ul style="list-style-type: none"> ● Idrofilo e inerte: non incoraggia l'adesione proteica e non supporta l'attaccamento cellulare ● Richiede la modifica della superficie per consentire attaccamento e proliferazione delle cellule ● Sottoprodotti tossici della degradazione ● Infiammatorio
<p>Biologico (es. ECM decellularizzata del tessuto adiposo)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Proprietà biologiche della ECM nativa rimangono intatte ● Proprietà meccaniche possono essere facilmente alterate ● Reclutamento e differenziazione delle cellule ospiti grazie alle proteine trattenute nella ECM 	<ul style="list-style-type: none"> ● Potenziale immunogenicità ● Potenziale presenza di agenti infettivi

3.3 - Cellule staminali di derivazione adiposa e grasso autologo

Studi recenti mostrano le potenzialità del trasferimento di grasso autologo come fonte per un'efficace ricostruzione del seno [12]. Il trasferimento di grasso autologo, noto anche come innesto di grasso, è una tecnica che prevede la rimozione del tessuto adiposo mediante liposuzione da alcune sedi del corpo del paziente, come la coscia, la pancia e i glutei. Questo tessuto viene quindi trasformato in liquido e iniettato nella zona del seno per ricrearlo. Questa procedura è molto vantaggiosa perché il tessuto iniettato è biocompatibile, non immunogenico, possiede proprietà meccaniche simili al tessuto mammario e presenta una complicazione minima durante la guarigione. Per produrre quantità sufficienti di grasso per la ricostruzione del seno, è necessario far riferimento al campo dell'ingegneria tissutale. L'ingegneria del tessuto adiposo è un campo in crescita che si basa sullo sviluppo di sistemi di tessuti adiposo in vitro tridimensionali usando come "impalcatura" uno scaffold [16]. L'uso del tessuto adiposo come scaffold fornisce una fonte abbondante di cellule staminali adulte, in particolare di cellule staminali derivate dal tessuto adiposo (ADSC), che durante la maturazione sugli scaffold riescono a differenziarsi in adipociti maturi. Le ADSC vengono isolate con mezzi meno invasivi rispetto ad altre cellule staminali e forniscono una resa di cellule più elevata rispetto agli aspirati di midollo osseo o al sangue del cordone ombelicale. L'isolamento delle ADSC dal tessuto adiposo viene effettuato digerendo il tessuto con collagenasi, filtrandolo e centrifugandolo; ciascuna procedura può produrre ADSC vitali al 90-100%.

3.4 - Tessuti biomimetici

Un biomateriale biomimetico per l'ingegneria tissutale è un qualsiasi materiale usato come scaffold che imita una o più caratteristiche della matrice extracellulare naturale [11] [17]. È stato teorizzato che questi biomateriali diminuiscono la reazione di un corpo estraneo e modulano la risposta immunitaria, migliorando la reazione del corpo a questi materiali. Un esempio di tessuto biomimetico applicato a un intervento di aumento/ricostruzione del seno è rappresentato da una nuova superficie siliconica biomimetica, una matrice dermica decellularizzata di polidimetilsilossano (ADM PDMS F), fabbricata attraverso la riproduzione su nano e micro-scala della topografia di una matrice dermica acellulare (ADM) sul silicone. Si pensa che la topografia biomimetica di questa superficie possa mitigare la risposta a un

corpo estraneo dei fibroblasti derivati dal seno (BDF) rispetto alla risposta che i fibroblasti hanno in presenza della superficie liscia e texturizzata di una protesi in silicone disponibile in commercio.

Riprodurre la topografia di ADM sulla superficie siliconica è fondamentale poiché questa influenza l'attaccamento cellulare, la proliferazione, la migrazione e la differenziazione cellulare in diverse categorie di cellule, sia in vitro che in vivo.

L'utilizzo di una matrice dermica acellulare (ADM) è anch'esso importante perché, oltre a fornire supporto all'impianto, l'ADM fornisce cellule e tessuti con un microambiente biologico familiare, contenente nano e microsegnali topografici che forniscono stimoli specifici e quindi una risposta cellulare diretta. Il risultato è una diminuzione della reazione a un corpo estraneo all'impianto e la riduzione dell'insorgenza della contrattura capsulare.

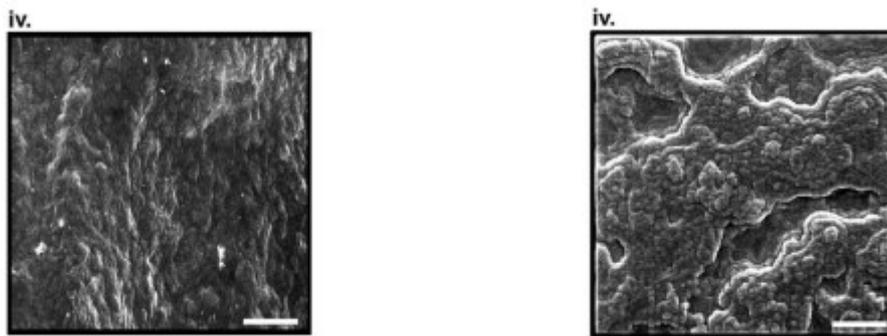


Figura 3.2 - Confronto attraverso immagini al microscopio elettronico a scansione (SEM) tra la topografia e la rugosità della matrice dermica acellulare nativa (ADM, immagine a sinistra) e la superficie fabbricata in polidimetilsilossano della matrice dermica acellulare (ADM PDMS F, immagine a destra) per analizzare l'accuratezza dei rispettivi metodi di fabbricazione e di riproduzione della topografia ADM nel silicone [11].

Analizzando la superficie 3D della matrice dermica decellularizzata e delle protesi presenti in commercio, sono state rilevate differenze globali sia nella topografia che nei valori di rugosità: le superfici texturizzate delle protesi risultano essere circa 17 volte più ruvide rispetto all'ADM e circa 400 volte più ruvide rispetto alla superficie di una protesi liscia. Si è scoperto che l'ADM presenta una superficie gradualmente ondulata contenente rugosità su macro, micro e nano-scala. Le superfici lisce delle protesi in silicone sono prevalentemente piatte con molte piccole rugosità solamente su scala nanometrica. Le superfici texturizzate delle protesi in silicone sono risultate estremamente ruvide e nodulari con rugosità di diverse centinaia di micron con anche micro e nano rugosità.

Questo studio, per la prima volta, dimostra che la topografia di una superficie ADM accuratamente replicata in silicone induce un miglioramento dell'attaccamento, della proliferazione, della sopravvivenza delle cellule dei fibroblasti mammari e la diminuzione della risposta da corpo estraneo al silicone, rispetto alle superfici lisce e texturizzate degli impianti in silicone.

CONCLUSIONE

L'intervento di inserimento delle protesi mammarie costituisce una delle operazioni chirurgiche più praticate in ambito ospedaliero: nel 2014 la mastoplastica additiva tramite l'inserimento di protesi mammarie è stata praticata 286 694 volte, motivo per cui questa operazione è descritta come la procedura di chirurgia estetica realizzata più frequentemente negli USA.

Nel corso degli ultimi decenni è avvenuto un aumento stabile della richiesta di protesi mammarie, in particolare negli USA, con l'aumento delle operazioni di mastoplastica: questa crescita può essere spiegata dalla maggior importanza che viene data all'aspetto fisico nella società moderna e dalla crescente accettazione nei confronti della chirurgia estetica.

La prima protesi mammaria risale al 1962 ma già negli anni precedenti erano stati condotti numerosi tentativi per ottenere un aumento del seno tramite iniezioni di paraffina, cera d'api, olii siliconici o in alcuni casi anche veleno di serpente, tentativi che si rivelarono però fallaci dato le reazioni che si generavano nell'organismo (infezioni, infiammazioni croniche).

Lo sviluppo delle protesi al seno e di nuove alternative alle protesi stesse è incentivato dalla ricerca di nuovi materiali e tecniche che siano compatibili con i tessuti umani e che riescano a integrarsi con i tessuti stessi senza provocare danni all'organismo.

Per soddisfare le richieste personalizzate dei singoli pazienti, esiste una vasta gamma di protesi mammarie che si differenziano per le diverse caratteristiche legate alla forma, all'involucro, al materiale di riempimento e alla texture superficiale delle protesi stesse: esistono protesi tonde e lisce riempite di soluzione salina ma anche protesi anatomiche ruvide riempite di silicone.

La scelta di una tipologia di protesi rispetto ad un'altra permette di soddisfare al meglio le richieste del paziente e di ottenere l'integrazione dell'impianto da parte dell'ospite.

Come con qualsiasi intervento chirurgico, l'aumento del seno basato su protesi è stato associato a una serie di rischi e complicazioni: la complicanza più comune è la contrattura capsulare, un ispessimento dello strato di tessuto fibroso che circonda la protesi mammaria, principale causa di rimozione della protesi. La contrattura capsulare e le altre complicazioni possono essere limitate tramite una scelta accurata del dispositivo protesico più adatto: è da

preferire un dispositivo ruvido con una texture superficiale porosa a uno liscio o un dispositivo riempito di silicone rispetto a una protesi a base di soluzione salina.

Nonostante la presenza di numerose tipologie di impianti che riescono a limitare le complicazioni legate al loro inserimento, ad oggi l'attenzione è focalizzata su nuove tecniche che permettono di ottenere lo stesso risultato di una protesi mammaria tramite materiali più compatibili e che interagiscono attivamente con i tessuti dell'ospite; tra queste si trovano gli scaffold cellulari, gli idrogel e i tessuti biomimetici. Questi nuovi supporti permettono di ottenere dei tessuti che vanno a sostituire le parti danneggiate e che presentano le stesse proprietà fisiche e meccaniche del tessuto che vanno a sostituire. Gli scaffold, che siano composti da idrogel o da una struttura solida, sono delle vere e proprie impalcature tridimensionali su cui cellule staminali possono crescere e differenziarsi nel tessuto necessario a sostituire le parti danneggiate, integrandosi con l'ambiente circostante. Allo stesso modo, i tessuti biomimetici "imitano" le proprietà di un determinato tessuto, riuscendo in questo modo a integrarsi con i tessuti dell'ospite.

Lo sviluppo e l'evoluzione delle protesi al seno e di nuove alternative rappresentano un settore in primo piano nell'ambito della ricerca scientifica, con l'obiettivo di ottenere uno strumento il più biocompatibile e performante possibile e disponibile per i pazienti che lo richiedono ad un costo non proibitivo.

BIBLIOGRAFIA

- [1] A. M. Teixeira and P. Martins, “A review of bioengineering techniques applied to breast tissue: Mechanical properties, tissue engineering and finite element analysis,” *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 2023.
- [2] N. G. Ramião, P. S. Martins, R. Rynkevic, A. A. Fernandes, M. Barroso, and D. C. Santos, “Biomechanical properties of breast tissue, a state-of-the-art review,” *Biomech Model Mechanobiol*, Oct. 2016.
- [3] G. Singh and A. Chanda, “Mechanical properties of whole-body soft human tissues: A review,” *Biomedical Materials (Bristol)*, Nov. 01, 2021.
- [4] A. Gefen and B. Dilmoney, “Mechanics of the normal woman’s breast,” IOS Press, 2007.
- [5] Politecnico, dott.ssa Federica Bergamin, chirurgia plastica e chirurgia della mano, “Protesi mammarie stato dell’arte e possibili campi di ricerca” 2022.
- [6] Divisione di Senologia e Chirurgia Plastica IEO Istituto Europeo di Oncologia, “La ricostruzione mammaria.”
- [7] G. Patrick Maxwell and A. Gabriel, “Breast implant design,” *Gland Surg*, Apr. 2017.
- [8] M. Atlan, G. Nuti, H. Wang, S. Decker, and T. A. Perry, “Breast implant surface texture impacts host tissue response,” *J Mech Behav Biomed Mater*, Dec. 2018.
- [9] H. Headon, A. Kasem, and K. Mokbel, “Capsular contracture after breast augmentation: An update for clinical practice,” *Archives of Plastic Surgery*, Sep. 01, 2015.
- [10] Y. Wang *et al.*, “Current Progress in Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma,” *Frontiers in Oncology*, Jan. 06, 2022.
- [11] D. J. T. Kyle, A. Oikonomou, E. Hill, and A. Bayat, “Development and functional evaluation of biomimetic silicone surfaces with hierarchical micro/nano-topographical features demonstrates favourable invitro foreign body response of breast-derived fibroblasts,” *Biomaterials*, 2015.

- [12] M. Abdul-Al, A. Zaernia, and F. Sefat, “Biomaterials for breast reconstruction: Promises, advances, and challenges,” *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, Nov. 01, 2020.
- [13] Alice Nardo, Federica Meneghesso, Alfredo Ruggeri, Università degli studi di Padova, “Progettazione di un sistema a una pompa peristaltica per la semina di colture cellulari”, 2009.
- [14] “Il PLA: una plastica biodegradabile | Il blog di Eco to go”, <https://www.ecotogo.it/post/58c7da4affe48e975936b84a/materiali-la-bioplastica-pla.html>
- [15] N. A. O’Halloran, E. B. Dolan, M. J. Kerin, A. J. Lowery, and G. P. Duffy, “Hydrogels in adipose tissue engineering—Potential application in post-mastectomy breast regeneration,” *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, Dec. 01, 2018.
- [16] J. H. Choi *et al.*, “Adipose Tissue Engineering for Soft Tissue Regeneration,” *Tissue Eng Part B Rev*, Aug. 2010.
- [17] P. X. Ma, “Biomimetic Materials for Tissue Engineering,” *Adv Drug Deliv Rev*, Jan. 2008.
- [18] “Poisson’s ratio - xpolymers.”, <https://www.xpolymers.it/poisson-s-ratio.html>
- [19] “SEM | SAMM”, <https://samm.chem.polimi.it/microscopia-elettronica-a-scansione-sem>
- [20] “Peeling test - xpolymers.”, <https://www.xpolymers.it/peeling.html>
- [21] “Linfoma cute: sintomi, prevenzione, cause, diagnosi”, <https://www.airc.it/cancro/informazioni-tumori/guida-ai-tumori/linfoma-della-cute>
- [22] “Stem Cell Basics | STEM Cell Information”, <https://stemcells.nih.gov/info/basics/stc-basics>