



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA



DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE

CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA

“Progettazione di una nuova generazione di scaffold per la ricostruzione del seno in seguito a interventi di mastoplastica: meta-materiali meccano-mimetici e proprietà meccaniche dei tessuti biologici”

Relatore: Prof. Carniel Emanuele Luigi

Laureanda: Donà Ilaria

ANNO ACCADEMICO 2023 – 2024

Data di laurea 18 Luglio 2024

INDICE

Indice	pag. 1
Abstract	pag. 4

CAPITOLO 1: ANATOMIA E TUMORE DELLA MAMMELLA

1.1 Anatomia e istologia della mammella	pag. 5
1.2 Caratteristiche meccaniche dei tessuti molli della mammella	pag. 6
1.2.1 Caratterizzazione delle proprietà meccaniche <i>ex vivo</i>	pag. 7
1.2.2 Caratterizzazione delle proprietà meccaniche <i>in vivo</i>	pag. 9
1.2.3 Tessuto adiposo	pag. 9
1.2.3.1 Istologia	pag. 10
1.2.3.2 Proprietà meccaniche del tessuto adiposo bianco.....	pag. 11
1.3 Tumore al seno	pag. 11
1.3.1 Fattori di rischio e prevenzione	pag. 12
1.3.2 Il microambiente tumorale	pag. 13
1.4 Tecniche di asportazione del tumore al seno	pag. 14
1.4.1 Quadrantectomia	pag. 14
1.4.2 Tumorectomia	pag. 15
1.4.3 Mastectomia	pag. 16

CAPITOLO 2: PROTESI SILICONICHE

2.1 Storia dello sviluppo delle protesi siliconiche	pag. 17
2.1.1 Ricostruzione del seno: cronologia	pag. 17
2.1.2 Tecniche moderne	pag. 17
2.2 Forma e superficie delle protesi al silicone	pag. 18
2.2.1 Superficie	pag. 18
2.2.2 Forma	pag. 19
2.2.3 Profilo	pag. 20
2.3 Eventi avversi e disturbi correlati all'impianto di protesi siliconiche	pag. 21
2.3.1 Contrattura capsulare	pag. 21
2.3.1.1 Trattamento della fibrosi capsulare	pag. 22
2.3.2 Rottura dell'impianto	pag. 23
2.3.3 Necrosi e infiammazioni	pag. 25
2.3.4 Rughe e inestetismi	pag. 26
2.3.5 I rischi per il sistema immunitario	pag. 26
2.3.5.1 Linfoma.....	pag. 26
2.4 Impianti protesici ibridi	pag. 27

CAPITOLO 3: MEDICINA RIGENERATIVA: PROGETTAZIONE E POTENZIALE IMPIEGO CHIRURGICO DI SCAFFOLD INNOVATIVI NELLA RICOSTRUZIONE DEL SENO

3.1 Medicina rigenerativa	pag. 30
3.2 Meta-materiali meccanici	pag. 31
3.2.1 metamateriali auxetici	pag. 32
3.2.2 L'importanza dell'intelligenza artificiale	pag. 34
3.3 Caratteristiche dei Biomateriali destinati alla fabbricazione di scaffolds per la ricostruzione mammaria	pag. 34
3.4 Scaffold a base di polimeri naturali	pag. 36
3.5 Scaffold sintetici	pag. 37
3.5.1 Idrogel sintetici come scaffolds.....	pag. 39
3.5.1.1 Struttura solida di scaffolds a base polimerica	pag. 40
3.5.1.2 Polimeri maggiormente utilizzati	pag. 40
3.6 Attuali applicazioni cliniche di scaffolds nella ricostruzione del seno	pag. 42
Conclusioni	pag. 43
Bibliografia	pag. 45
Ringraziamenti	pag. 49

ABSTRACT

Il tumore al seno è una delle malattie più diffuse nel genere femminile, infatti secondo le statistiche una donna su otto si trova ad affrontare questa malattia nel corso della vita. Proprio per questa sua grande incidenza è una delle principali cause di morte per donne colpite da tumore e per le demolizioni mammarie. La ricostruzione del seno è molto importante, dopo la mastectomia, sia per motivi psicologici, in quanto il seno è visto come un organo di nutrimento, sia per ragioni estetiche.

Oggi, la tecnica di ricostruzione chirurgica del seno (mastoplastica ricostruttiva) maggiormente utilizzata prevede l'inserimento di una protesi siliconica che vada a sostituire i tessuti asportati. Nonostante ciò, questa tecnica risulta avere innumerevoli svantaggi come: sviluppo di problemi per il sistema immunitario, formazione di una capsula fibrotica, eventuale rottura dell'impianto con rilascio di componenti cancerogene nell'organismo e probabili inestetismi che si manifestano come rughe e marcata asimmetria. Un miglioramento è rappresentato dall'unione sinergica di protesi siliconica e lipofilling autologo, in cui però i problemi dovuti all'inserimento di un materiale riempito in silicone possono persistere.

L'obiettivo di questo elaborato è, pertanto, portare alla luce come le nuove tecniche chirurgiche rigenerative/riempitive per la ricostruzione della mammella attraverso l'impiego di scaffold 3-D biocompatibili, in grado di promuovere la rigenerazione del tessuto asportato, rappresentino una potenziale speranza per le pazienti in termini di sicurezza e risultato estetico ponendo così rimedio alle problematiche e agli eventi avversi correlati all'utilizzo di una protesi siliconica che spesso a *follow-up* medio-lunghi si risolvono solamente con la rimozione dell'impianto.

Recenti studi hanno dimostrato come i meta-materiali meccanici, ovvero dei biomateriali progettati in laboratorio anche attraverso l'intelligenza artificiale e ottenuti tramite tecniche di stampa 3-D, abbiano proprietà biomeccaniche e visco-elastiche molto simili ai tessuti molli della mammella, quindi possono essere in parte definiti bio-mimetici. Questi costrutti 3-D biocompatibili e bio-riassorbibili si prestano a promuovere la ricrescita del tessuto *in situ* o con tecniche di *tissue engineering* attraverso l'impiego di cellule autologhe indifferenziate (cellule staminali-mesenchimali dello stesso paziente), biodegradandosi del tempo, lasciando così spazio ad un tessuto connettivo neoformato. Inoltre, grazie all'utilizzo di idrogel di derivazione biologica o semisintetica, questa nuova generazione di scaffold potrà risultare sempre di più biocompatibile, bio-mimetica e permissiva verso le componenti cellulari indifferenziate e i tessuti connettivi riceventi, minimizzando il rischio potenziale di insorgenza di eventi avversi; compresi reazioni immunitarie e rigetto, garantendo nel lungo termine un *outcome* clinico ed estetico soddisfacente, pertanto, migliorando significativamente la qualità di vita delle pazienti.

CAPITOLO 1

ANATOMIA E TUMORE DELLA MAMMELLA

1.1 Anatomia e istologia della mammella

La mammella è un organo formato da tessuto ghiandolare, tessuto di sostegno, e per la maggior parte, da tessuto adiposo.

La ghiandola mammaria occupa lo spazio compreso tra il piano muscolare del grande pettorale e la cute, anche detto “Loggia mammaria”. La sua estensione è molto ampia: è compresa superiormente tra la seconda o terza costa e inferiormente tra la sesta o settima. Per quanto riguarda il suo limite mediale-laterale, si sviluppa dalla linea margino-sternale alla linea ascellare media. [2].

All’apice della mammella vi è il capezzolo, dotato di muscoli lisci e fibre circolari e radiali. A livello microscopico è costituita da circa 15-20 unità ghiandolari separate, ognuna delle quali termina con un proprio dotto galattofero a livello del capezzolo.

Come tutti gli organi ed apparati, la mammella gode di una rete di vascolarizzazione arteriosa e venosa, ma soprattutto di un sistema di drenaggio linfatico. I vasi linfatici sono dei sottili condotti che trasportano la *linfa*. Questa si presenta come un liquido chiaro che contiene i prodotti di rifiuto dei tessuti e del sistema immunitario. I dotti linfatici riversano la linfa in piccole strutture nodulari dette *linfonodi* che si trovano presenti in diverse parti del corpo.

Nella regione definita “coda ascellare” o “di Spance”, che è una proiezione a forma di lingua del tessuto mammario nell’ascella, vi è una “stazione” linfatica della mammella; si riscontrano infatti la maggior parte dei linfonodi della ghiandola mammaria, i quali fanno parte del sistema linfatico. [3].

Durante il corso dello sviluppo, il seno subisce numerose modifiche, dovute principalmente alla risposta ai cambiamenti ormonali e successivamente ad altri fattori come l’età o la fase dello sviluppo sessuale in cui la donna si trova, senza considerare poi la fisionomia stessa della donna, la quantità di tessuto adiposo e lo sviluppo della componente ghiandolare.

Prima della fase della pubertà non vi sono differenze strutturali e funzionali tra seno maschile e seno femminile, che emergono solo durante lo sviluppo sessuale. Altre modifiche fisiologiche e morfologiche che inducono al cambiamento del seno (tra cui l’ingrossamento) sono visibili ad esempio durante la fase della gravidanza, e sono mediate dall’azione degli ormoni, in particolare dagli estrogeni, il progesterone e la prolattina che regolano la principale funzione della mammella: ovvero quella di secernere latte. Infine si osserva nella fase della menopausa una diminuzione dell’elasticità delle strutture del seno, con conseguente diminuzione della sua misura. [1]

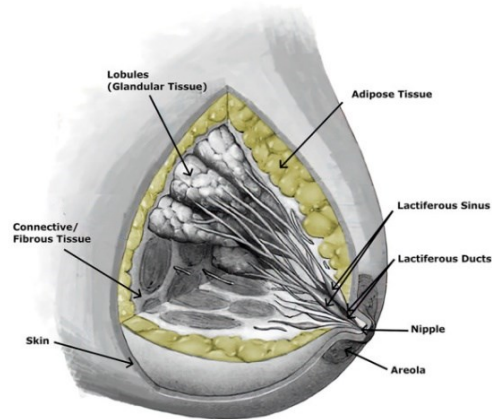


Figura 1: Anatomia del seno, con tessuto adiposo in giallo [4]

1.2 Caratteristiche meccaniche dei tessuti molli della mammella

È stato dimostrato che le proprietà meccaniche dei tessuti umani, compresi i tessuti del seno, hanno un ruolo importante nella loro funzione.

Le cellule con funzione immunitaria (linfociti) sono sensibili agli stimoli meccanici e, quindi, influenzano il normale comportamento del tessuto, interessando non solo le cellule sane ma anche le cellule patologiche, infiltrandosi nel tessuto tumorale. Attraverso le proteine di membrana, poi, le cellule percepiscono il loro microambiente, regolando i processi fisiologici. Nello specifico ci si aspetta che in sede di carcinoma la rigidità dei tessuti del seno sia molto maggiore, circa di un fattore 10 rispetto alle condizioni normali, considerando che è presente una deformazione compresa tra il 10 e il 15%. [7]

Un'altra dimostrazione di come le patologie abbiano un impatto importante sulle proprietà meccaniche dei tessuti mammari, è data dall'elasticità intrinseca dei tessuti che varia in presenza di una condizione patologica. È stato dimostrato attraverso esami diagnostici che alcune patologie come le neoplasie possono alterare la struttura dei tessuti modificandone la consistenza in particolare diminuendo la mobilità quindi l'elasticità della mammella; questo perché la rigidità del tessuto dipende dalla struttura microscopica e macroscopica del tessuto che viene alterata in caso di evento patologico. Esistono scale di valutazione, correlate alle indagini diagnostiche, che consentono di valutare il grado (*score*) di rigidità della ghiandola mammaria determinando quindi se si è in presenza di patologie maligne (maggiore è lo *score*, maggiore è la prevalenza di neoplasie maligne).

Oltre alle modifiche fisiologiche visibili del seno, come descritto in precedenza, anche le proprietà meccaniche cambiano nel corso della vita della donna a causa di fattori come: l'età, il ciclo mestruale, la gravidanza, la menopausa e l'allattamento. Ad esempio, esistono prove che il tessuto fibroso attorno alla ghiandola sia due volte più rigido durante le mestruazioni, mentre non sono state riscontrate differenze nella rigidità del tessuto ghiandolare e adiposo in tale periodo.

Confrontando la rigidità dei tessuti fibroglandulari con la densità interna e locale del seno, si è visto che, mentre la rigidità rimane costante a $2,3 \pm 0,8$ kPa e non dipende dall'età o dal volume del seno, la densità invece va diminuendo con l'età.

1.2.1 Caratterizzazione delle proprietà meccaniche *ex vivo*

Nella sperimentazione è difficile indagare le proprietà meccaniche dei tessuti molli sia perchè i campioni in analisi non sono tutti uguali, dunque i cadaveri da cui derivano hanno caratteristiche in età, sesso e fase dello sviluppo, differenti, sia perchè manca un protocollo univoco per analizzare i tessuti *ex vivo*.

Nonostante questo, le proprietà meccaniche dei tessuti molli, quale il tessuto mammario, sono rappresentate nei domini elastico e viscoso i quali sono responsabili della deformazione del tessuto.

I moduli elastici con cui si può studiare la meccanica del tessuto mammario sono: il *modulo di Young* che indaga l'elasticità longitudinale, il *modulo di taglio* che studia l'elasticità a taglio e infine il *modulo di rigidità volumetrica* che approfondisce l'elasticità volumetrica.

Il modulo di Young, E , corrisponde al rapporto tra la deformazione longitudinale (ϵ), e la risposta al carico longitudinale applicato, ovvero la tensione (σ); il modulo di taglio, G , mette in relazione la deformazione trasversale e lo stress; il modulo di rigidità volumetrica, K , descrive la resistenza che il materiale è in grado di opporre nei confronti di azioni che cercano di variare il volume del materiale.

Di questi moduli, quello maggiormente utilizzato è il modulo di Young che può essere ricavato anche attraverso la pendenza della curva sforzo-deformazione, ricavata attraverso una prova di carico uniassiale, graficata attraverso la legge di Hooke, considerando però solo la regione elastica, che rappresenta la zona lineare della curva.

I tessuti molli vengono ipotizzati elastici lineari, quasi incomprimibili, a causa del loro elevato contenuto di liquidi, e isotropi, con un coefficiente di Poisson di 0,495.¹ Assumendo queste semplificazioni, i tessuti possono essere descritti solo attraverso il modulo di Young, che non dipende dalla geometria o dalle condizioni al contorno, ma dipende solo dalle proprietà del materiale.²

Considerando un mezzo seminfinito, la seguente equazione può essere utilizzata per il calcolo del modulo di Young dei tessuti mammari a seguito di prove di compressione uniassiale:

¹ Il coefficiente di Poisson misura la deformazione trasversale rispetto alla direzione longitudinale di applicazione del carico.

² Ciò può essere applicato solo in condizioni di compressione quasi statica, che corrisponde ad un'eccitazione a frequenza molto bassa.

$$E = \frac{2(1 - \nu^2)Qa}{\omega}$$

Dove ν è il coefficiente di Poisson, Q è la densità di carico (forza per unità d'area), a è il raggio dell'area caricata e ω è lo spostamento massimo nella direzione del carico.

In generale, come anticipato in precedenza, il tessuto mammario viene quindi indagato studiando solo il modulo di Young nella regione elastica lineare, tuttavia questa approssimazione è utilizzabile solo se si considerano piccole deformazioni del tessuto. Infatti se il tessuto fosse sottoposto a grandi deformazioni, bisognerebbe prendere in considerazione formulazioni di tipo iperplastico. Inoltre, i tessuti molli presentano comportamento meccanico tempo-dipendente, da cui consegue l'utilizzo di modelli visco-elastici. Questo fenomeno prende il nome di isteresi e si verifica a causa della dissipazione di energia causata dallo stress di taglio, che avviene nel tessuto dopo l'allungamento e la contrazione. [4].

Quindi, si può affermare che una delle caratteristiche principali della meccanica dei tessuti molli del seno è la loro non linearità ad alta deformazione, che fa sì che ci sia una risposta alla trazione tramite irrigidimento non lineare se sottoposti a grandi deformazioni. [7].

Per questo motivo, e per la semplificazione dei calcoli che prevedrebbero l'utilizzo di equazioni non lineari per descrivere le caratteristiche meccaniche dei tessuti molli se sottoposti a grandi deformazioni, vengono analizzate solo piccole deformazioni del tessuto mammario *ex vivo*.

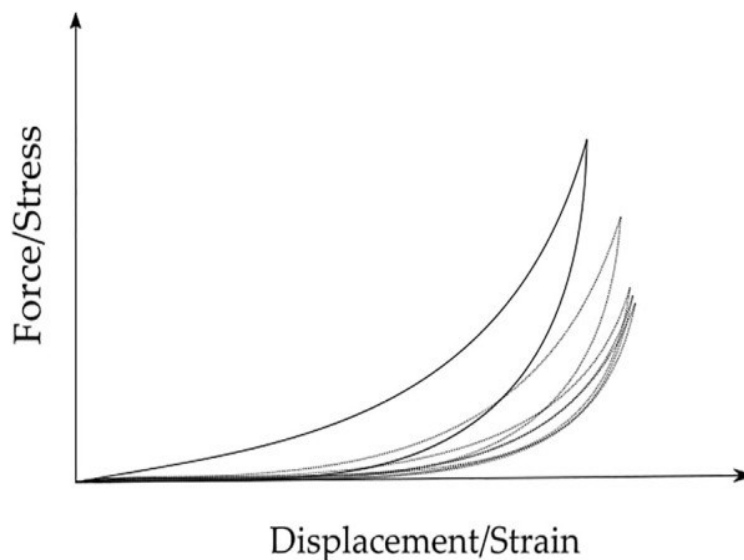


Figura 2: curve di carico-scarico per tessuto mammellare, dopo 5 cicli. L'isteresi diminuisce con l'aumento del numero di cicli (linea nera: primo ciclo, linee grige: dal secondo al quinto ciclo) [4]

1.2.2 Caratterizzazione delle proprietà meccaniche *in vivo*

La caratterizzazione meccanica dei tessuti mammari *in vivo* è ricavata attraverso prove di compressione che sono state studiate principalmente attraverso la mammografia e recentemente mediante altre tecniche diagnostiche ecografiche avanzate per immagini come l'elastografia, che attraverso una scala di valutazione basata su un'analisi cromatica determina la rigidità dell'area anatomica.

Il seno, a differenza di molti altri tessuti che non possono essere compressi a causa di vincoli anatomici, può essere facilmente compresso e attraverso le tecniche di imaging viene mappato il suo comportamento meccanico.

I metodi di imaging consentono di applicare uno stress o un'eccitazione meccanica controllata sul tessuto e misurare poi la sua risposta a tale stimolo. Grazie a tale risposta possono essere rilevate le proprietà meccaniche dei tessuti. A seconda dello stimolo meccanico applicato e alle modalità di imaging per misurare la risposta, l'elastografia può essere di diversi tipi: elastografia ecografica quasi statica o armonica, elastografia con risonanza magnetica (RM) o elastografia a coerenza ottica.

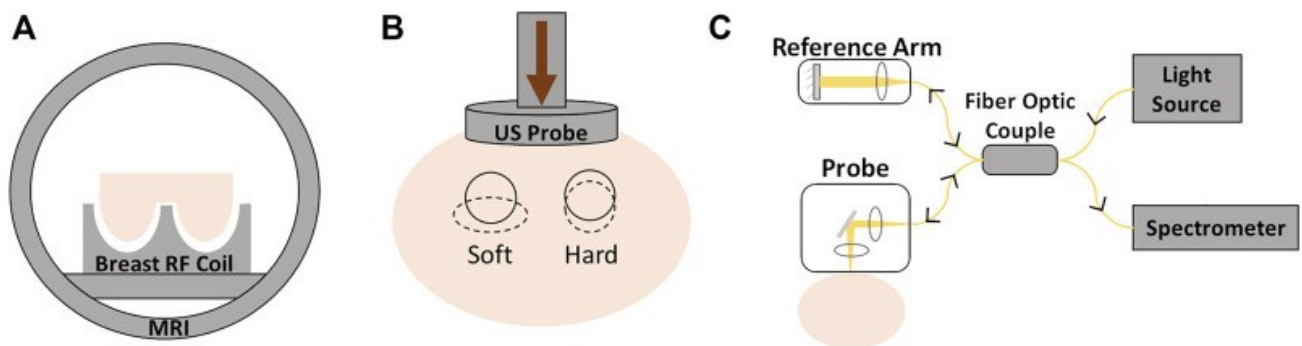


Figura 3: diverse tecniche di elastografia: A) elastografia a risonanza magnetica, B) elastografia ad ultrasuoni, C) elastografia a risonanza ottica

In particolare, usando l'elastografia RM si è osservato che la rigidità longitudinale (quindi il modulo di Young) del tessuto ghiandolare è di 2.45 ± 0.2 KPa mentre per il tessuto adiposo è di 0.43 ± 0.07 KPa.

1.2.3 Tessuto adiposo

L'interesse verso il tessuto adiposo, in particolare al tessuto adiposo bianco, riguarda la sua importanza nello sviluppo del tumore al seno. Infatti, essendo questo tessuto una ricca fonte di energia, promuove anche lo sviluppo del tumore alla mammella. Questo è possibile grazie alla secrezione di numerosi fattori di crescita che vengono utilizzati dalle cellule tumorali per la loro

sopravvivenza e ormoni quali la leptina, che è stato dimostrato da studi epidemiologici recenti, essere implicata nel processo di sviluppo del carcinoma mammario. [5].

In aggiunta, conoscere le proprietà meccaniche del tessuto adiposo è di grande aiuto per studiare gli effetti della mastectomia e la successiva ricostruzione, ovvero per i materiali e la geometria delle protesi al seno. [8]

1.2.3.1 Istologia

L'organo adiposo, un complesso tissutale dinamico con funzione endocrina, è costituito da adipociti; una frazione aro-ma-vascolare costituita da linfociti, macrofagi, cellule endoteliali, fibroblasti, matrice extracellulare e cellule precursori del tessuto adiposo. Possono essere individuati tre tipi di tessuto adiposo differenti: bianco, giallo e bruno. [14].

Il tessuto bianco (WAT) è il tessuto presente in maggiori quantità. È il principale accumulo di riserve energetiche poiché costituito da una grande glicoproteina lipidica citoplasmatica. Inoltre è la componente chiave dei meccanismi metabolici omeostatici. Oltre al suo ruolo principale nel metabolismo dei lipidi e del glucosio, è anche coinvolto in molti altri processi biologici. Infatti con la scoperta della Leptina e successiva secrezione della Adiponectina da parte degli adipociti si è iniziato a percepire il tessuto adiposo anche come organo endocrino.³

Il WAT non è né uniforme né inflessibile, infatti subisce costante rimodellamento nella dimensione e nel numero di adipociti in base ai cambiamenti nella disponibilità dei nutrienti e del contesto ormonale.

Il tessuto adiposo bianco è composto principalmente da adipociti sferici di grandi dimensioni, supportati da un tessuto connettivo lasso riccamente vascolarizzato.

La dimensione degli adipociti varia da 30-130 μm di diametro; il volume dell'adipocita è determinante della funzionalità cellulare: infatti gli adipociti più grandi hanno un'attività metabolica più elevata.

Negli adipociti maturi una grande gocciolina lipidica riempie quasi l'intero volume cellulare, essendo delimitata solo da un monostrato lipidico potenziato da proteine strutturali. Questo permette di definire una cellula adiposa del WAT: *adipocita unicolare*.

³ La Leptina regola l'assunzione di cibo e l'omeostasi energetica portando alla degradazione dei grassi negli adipociti. La Adiponectina aumenta l'assorbimento del glucosio, l'ossidazione degli acidi grassi e la vasodilatazione.

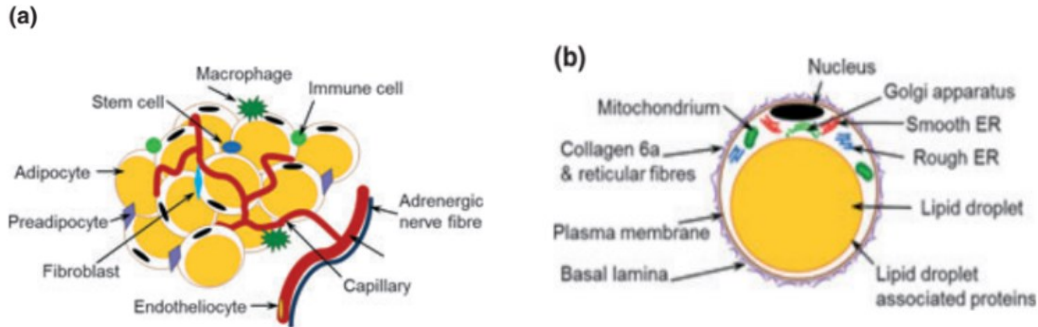


Figura 4: a) Tipi di cellule presenti nel WAT; b) struttura adipocita uniloculare bianco [7]

1.2.3.2 Proprietà meccaniche del tessuto adiposo bianco

Lo studio della meccanica dei tessuti del seno è determinante per stabilire la tipologia di impianto protesico e relativa compatibilità biomeccanica con il corpo. In particolare è di fondamentale importanza studiare il modulo di elasticità e le proprietà di rigidità del tessuto, soprattutto del tessuto adiposo.

Come approfondito in precedenza, i tessuti del seno, tra cui anche il tessuto adiposo, vengono assunti come incomprimibili *ex vivo*, cioè con un modulo di Poisson di circa 0.5.

La forma bianca del tessuto adiposo contiene prevalentemente fluido lipidico (60-85% in peso), composto per il 90-99% di trigliceridi e acidi grassi liberi, digliceridi, fosfolipidi del colesterolo, piccole quantità di esteri del colesterolo e monogliceridi. I restanti componenti sono acqua (5-30% in peso) e proteine (2-30% in peso). Le proprietà meccaniche del tessuto adiposo bianco sono state studiate grazie a campioni cadaverici umani. Usando prove meccaniche e di elastografia, il modulo di taglio istantaneo per campioni provenienti dal tessuto adiposo del seno è compreso tra 0 e 25 kPa. Nonostante questo, è già intuibile che il tessuto adiposo sia più liquefatto a 37 °C, che a temperatura ambiente, quindi il modulo elastico effettivo del tessuto adiposo è probabilmente inferiore rispetto a quanto testato *in vitro* a temperatura ambiente. Per deformazioni del tessuto superiori al 15% il modulo di rigidità è compreso tra 2 e 66 kPa. [6]

1.3 Tumore al seno

Nonostante i numerosi passi avanti fatti nella comprensione della genetica del cancro, questa malattia rimane ancora la prima causa di morte al mondo. In questo elaborato l'attenzione è posta sul cancro al seno, che è il cancro più frequentemente diagnosticato nelle donne ed è ancora la principale causa di morte correlata al cancro femminile. [8]

Le statistiche riportate nel "The Centers of Disease Control and Prevention" riportano che il cancro al seno colpisce una donna su otto nel corso della vita, risultando la forma più comune di tumore femminile e la principale causa di demolizione mammaria. [29].

Con 54 976 medie nuove diagnosi in un anno, in Italia rappresenta il 30.3% dei tumori che colpisce il sesso femminile; inoltre si è visto che seppur l'incidenza è in leggero aumento soprattutto per le donne più giovani, la mortalità è in diminuzione, nonostante rimanga ancora una delle cause di morte più diffusa per le donne anche in Italia. [9]

La sua rilevanza non deriva solamente dai tassi d'incidenza che la caratterizzano, ma anche dal significato che il seno ricopre per la donna con le molteplici ripercussioni psicologiche che comporta la sua perdita. Il seno, infatti, rappresenta per ogni donna un organo ricco di significati legati alla femminilità, all'immagine corporea di sé, alla seduzione, alla sessualità ed alla capacità di fornire nutrimento. [29]. Pertanto, una diagnosi di carcinoma mammario altera una serie di equilibri modificando significativamente la qualità della vita della paziente. Inoltre, la diagnosi precoce comporta la gestione di soggetti sempre più giovani con un'ampia aspettativa di vita e questo si traduce in un incremento di interventi di mastoplastica a scopo di profilassi per la riduzione del rischio. In conclusione la gestione terapeutica del carcinoma mammario è complessa poichè non tocca solamente l'aspetto oncologico ma implica anche aspetti psicologici e sociali, pertanto un approccio multidisciplinare (radiologo, radioterista, oncologo, chirurgo plastico, fisioterapista, psicologo) è sempre auspicabile con l'obiettivo finale di salvaguardare la qualità di vita delle pazienti.

1.3.1 Fattori di rischio e prevenzione

Sebbene la malattia neoplastica direttamente correlata all'organo della mammella sia curabile, le metastasi e le complicanze ricorrenti hanno una prognosi di sopravvivenza a 5 anni del 22%.

Il tumore al seno si manifesta con innumerevoli eterogeneità molecolari e cellulari, per questo viene classificato in 6 sottotipi differenti. Proprio per tale ragione gli studi sulla natura del tumore e sull'evoluzione delle metastasi risulta tuttora complessa. [8]

Vi sono diversi fattori di rischio per questa malattia, alcuni modificabili attraverso la prevenzione, altri invece non lo sono.

Tra i fattori non modificabili vi è l'età, infatti il rischio di ammalarsi aumenta con l'invecchiamento, tanto che la maggior parte di casi di tumore al seno riguarda donne con più di 50 anni e con una storia familiare o personale di tumore mammario. Per quanto riguarda poi la familiarità, si stima che tra il 5 e il 7% dei tumori di questo genere siano ereditari. Aumentano il rischio anche un ciclo mestruale precoce (prima dei 12 anni) o una menopausa tardiva (dopo i 55 anni), ma anche l'assenza di gravidanze. Inoltre possono essere fattori di rischio anche contraccettivi orali o terapie ormonali usate in menopausa.

Tra i fattori modificabili, invece, rientrano abitudini culinarie tra cui il sottopeso, il sovrappeso e l'obesità e il consumo di alcol.

Nonostante ciò possono anche essere individuate tecniche di prevenzione: comportamenti alimentari salutari che evitino sottopeso o obesità, l'attività fisica e una dieta varia. Anche

l'allattamento al seno aiuta a combattere questo tipo di tumore poiché permette alla cellula del seno di completare il suo sviluppo e quindi di essere più resistente a trasformazioni neoplastiche. Considerando poi le tecniche di diagnosi, è risaputo che la mammografia è una tra le più usate pratiche di diagnosi precoce, che è consigliato svolgere ogni due anni per donne prossime alla menopausa o già in menopausa. Per pazienti più giovani, invece, si è soliti usare l'ecografia. Infine, deve essere citata la tecnica di autopalpazione che permette alla donna di individuare eventuali modifiche del proprio seno. [9].

1.3.2 Il microambiente tumorale

Il microambiente tumorale comprende le cellule tumorali proliferanti insieme ad una varietà di cellule non cancerose, denominate *stroma*, presenti nel tumore. Queste comprendono fibroblasti, cellule immunitarie, cellule endoteliali, cellule infiammatorie infiltranti, adipociti e componenti della matrice extracellulare (ECM). Lo stroma è in costante cambiamento in base alla progressione del tumore, del tipo di cancro e della genetica del seno.

Le cellule stromali influenzano il comportamento delle cellule epiteliali secernendo una serie di proteine della ECM, chemochine, citochine, e fattori di crescita. Le varie proteine secrete dalle cellule stromali possono attivare in modo anomalo i circuiti autocrini e paracrini che influenzano il comportamento extracellulare. Queste interazioni tra stroma e cellule tumorali, insieme ai difetti genetici sottostanti delle cellule tumorali determinano la crescita, le caratteristiche di morfologia e l'invasività del tumore. [8]

Una volta diagnosticata e confermata la presenza della malattia, è importante stabilire la stadiazione per definire se il tumore si è espanso ad altri organi o ai linfonodi e per la scelta del trattamento terapeutico da adottare.

Nello **stadio 0** si distinguono due tipi di tumore: *carcinoma duttile in situ*, una forma di tumore in stadio molto iniziale che origina dai dotti, che può poi evolvere in forma infiltrante, con conseguente invasione del tessuto circostante; *carcinoma lobulare in situ*, non è considerata una vera e propria patologia tumorale, ma un marcatore, che individua le pazienti a maggior rischio di sviluppare un carcinoma mammario invasivo.

Lo **stadio I** si riferisce al tumore in fase iniziale, che misura meno di 2 cm di diametro e che non coinvolge i linfonodi.

Lo **stadio II** indica ancora un tumore in fase iniziale, che misura meno di 2 cm di diametro con interessamento però dei linfonodi dell'ascella, oppure un tumore con un diametro maggiore ai 2 cm ma senza interessamento dei linfonodi.

Lo **stadio III** è indice di un tumore localmente avanzato, di dimensioni variabili, in cui le cellule tumorali hanno raggiunto i linfonodi ascellari, oppure i tessuti adiacenti alla mammella, o i linfonodi che si trovano lungo lo sterno.

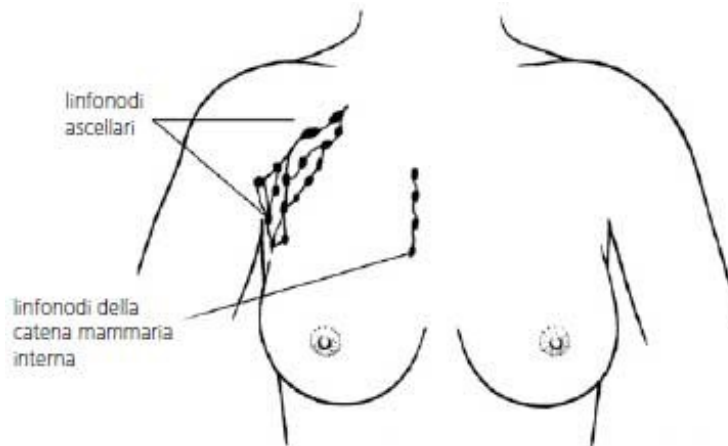


Figura 5: linfonodi maggiormente intaccati dal tumore al seno [10]

Lo **stadio IV** è indicato quando il tumore si è diffuso ad altri organi, nella maggior parte dei casi: ossa, polmoni, fegato e cervello.

Altri due tipi di tumore che non sono dei veri e propri stadi della malattia ma che bisogna considerare sono: il *carcinoma infiammatorio* e il *carcinoma recidivante*. Il primo si presenta come tumore diffuso alla cute che riveste il seno che appare rosso, gonfio e caldo e che in gergo viene chiamato “a buccia d’arancia”. Il secondo rappresenta un tumore che si ripresenta dopo il trattamento. Questa recidiva può manifestarsi sia nella stessa mammella del tumore primario sia nei tessuti molli del torace o in altri organi. [10]

1.4 Tecniche di asportazione del tumore al seno

Le tecniche di asportazione del tumore al seno sono fondamentalmente tre, e il loro impiego è stabilito in base alla progressione del tumore e al tipo di seno principalmente.

1.4.1 Quadrantectomia

Per questa tecnica la mammella viene divisa in 4 settori, costituiti dalle 4 aree che si formano immaginando di tracciare due linee perpendicolari che si intersecano sul capezzolo, quest’ultimo con l’areola forma la quinta zona.

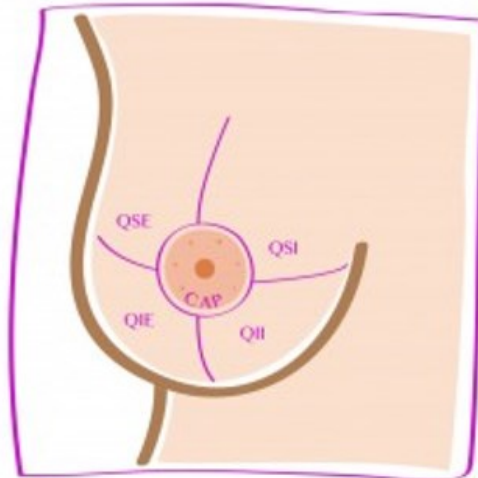


Figura 6: Divisione del seno in cinque aree: QSE: quadrante superiore esterno, QIE: quadrante inferiore esterno, QSI: quadrante superiore interno, QII; quadrante inferiore interno, CAP: complesso areola-capezzolo [13]

Statisticamente la zona maggiormente colpita dal tumore è il quadrante superiore esterno, mentre tra le due mammelle quella più frequentemente malata è la sinistra.

Quando il tumore è circoscritto a solo un quadrante, al posto di una mastectomia radicale è maggiormente eseguita una quadrantectomia, cioè un intervento di asportazione parziale della ghiandola mammaria, con la cute sovrastante e la sottostante fascia del muscolo grande pettorale, associando all'intervento l'asportazione chirurgica della catena linfatica ascellare.

Sebbene sia un intervento che permette di mantenere un ottimo aspetto estetico, è eseguibile solo per stadi non avanzati della malattia.

1.4.2 Tumorectomia

In caso di diagnosi precoce, per tumori in fase iniziale, e ben stadiati, si può mettere in pratica un intervento ancora meno invasivo della quadrantectomia. Si tratta di una tecnica non invasiva di chirurgia che permette di salvare la maggior parte della mammella non colpita dal tumore. Con questa tecnica si procede con l'asportazione del tumore e del margine di tessuto che lo circonda. È infatti indicato per porzioni di massa da asportare molto inferiori alle dimensioni generali del seno.

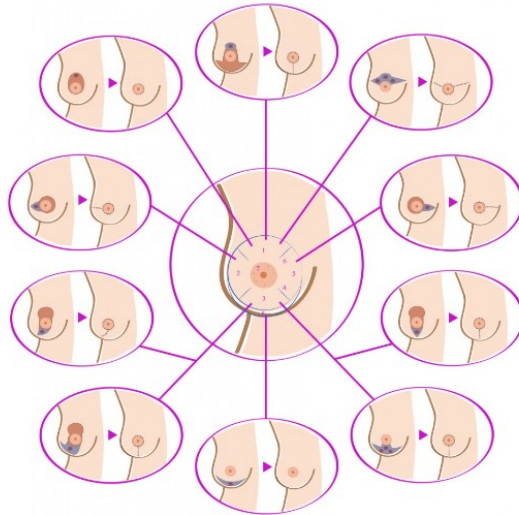


Figura 7: porzioni di seno asportate con la tumorectomia [13]

1.4.3 Mastectomia

La mastectomia è un intervento chirurgico demolitivo, che prevede l'asportazione di tutto il seno, compreso il capezzolo, che solo raramente può essere preservato qualora non intaccato.

Questa tecnica viene preferita alle precedenti quando la massa tumorale è di dimensioni maggiori, quando è multicentrica, ovvero riguarda diverse zone della mammella, oppure quando si vuole essere sicuri che il tumore non venga internamente eradicato. [11].

Negli ultimi 50 anni si è diffusa la tecnica della mastectomia conservativa (CM) che incorpora il vantaggio dell'escissione totale del tumore e della ghiandola, come avveniva per la mastectomia tradizionale, ma col miglioramento del risultato estetico attraverso la conservazione dell'involucro cutaneo e del complesso areolare del capezzolo. Si può affermare che questa tecnica sia preferibile anche alla mastectomia sottocutanea in quanto sicurezza oncologica e per il follow-up a lungo termine. [12].

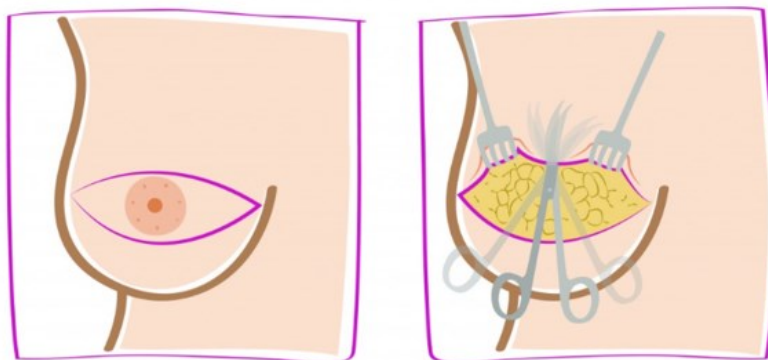


Figura 8: Mastectomia: incisione cutanea e sollevamento della pelle per liberare la ghiandola mammaria [13]

CAPITOLO 2

PROTESI SILICONICHE

2.1 Storia dello sviluppo delle protesi siliconiche

Il cancro al seno è stato descritto per la prima volta nel 1600 a.C. dagli antichi egizi. Successivamente Galeno teorizzò che fosse dovuto a “un coagulo di bile nera” all’interno del seno. Virchow propose che questo cosiddetto tumore originasse dall’epitelio e si diffondesse verso l’esterno in tutte le direzioni, teoria sostenuta poi anche dal chirurgo Hasteld.

2.1.1 Ricostruzione del seno: cronologia

Con il progredire della comprensione del cancro al seno aumentò anche l’interesse per la ricostruzione di esso. Il primo tentativo di vera ricostruzione risale al 1895 grazie al dottore e professore Vincent Czerny. Infatti nello stesso anno pubblicò un articolo su un caso di mastectomia per tumore benigno, in cui il seno fu ricostruito mediante un trapianto di lipoma delle dimensioni di un pugno dal fianco della paziente.

Nel 1905 il medico francese Ombredanne usò il muscolo pettorale come una “collinetta” per la ricostruzione della forma del seno. Questa procedura era molto diversa da quelle in voga a quei tempi, infatti il “restauro del tumulo” era considerato una “operazione di lusso”, in quanto si era soliti preoccuparsi solamente del ripristino del difetto cutaneo dopo la mastectomia.

Successivamente viene ricordato il chirurgo italiano Tanzini, che nel 1906, ebbe difficoltà a chiudere la grande ferita in seguito ad una mastectomia, quindi utilizzò, per la prima volta, un lembo muscolo-cutaneo per ricostruire il seno.

Alcune delle tecniche per la ricostruzione della mammella utilizzate durante la prima metà del ventesimo secolo includevano la bisezione del seno opposto e l’utilizzo di una metà come base per la ricostruzione del seno asportato.

Il dottor Harold Gilles mise a punto un metodo che prevedeva l’utilizzo di un lembo addominale, nel 1919. Seguirono numerosi interventi con questa tecnica, ma il fattore limitante divenne la necessità di diversi interventi graduali ogni 6 mesi.

2.1.2 Tecniche moderne

Cronin e Gerow hanno dato il via all’era moderna della ricostruzione del seno con l’introduzione della protesi mammaria in gel di silicone nel 1963.

La tecnica chirurgica per la ricostruzione del seno prevedeva l'*inserimento ritardato* della protesi, ovvero dopo la mastectomia. La tecnica ritardata prevalse fino al 1971, quando fu segnalato un caso di ricostruzione immediata. Questo fu l'approccio che fu maggiormente in voga per tutto il decennio successivo.

Migliorando le basi dell'impianto di silicone, le tecniche hanno continuato a svilupparsi: Radovan, nel 1982 pubblicò i suoi risultati di ricerca sugli espansori tissutali del seno, che davano la possibilità ad una paziente con un deficit cutaneo di essere candidata alla ricostruzione mammaria. [15].

2.2 Forma e superficie delle protesi al silicone

Prima dell'impianto definitivo della protesi, nei mesi successivi all'intervento e per tutta la durata delle terapie adiuvanti, la normale procedura prevede la collocazione di un *espansore*, sotto il muscolo pettorale. L'espansore è un palloncino che viene gonfiato progressivamente e riempito con soluzione fisiologica, allo scopo di distendere i tessuti, aumentando il volume cutaneo e muscolare e facilitare il successivo posizionamento della protesi definitiva. [17]. Questa tecnica viene definita tecnica chirurgica *Two Stages*.

Al giorno d'oggi le protesi siliconiche dominano il mercato mondiale. Negli Stati Uniti, circa il 60% degli impianti contiene riempitivo in gel di silicone e le tendenze sono simili in Europa. [16]. Questo tipo di protesi viene generalmente preferita rispetto a quelle riempite di soluzione salina poiché danno una sensazione più morbida e naturale, grazie al gel interno.

Le protesi mammarie vengono classificate e differenziate in base a:

- superficie (liscia o testurizzata),
- forma (tonda o anatomica),
- profilo (basso, moderato o alto) [18].

2.2.1 Superficie

Sviluppata negli anni '80 la strutturazione della superficie dell'impianto è finalizzata a impedire la formazione della capsula fibrotica attorno all'impianto. Inoltre la struttura stabilizza un impianto di forma anatomica, riducendo la malrotazione.

I primi **impianti** furono quelli **testurizzati** che erano ricoperti di schiuma di poliuretano, ma furono ritirati dal mercato a causa della preoccupazione per la degradazione e il rilascio *in vivo* di componenti cancerogeni. L'attenzione successivamente si è spostata sulla testurizzazione degli involucri degli impianti creando meccanicamente pori di diverse dimensioni. Gli **impianti lisci** invece vengono realizzati immergendo ripetutamente il guscio dell'impianto nel silicone liquido. [16]. Questo impianto è più sicuro, ma anche più favorevole a eventuali spostamenti.

Oggi, la ricerca scientifica ha portato alla realizzazione di protesi mammarie con superfici nano-testurizzate, riducendo ulteriormente l'incidenza della contrattura capsulare. [18]



Figura 9: superficie testurizzata vs superficie liscia della protesi mammaria [18]

2.2.2 Forma

Considerando che il silicone è un polimero, le sue proprietà fisiche e chimiche variano notevolmente e dipendono dalla lunghezza delle singole catene molecolari. Il silicone liquido contiene catene corte e scarsa reticolazione, risultando un composto oleoso adatto alla lubrificazione. Il gel di silicone contiene catene più lunghe e più legami incrociati ed è quindi più viscoso.

Negli impianti a “**forma stabile**”, l'interno in silicone ha una lunghezza della catena e una reticolazione sufficienti per mantenere la forma progettata anche a riposo, ma richiedono incisioni più grandi. La “**forma fluida**” si riferisce a un impianto con riempitivo in silicone a catena più corta, quindi con minor reticolazione e maggior fluidità. [16].

Le **protesi “rotonde”** o “tradizionali” sono uniformemente convesse nella parte anteriore, hanno un contenuto che si sposta al variare della posizione nello spazio e tende a scivolare verso il basso, conferendo un aspetto naturale alla mammella durante ogni movimento corporeo.

Le **protesi “anatomiche”**, impiegate in particolare nella chirurgia plastica ricostruttiva, a complemento della chirurgia oncologica del seno, sono caratterizzate da una diversa proiezione e da vario rapporto tra diametro maggiore e minore. [18].

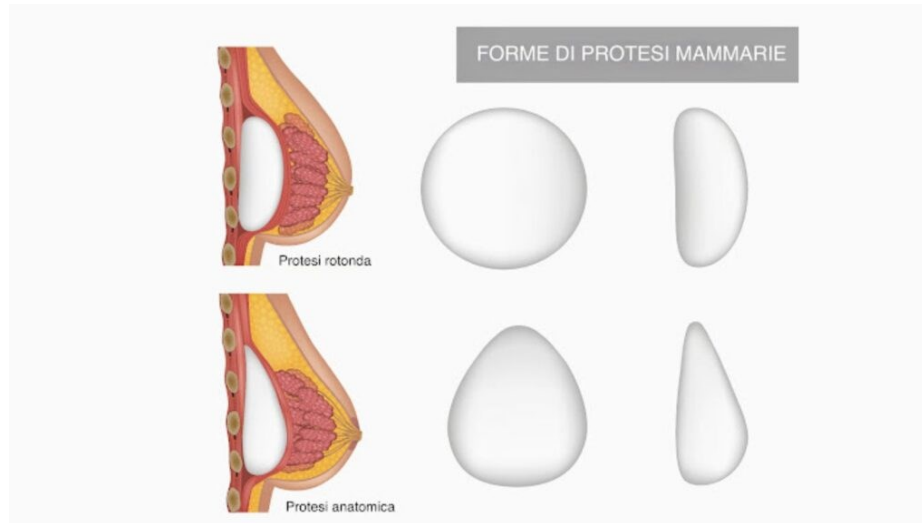


Figura10: forme di protesi mammarie [18]

2.2.3 Profilo

Il profilo delle protesi mammarie rappresenta la proiezione dell'impianto rispetto alla superficie del torace.

A parità di volume, una protesi con proiezione maggiore avrà un diametro minore. Esistono quattro diversi profili di protesi mammarie:

- Il **profilo alto e ultra-alto**, dà una maggiore proiezione al cono mammario ma non riempie adeguatamente la sua base. È indicato nella correzione delle mammelle tuberose perché permette una migliore espansione della ghiandola;
- Il **profilo moderato**, rappresenta un giusto compromesso tra proiezione e ampiezza della base del cono mammario;
- Il **profilo basso**, indicato in toraci ampi con mammelle non del tutto svuotate.



Figura 11: differenti profili delle protesi mammarie [18]

2.3 Eventi avversi e disturbi correlati all'impianto di protesi siliconiche

Come ogni impianto protesico anche le protesi mammarie sono soggette ad usura tant'è che la vita media di una protesi mammaria è compresa nel range 1-15 anni, pertanto la rimozione chirurgica si rende necessaria anche in assenza di eventi avversi di natura infiammatoria, infatti la causa di rimozione è principalmente dovuta a ragioni di tipo estetico che possono insorgere anche con l'avanzare dell'età del paziente e il cambiamento delle condizioni fisiche del paziente. Oltre a questo aspetto vanno considerati una serie di eventi indesiderati o condizioni patologiche che sono direttamente correlati all'impianto. In questo elaborato ci si sofferma sui principali che sono rappresentati dalla comparsa di:

- contrattura capsulare
- rottura della protesi
- necrosi e infiammazioni
- rughe e inestetismi
- rischi per il sistema immunitario

2.3.1 Contrattura capsulare

La contrattura capsulare è un rischio molto comune nella ricostruzione con impiego di protesi mammarie.

Intorno all'impianto si genera una sottile capsula di tessuto connettivo fibroso, che solitamente non provoca sintomi. Tuttavia se la capsula è ispessita o calcificata può causare dolore al seno, ipersensibilità, distorsione, asimmetria con risultato estetico scadente. La maggior parte delle contratture capsulari si verifica entro 12 mesi dall'intervento.

L'uso di matrice dermica acellulare (ADM) può ridurre l'incidenza della contrattura. Infatti sono stati messi a confronto 123 pazienti con ADM e 80 senza, e si è visto che il tasso di contrattura capsulare con ADM era del 3.8%, mentre senza era del 19.4%. [23].

I fattori che favoriscono la formazione della capsula fibrotica sono molteplici: la dimensione dell'impianto, la presenza di coaguli, ematomi, la tendenza alla cicatrizzazione del paziente e i batteri circolanti.

Dai dati presenti in letteratura, si ritiene che la contrattura capsulare sia dovuta in buona percentuale ad infezione batterica subclinica di basso grado e alla formazione di un biofilm batterico. Il processo infiammatorio cronico può anche essere una possibile causa di contrattura capsulare.

La radioterapia può aumentare il rischio di contrattura capsulare nella ricostruzione del seno. Da recenti studi su pazienti non sottoposti a radioterapia si è visto che la contrattura capsulare si è sviluppata solo nel 3% delle pazienti di sesso femminile, ma si è verificata in quattro casi su cinque di pazienti precedentemente irradiate.

Inoltre sembra che utilizzando impianti con una superficie testurizzata anziché liscia, i tassi di contrattura capsulare potrebbero essere ridotti.

Tassi inferiori di contrattura capsulare sono associati al posizionamento parziale o completo di impianti sottomuscolari o sottofasciali. In uno studio multicentrico su più di 500 pazienti, il posizionamento di impianti sottoghiandolari (rispetto a quelli sottomuscolari) ha comportato un aumento di quasi otto volte il rischio di contrattura capsulare.

Esiste una classificazione, la classificazione Baker, che viene utilizzata per valutare la gravità della capsulite fibrosa in seguito ad impianto di protesi mammarie:

- **Baker I:** il seno è morbido senza capsula palpabile e sembra naturale.
- **Baker II:** il seno è leggermente più sodo con una capsula palpabile, ma sembra normale.
- **Baker III:** il seno è sodo con una capsula leggermente palpabile e non sembra visivamente normale.
- **Baker IV:** il seno è duro, freddo, doloroso e notevolmente distorto.

Le contratture di Baker di grado III e IV sono generalmente classificate come complicanze. I gradi Baker I e II solitamente non sono inclusi nei tassi di complicanze e nelle raccomandazioni di trattamento.

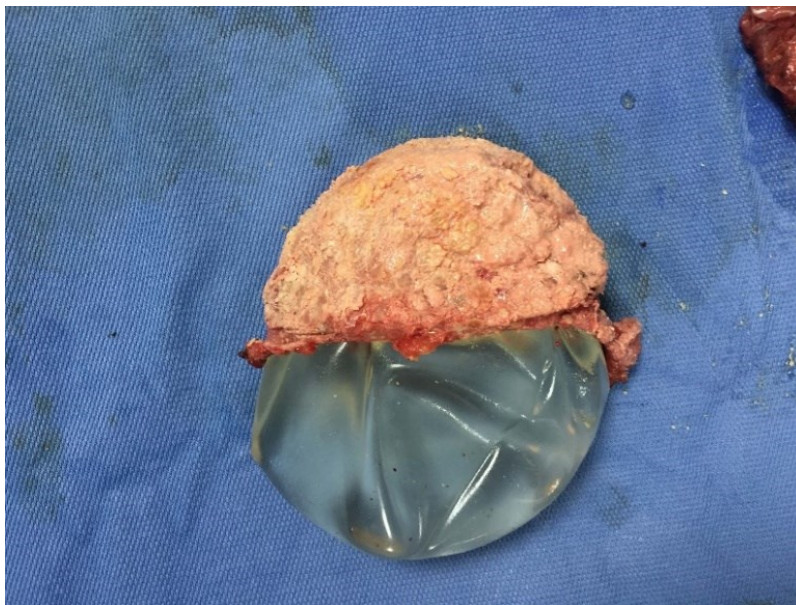


Figura 12: capsula fibrotica attorno ad una protesi in silicone appena asportata [22]

2.3.1.1 Trattamento della fibrosi capsulare

Per le capsule Baker III e IV è necessario adottare un approccio chirurgico (capsulotomia, capsulectomia, sostituzione dell'impianto).

La capsulotomia aperta prevede incisioni interne circonferenziali e longitudinali attraverso la capsula. Durante la capsulotomia, il tessuto cicatriziale e la capsula interessati vengono rimossi.

Sebbene la capsulotomia aperta possa migliorare i sintomi a breve termine, il tasso di recidiva è elevato.

In caso di aderenze significative alla parete toracica si può eseguire una capsulectomia parziale (o anteriore). Dopo la capsulectomia, è possibile posizionare un ADM per creare una tasca a doppio piano. In questo modo i due terzi superiori dell'impianto vengono posizionati sotto il muscolo *grande pettorale* e il terzo inferiore in posizione epipettorale. Uno dei motivi per cui gli ADM riducono il rischio di contrattura capsulare potrebbe essere il ridotto livello di colonizzazione batterica.

Quando è presente una contrattura capsulare pronunciata che non può essere trattata con successo nonostante tutti i trattamenti possibili, ai pazienti dovrebbe essere offerta la capsulectomia con rimozione dell'impianto e sostituzione del tessuto autologo. [23].

2.3.2 Rottura dell'impianto

I meccanismi che portano alla rottura dell'impianto sono stati studiati attentamente. Tra quelli proposti per la rottura dell'impianto vi sono danni causati da gonfiore del guscio, piegatura o trauma all'impianto come una forza sul torace o una capsulotomia chiusa. Anche se recenti studi hanno riscontrato che il 50-64% degli impianti rotti risultavano danneggiati dalla strumentazione chirurgica.[26].

Le rotture intracapsulari sono anche chiamate rotture silenziose. Poiché la reticolazione rende il gel di silicone piuttosto coesivo, esso tende a rimanere all'interno della cicatrice capsulare in caso di rottura del guscio, mantenendo il volume del seno. Questo è il motivo per cui i pazienti non sono consapevoli della rottura di un impianto e perché si parla di "rottura silenziosa". L'impianto rotto può rimanere in sede per anni fino a quando non viene scoperto durante una successiva procedura di impianto, come un cambiamento di dimensione o diagnosticato durante la valutazione di segni o sintomi, come contrattura capsulare, dolore, nodulo, cambiamento di forma o mammografia anormale. [25].

Questi spesso non vengono rilevati fino a quando non si esegue una mammografia o un'ecografia di routine. Le rotture extracapsulari possono innescare infiammazioni locali e causare la formazione di granulomi come i siliconomi. [23].

La rottura dell'impianto può essere limitata alla capsula periprotetica o può fuoriuscire nel tessuto mammario. [26].

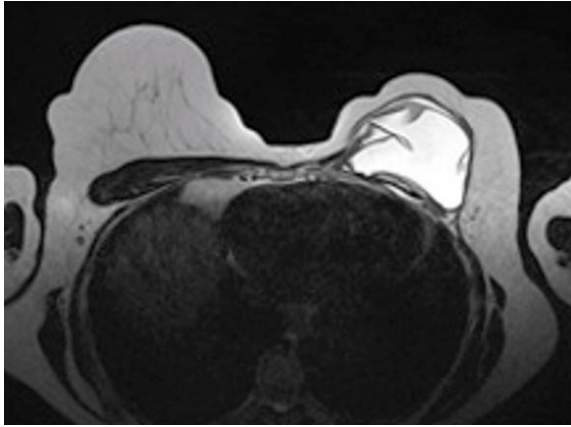


Figura 13: Rottura intracapsulare dell'impianto: risonanza magnetica e vista intraoperatoria [23]

La raccomandazione della Food and Drug Administration (FDA) statunitense è che le donne con protesi mammarie in gel di silicone si sottopongano a imaging mammografico 3 anni dopo l'intervento e successivamente ogni 2 anni. La risonanza magnetica è la modalità di imaging più sensibile e specifica. Nel complesso, l'utilità di questi esami è discutibile perché le rotture dell'impianto sono rare nei primi 3-5 anni dopo l'inserimento dell'impianto. [23].

Un'alternativa conveniente alle scansioni di risonanza magnetica sono le scansioni ecografiche ad alta risoluzione che possono essere eseguite in ambulatorio. Anche le scansioni ad ultrasuoni ad alta risoluzione si sono dimostrate accurate quanto le scansioni di risonanza magnetica per il rilevamento della rottura silenziosa delle protesi in gel di silicone. [25].

I dottori Collins e Shape hanno svolto uno studio su 149 pazienti con protesi mammarie in silicone per la ricostruzione del seno. Durante questi studi è stata eseguita la risonanza magnetica e ai pazienti con un impianto sospetto è stata offerta l'esplorazione. I risultati suggeriscono che le rotture degli impianti iniziano a 6-7 anni e entro 13 anni si rompe l'11,8% degli impianti.

Uno studio danese progettato per determinare l'incidenza delle rotture degli impianti ha valutato le donne con protesi al silicone intatte mediante risonanza magnetica a intervalli di 3 anni.

Per gli impianti moderni, di terza generazione o successiva, hanno stimato una sopravvivenza senza rotture del 98% a 5 anni e dell'83%-85% a 10 anni. Nelle loro conclusioni i ricercatori evidenziavano che gli impianti moderni duravano 6-8 anni. Il rischio di rottura aumenta significativamente dopo 6 anni con il 15% degli impianti moderni che si prevede si rompano tra il terzo e il decimo anno dopo l'impianto. [26].

Quando un impianto si rompe deve essere rimosso altrimenti si possono favorire infiammazioni ed altre reazioni tissutali. In questo caso, viene solitamente eseguita una capsulectomia per rimuovere il materiale gel dal taschino, soprattutto perché sussiste la possibilità di sviluppo di Linfoma Anaplastico a Grandi Cellule (ALCL) nelle donne con protesi testurizzate rotte.

Tuttavia, non vi è alcuna prova chiara che lo sviluppo del granuloma siliconico contribuisca alla malattia sistemica.[23].

2.3.3 Necrosi e infiammazioni

La necrosi cutanea è una complicanza che dovrebbe essere spiegata in dettaglio alla paziente prima dell'intervento. Il maggiore utilizzo della mastectomia con risparmio del capezzolo nella ricostruzione immediata ha portato ad un aumento dell'incidenza di questa condizione patologica. Diversi studi, dunque, hanno mostrato un'associazione tra necrosi cutanea e mastectomia con risparmio del capezzolo. Ciò può essere attribuito all'ipoperfusione del complesso capezzolo-areolare e l'incidenza varia dallo 0 al 48%. La presenza di comorbidità come l'aumento dell' BMI (indice di massa corporea), l'uso di tabacco e la precedente irradiazione del seno possono rappresentare fattori di rischio di insorgenza di necrosi del lembo cutaneo. È stato recentemente dimostrato che l'uso della perfusione con indocianina verde ha ridotto significativamente l'incidenza delle complicanze complessive e ha ridotto il rischio di necrosi del lembo cutaneo durante la mastectomia dal 15,1 al 4%.

Per ridurre la necrosi del lembo cutaneo durante la mastectomia, sono essenziali la conservazione del plesso sottocutaneo, il trattamento atraumatico della pelle durante la mastectomia e la minimizzazione del danno termico. Se nel postoperatorio si verificano gonfiore, scolorimento o segni di ischemia, può essere appropriato rimuovere il volume aggiunto all'espansore o evitare la pressione con bendaggi esterni.

Se l'area di necrosi è piccola e la chiusura è possibile senza tensione eccessiva, si dovrebbe eseguire lo sbrigliamento con chiusura primaria. Se la perdita del lembo cutaneo è maggiore, è possibile adottare un approccio più conservativo se l'espansore è protetto da copertura muscolare o ADM e non vi è evidenza di infezione.



Figura 14: Necrosi del capezzolo con trattamento conservativo dopo mastectomia con risparmio del capezzolo e ricostruzione con impianto [23]

2.3.4 Rughe e inestetismi

Un problema estetico comune è l'increspatura dell'impianto, ovvero il cosiddetto *ripilling*. Ciò provoca irregolarità cutanee tipicamente visibili sul bordo laterale del seno. Questo problema è più comune nei pazienti magri e con il posizionamento sottoghiandolare degli impianti protesici. Gli impianti testurizzati hanno maggiori probabilità di presentare rughe e increspature e potrebbero essere meno adatti per i pazienti con mantelli di tessuti molli cutanei sottili.

Nei pazienti con un BMI inferiore a $18,5 \text{ kg/m}^2$, il posizionamento sottomuscolare o l'uso di una protesi al silicone può essere utile per ridurre al minimo il rischio di increspature. L'ondulazione può anche essere ridotta posizionando un ADM nell'apposita area del taschino o iniettando innesti di grasso autologo. [23].



Figura 15: ripilling seno [24]

2.3.5 I rischi per il sistema immunitario

Le protesi mammarie sono state associate a molti disturbi autoimmuni e patologie del tessuto connettivo. Lo sviluppo di malattie correlate agli impianti sembra dipendere dall'interazione di fattori genetici dovuti alla presenza dell'impianto, che seppur considerato altamente biocompatibile, rappresenta pur sempre un corpo estraneo, per cui solo alcuni pazienti sarebbero realmente a rischio. Inoltre in alcuni casi è stato dimostrato come il periodo di latenza e di incubazione dell'evento possa arrivare addirittura a 30 anni. [19].

2.3.5.1 Linfoma

Si parla di "linfoma anaplastico a grandi cellule associato alle protesi mammarie" (BIA-ALCL), perchè si sviluppa a ridosso dell'impianto. Questo linfoma interessa i *linfociti T* che sono cellule del sistema immunitario. Non è una malattia aggressiva: procede lentamente, e se preso in tempo

quasi sempre si risolve con la rimozione della protesi e di tutto il tessuto infiltrato nella neoplasia. [20],[21].

L'incidenza di questa malattia è abbastanza bassa, ma può aumentare se si considerano protesi ruvide o molto ruvide.

Infatti secondo recenti studi del MIT i ricercatori hanno scoperto che la superficie della protesi può fortemente influire sulla risposta immunitaria. [20].

Inoltre, la rottura della protesi con conseguente fuoriuscita di silicone può favorire l'insorgenza di questo disturbo, anche senza che vi siano evidenti strappi o rotture dell'impianto. Infatti il silicone, attraverso il flusso sanguigno può migrare dal gel della protesi ai linfonodi ascellari, alle dita, all'inguine e al braccio, favorendo lo sviluppo di linfomi [27].

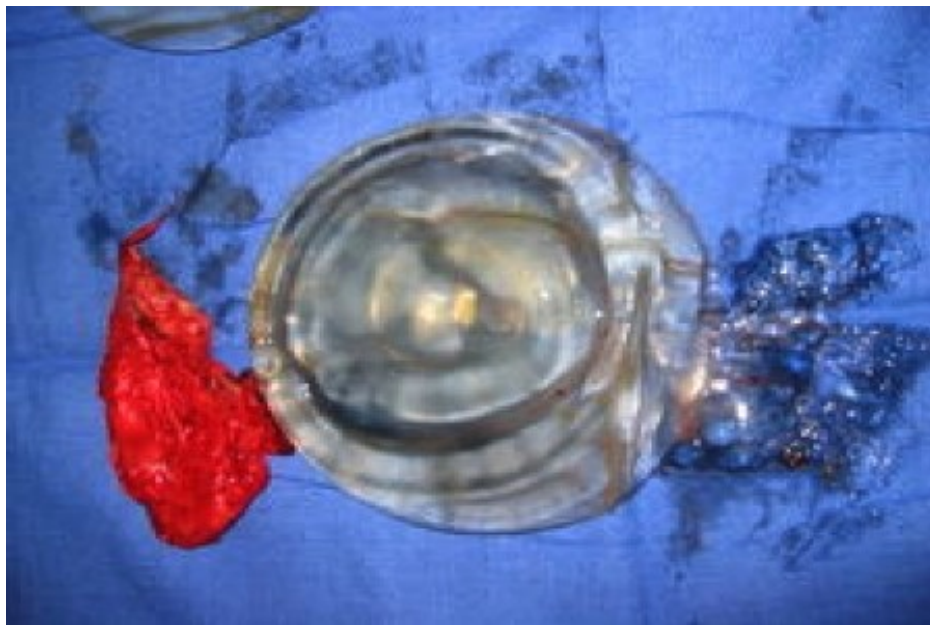


Figura 16: protesi rotta che perde silicone [27]

Il sintomo più evidente del linfoma è la comparsa di un sieroma freddo tardivo periprotetico, che viene poi studiato attraverso un esame citologico sotto guida ecografica. [21]

2.4 Impianti protesici ibridi

Il lipofilling, con tessuto adiposo autologo, potrebbe essere utile non solo per migliorare il contorno del seno dopo la ricostruzione con impianti protesici, ma anche per aumentare lo spessore del lembo della mastectomia o associato alla ricostruzione immediata del seno. In alcuni casi, il lipofilling adiuvante volumetrico viene eseguito dopo l'espansione del tessuto o al momento della sostituzione dell'espansore/impianto, ma anche nella ricostruzione autologa del seno.

Sebbene lo scetticismo iniziale abbia circondato la sicurezza oncologica dell'innesto di grasso nella ricostruzione del seno, gli studi hanno trovato prove evidenti che non dimostrano alcun aumento della recidiva di cancro al seno o aumento della mortalità.

Il trapianto di tessuto adiposo autologo (AFT) è stato associato ad un aumento del trofismo e della vascolarizzazione cutanea, a una riduzione del dolore postoperatorio e a migliori risultati estetici. Tuttavia, il dibattito sull'innesto di grasso nella ricostruzione del seno è ancora in corso a causa di alcune importanti limitazioni. Innanzitutto, il tasso di riassorbimento variabile rende imprevedibile l'esito di questa procedura. In secondo luogo, la quantità di tessuto adiposo che può essere innestata in una singola sessione (specialmente nei siti riceventi a basso volume) è limitata, il che rende spesso necessarie più procedure di innesto di grasso, con conseguente liposuzione, per ottenere risultati soddisfacenti. Tuttavia tecniche di lipofilling che prevedono la crioconservazione in vapori di azoto a -195°C di porzioni di tessuto adiposo limitano la frequenza di intervento chirurgico di lipoaspirazione.

Tra le diverse tecniche di manipolazione del tessuto adiposo prelevato, la tecnica di Coleman è la più comune, essendo utilizzata in 8 studi su 12. In tutti gli studi, l'iniezione di tessuto adiposo è stata eseguita con siringhe Luer-lock da 1 a 2,5 ml e una cannula concava monoforo a punta smussata (cannula di infiltrazione Coleman).

Complessivamente le complicanze sono state 60 (7,9%), di cui 19 (2,5%) sono state classificate come complicanze maggiori (che hanno richiesto la rimozione dell'impianto) e 41 (5,4%) sono state classificate come complicanze minori (che non hanno richiesto un reintervento). Tra le complicanze totali, la più comune è stata la necrosi del grasso cistico (n = 14, 1,9%), seguita da infezione che ha richiesto la rimozione dell'impianto (n = 12, 1,6%), sieroma (n = 10, 1,3%), deiscenza (n = 7, 0,9%), necrosi cutanea da mastectomia (n = 6 (2 che richiedono la rimozione dell'impianto), 0,8%), malposizionamento dell'impianto (n = 2, 0,3%), pneumotorace minore (n = 1, 0,1%) e rottura dell'impianto (n = 1, 0,1%). Il tasso di contrattura capsulare non è stato chiaramente indicato in alcuni studi; per questo motivo è stata analizzata separatamente dalle altre complicanze. È stata menzionata in 6 studi su 12 inclusi per un totale di 17 casi su 337 seni ricostruiti (5%).

È stata riscontrata variabilità in termini di tempistica postmastectomia dell'innesto di grasso. Quando la radioterapia si è resa necessaria, il tempo di lipofilling è stato eseguito da 3 a 19,6 mesi dopo la fine della radioterapia, questo perché la radioterapia influisce sul riassorbimento del grasso autologo. Tuttavia, non è stata trovata alcuna correlazione significativa tra i tempi dell'innesto di grasso e le complicanze.

L'innesto di solo tessuto adiposo autologo, per la ricostruzione mammaria rappresenta un'opzione interessante dopo l'intervento di mastectomia oncologica, ma è solitamente indicato per seni di piccolo volume o in resezioni parziali come quadrantectomie. Tuttavia, l'innesto di grasso è stato proposto anche come trattamento adiuvante nella ricostruzione con contemporaneo utilizzo di impianto protesico (tecnica ibrida) al fine di ottimizzare l'interazione dell'impianto con il tessuto circostante e migliorare le deformità acquisite del contorno del seno. Inoltre, l'innesto di grasso si è dimostrato efficace nel rivitalizzare il danno microvascolare e la fibrosi interstiziale riscontrati nei tessuti cronicamente radiodanneggiati; pertanto, può essere sfruttato nella ricostruzione del seno sia per le sue proprietà rigenerative che volumetriche, consentendo l'uso in impianti di volume inferiore, che rimangono un corpo estraneo, riducendo il dolore postmastectomia e migliorando il contorno e la consistenza del seno, portando a un seno dall'aspetto più naturale.

È stato dimostrato che un protocollo di ricostruzione mammaria ibrida è associato a un tasso inferiore di contrattura capsulare rispetto alla ricostruzione con impianto, a un minor dolore al seno in tempi di follow-up lunghi e a un minor rischio di revisione chirurgica di revisione rispetto alla ricostruzione standard con impianto-espansore. Tuttavia, questi risultati sono mitigati dal periodo medio di follow-up relativamente breve.

Gli studi hanno ampiamente dimostrato la sicurezza oncologica del trapianto di grasso per la ricostruzione del seno.

In conclusione, quindi, la ricostruzione ibrida del seno sembra essere una scelta minimamente invasiva, sicura, facile da eseguire ed efficace nella ricostruzione del seno. L'innesto di grasso autologo può rappresentare uno strumento prezioso nelle mani dei chirurghi plastici per ridurre il rischio di complicanze a lungo termine, come la contrattura capsulare. Il tessuto adiposo ha dimostrato la capacità di ripristinare lo spessore e il trofismo del lembo della mastectomia, consentendo la ricostruzione su impianto anche in presenza di scarsa qualità della cute e di seni precedentemente irradiati.

Tuttavia, i dati che sono riportati dagli studi sono mitigati dalla bassa qualità della letteratura (livello di evidenza III-IV, ovvero scarsa evidenza clinica). Dalle conclusioni degli stessi autori si raccomanda pertanto la conduzione di studi clinici randomizzati e controllati per confermare le evidenze preliminari, i risultati e identificare quali pazienti potrebbero trarre maggiori benefici dalla ricostruzione ibrida del seno. [28].

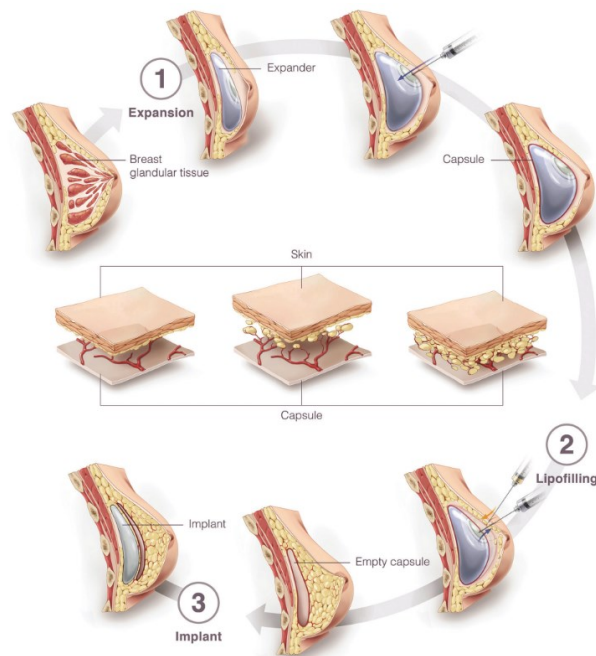


Figura 17: Disegno schematico dell'approccio ibrido di ricostruzione del seno con espansione iniziale della pelle, seguita da sessioni di innesto di grasso seriale per aumentare gli strati di tessuto sottocutaneo. Un ricco plesso vascolare è generato nella parte esterna della capsula 8 settimane dopo l'espansione. A questo punto, verrà eseguita la prima sessione di lipofilling e le particelle di grasso verranno posizionate in prossimità del plesso vascolare appena formato. Il passo finale è l'inserimento di un impianto nello spazio prepettorale seguendo i principi dell'aumento del seno. Gli strati di tessuto sottocutaneo aumentati forniscono una copertura adeguata dell'impianto e levigano le aree di transizione con la parete toracica. [30]

CAPITOLO 3

MEDICINA RIGENERATIVA: PROGETTAZIONE E POTENZIALE IMPIEGO CHIRURGICO DI SCAFFOLD INNOVATIVI NELLA RICOSTRUZIONE DEL SENO

3.1 Medicina rigenerativa

La medicina rigenerativa è una branca della medicina che ha come fine la riparazione di cellule, tessuti connettivi e organi danneggiati, effettuata attraverso la rigenerazione delle strutture connettivali malate a causa di traumi o patologie degenerative piuttosto che la loro sostituzione. A tale scopo, la medicina rigenerativa si serve, come dimostrato di recente, di tecniche avanzate come quelle relative alla terapia genica, la terapia cellulare con utilizzo di cellule staminali mesenchimali, la riprogrammazione cellulare e l'ingegneria tissutale anche con impiego di scaffold e biomateriali. [32].

Il potenziale della medicina rigenerativa in termini di ricostruzione della ghiandola mammaria è finalizzato al ripristino della fisiologia e della morfologia del seno danneggiato dalla mastectomia. Nonostante l'uso diffuso delle terapie convenzionali, molte criticità sono state risolte sfruttando il potenziale delle cellule staminali mesenchimali residenti nel tessuto adiposo, dando vita a prodotti commerciali. Oltre alla semplice iniezione di tessuto adiposo non manipolato (in caso di manipolazione insorgerebbero delle problematiche di natura regolatoria), la ricostruzione della ghiandola mammaria attraverso tecniche di *tissue engineering* che prevede l'utilizzo di cellule staminali mesenchimali indifferenziate seminate su un'idonea impalcatura (*scaffold*) biodegradabile, può rappresentare un'alternativa praticabile in una prospettiva a lungo termine, superando in questo modo i limiti della tecnica del lipofilling sia tal quale che ibrida. In altri ambiti chirurgici (es. ortopedia, neurochirurgia) è stato dimostrato clinicamente il beneficio dell'impiego di scaffolds 2-D o 3-D ingegnerizzati con cellule differenziate o indifferenziate con *outcomes* clinici accettabili. I difetti dei tessuti connettivi (osso, cartilagine, nervo periferico) venivano colmati attraverso un processo rigenerativo senza la formazione di tessuto fibroso, determinando il completo assorbimento dello scaffold lasciando spazio alla neoformazione di tessuto. [31].

In questo elaborato ci si sofferma sui diversi tipi di biomateriali naturali e sintetici attraverso cui è possibile realizzare *scaffold 3-D* per la semina delle cellule indifferenziate, sulle loro tecniche di realizzazioni e sui loro benefici rispetto alle classiche protesi siliconiche.

3.2 Meta-materiali meccanici

Prima di definire i principali biomateriali utilizzati per la fabbricazione degli scaffold è importante capire cosa si intende per meta-materiale e come le sue proprietà fisiche e chimiche rappresentano il futuro per l'ingegneria tissutale.

I metamateriali sono materiali progettati con precisione, composti da elementi unici interconnessi in modo ordinato, aventi proprietà fisiche e funzionalità insolite, che non si trovano in natura. Negli ultimi anni, questi concetti si sono estesi verso i metamateriali meccanici che possono presentare diverse tipologie di proprietà spesso inusuali come l'elevata resistenza con bassa densità, il coefficiente di Poisson negativo, la comprimibilità, la capacità di memoria di forma (materiali resilienti), e la programmabilità, attraverso software, delle prestazioni, che può superare il comportamento dei materiali più semplici, tipicamente utilizzati. Dunque i metamateriali meccanici consentono la progettazione e lo sviluppo di materiali idonei, le cui proprietà potrebbero potenzialmente adattarsi ad una vasta gamma di applicazioni.

In ambito biomedico, nello specifico, i metamateriali e i metabiomateriali sono appunto biomateriali con specifiche geometrie con proprietà non si trovano in natura ma con una morfologia e una struttura interna porosa ordinata ed interconnessa. I metabiomateriali sono un sottoinsieme dei metamateriali con proprietà meccaniche e chimico-fisiche (ad esempio trasferimento di massa) e biologiche uniche. La morfologia ed il tipo di materiale con cui vengono realizzati sono strettamente correlati alle caratteristiche meccaniche. Questo aspetto risulta estremamente rilevante se questi materiali vengono impiegati in ambito biomedicale come strutture tridimensionali per la rigenerazione, anche attraverso tecniche di ingegneria tissutale, di organi e tessuti connettivi che hanno subito un danno o un processo degenerativo. I metabiomateriali vengono già impiegati o sono in fase di sviluppo clinico avanzato in alcune specialità chirurgiche come ad esempio l'ortopedia per la rigenerazione ossea o favorire l'osteointegrazione di un dispositivo protesico articolare che può essere compromessa a causa le differenti proprietà meccaniche all'interfaccia tra osso ricevente e impianto, ovvero la riduzione dello stress sull'osso causato da micromovimenti fornendo così una soluzione al disadattamento meccanico tra l'impianto e l'osso. Inoltre, nell'ultimo decennio, le tecniche di biofunzionalizzazione superficiale e lo sviluppo di metamateriali compositi, i progressi raggiunti nell'Additive Manufacturing hanno aperto nuove possibilità per lo sviluppo di biomateriali e dispositivi medici con combinazioni inedite e funzionalità avanzate, favorendo lo sviluppo di scaffold versatili, adattabili alle esigenze dei connettivi da rigenerare. Pertanto, i meta-materiali rappresentano una via avanzata per lo sviluppo di impianti a lungo termine sempre più biocompatibili e biomimetici.

3.2.1 Metamateriali auxetici

Tra i metamateriali meccanici, quelli auxetici sono materiali artificiali progettati con precisione e costituiti da specifiche geometrie di celle elementari o unitarie⁴, che come proprietà principale mostrano un coefficiente di Poisson (NPR) negativo quando allungati o compressi. Questa caratteristica non è solo legata alle proprietà intrinseche o di massa del materiale selezionato, ma deriva dalle sue architetture realizzate su misura. Gli elementi costitutivi delle celle unitarie (rientranti, rigide rotanti, chirali, ecc.) sono progettati per agire insieme, per produrre un comportamento auxetico desiderato e finemente controllato. Il valore del coefficiente di Poisson (ν) dipende dal rapporto tra la deformazione trasversale (ε_T) e quella longitudinale (ε_L), secondo l'equazione:

$$\nu = -\varepsilon_T / \varepsilon_L$$

Generalmente, tutti i materiali comuni hanno un coefficiente di Poisson (PPR) positivo, il che significa che la loro larghezza si restringe quando allungati longitudinalmente e si espande quando compressi. I metamateriali meccanici auxetici possiedono un comportamento opposto, nel senso che si espandono sotto allungamento o si restringono sotto compressione.

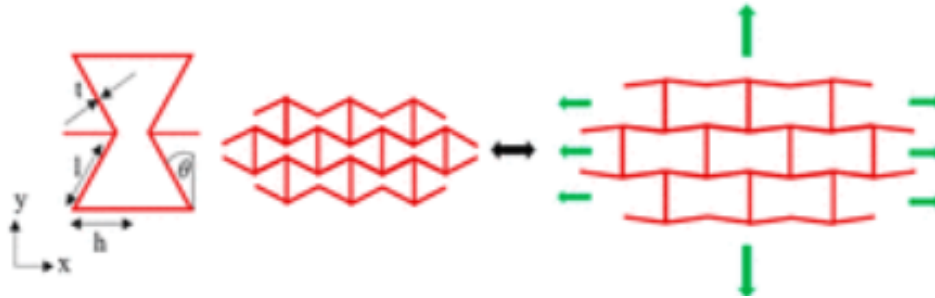


Figura 18: comportamento di un materiale auxetico [33]

È stato scoperto che questo comportamento auxetico porta al miglioramento di proprietà fisiche specifiche tra cui l'assorbimento di energia, la resistenza al taglio, la resistenza alla frattura, le prestazioni acustiche e la permeabilità che è sostenuta principalmente dalla teoria dell'elasticità secondo considerazioni termodinamiche dell'energia di deformazione.

Il coefficiente di Poisson per i materiali isotropi è indipendente dalla direzione. Secondo la teoria classica dell'elasticità, i valori del coefficiente di Poisson vanno da -1 a $0,5$. Se questi valori superano questi limiti, ciò provoca l'instabilità dei materiali.

Nel caso dei materiali anisotropi, invece, il coefficiente di Poisson dipende dalla direzione dell'allungamento.

⁴ La cella elementare o unitaria è la più piccola unità ordinata ripetitiva di una struttura cristallina che descrive la simmetria del reticolo cristallino

Il comportamento insolito dei materiali auxetici è stato scoperto 150 anni fa in alcuni materiali naturali come l' α -cristobalite, la grafite pirolitica, l'osso spongioso, la pelle di gatto, la pelle di capezzoli di mucca e le zeoliti.

I materiali auxetici a base di polimeri sintetici furono scoperti per la prima volta da Lakes nel 1987 nelle schiume poliuretatiche a cellule aperte. Ispirati dal lavoro di Lakes, i ricercatori hanno successivamente sviluppato numerosi progetti di materiali auxetici (polimeri, compositi, ceramica, metalli, nanomateriali).

I metamateriali meccanici a base di polimeri auxetici si distinguono per la loro bassa densità e l'ampia gamma di proprietà e capacità di lavorazione e sono stati utilizzati con successo per progettare strutture auxetiche come quelle basate, in particolare, su acido polilattico (PLA), polipropilene (PP), polietilenglicole (PEG), acido polilattico-co-glicolico, politetrafluoroetilene, poliuretano (PU) e poli- ϵ -caprolattone (PCL). Oggi sul mercato sono disponibili scaffold 3-D a base di questi polimeri che vengono utilizzati clinicamente in diverse applicazioni con buoni risultati clinici sia quando impiegati da soli o in associazione a cellule mesenchimali indifferenziate derivanti ad esempio da midollo osseo, da sangue periferico o da tessuto adiposo. Sebbene queste strutture menzionate possano essere prodotte con metodi più convenzionali e già ampiamente utilizzati, come processi termomeccanici, questi limitano la personalizzazione precisa di architetture desiderate altamente ordinate ed è difficile, su scala commerciale, produrre dei modelli universali, compatibili con ogni soggetto. In contrasto con questi processi di fabbricazione convenzionali, i metodi di produzione additiva (*additive manufacturing*) includono la stampa 3-D con tecniche FDM (*Fused Deposition Modelling*) particolarmente adatta con l'impiego di polimeri termoreversibili come PLA e PCL, e tecniche di sinterizzazione laser EBM (*Electron Beam Melting*) riferita particolarmente all'impiego di nano-polveri metalliche. Queste tecniche rappresentano processi ideali per fabbricare metamateriali meccanici auxetici personalizzabili con elevata complessità architettonica che spazia dalle dimensioni micrometriche a quelle centimetriche.

Negli ultimi decenni, molti ricercatori si sono impegnati a lavorare sui materiali auxetici destinati a varie applicazioni biomediche grazie anche alle continue implementazioni in termini di proprietà biomeccaniche e di biocompatibilità. Inoltre, recentemente, molto si è compreso delle intime interazioni di questi biomateriali con le cellule e i connettivi umani. I metamateriali meccanici auxetici sono di grande interesse in varie applicazioni, in particolare, per l'ingegneria dei tessuti, le eccezionali proprietà degli scaffold a base di polimeri auxetici con coefficiente di Poisson regolabile e un comportamento meccanico adeguato si sono rivelati utili nel controllare la distribuzione delle sollecitazioni attraverso la struttura degli scaffold progettata per interagire con le cellule, con conseguente miglioramento in termini di permissività, adesione, accomodamento, proliferazione e migrazione cellulare (chemiotassi).

Alcuni studi infatti hanno dimostrato l'enorme potenziale dei metamateriali meccanici auxetici in campo biomedico, in particolare, per l'ingegneria dei tessuti per aiutare a rigenerare gli organi umani. In questo contesto la letteratura clinica riporta una certa quantità di articoli riguardanti applicazioni di *tissue engineering* con biomateriali e scaffold, come citato in precedenza in diverse specialità della chirurgia, tuttavia, rimane da stabilire quanto questi risultati rimangano costanti a follow-up a lungo termini. In conclusione, i metamateriali meccanici a base di polimeri auxetici

destinati ad applicazioni biomediche apriranno la strada a nuove terapie chirurgiche che saranno potenzialmente in grado di fornire trattamenti alternativi ad impianti protesici. [33].

3.2.2 L'importanza dell' intelligenza artificiale

L'intelligenza artificiale è di grande utilità per la progettazione dei metamateriali, infatti viene utilizzata per descrivere le complesse relazioni tra *input* (ad esempio, parametri a livello materiale e strutturale) e *output* (ad esempio, caratteristiche meccaniche e altro). Recentemente sono stati sviluppati modelli di intelligenza artificiale per valutare le proprietà nano e micro strutturali dei metamateriali meccanici in modo tale da affrontare le sfide legate alla fattibilità tecnologica e relativa produzione industriale. Tutto questo si accompagna alla complessità e alla validazione dei processi, alla progettazione e ottimizzazione nel controllo delle prestazioni e da ultimo, ma non meno importante, tutto ciò che riguarda gli aspetti regolatori prima dell'immissione sul mercato di questi biomateriali come dispositivi medici.

In generale, l'intelligenza artificiale può contribuire alla caratterizzazione meccanica dei metamateriali in quattro aree: trovare il compromesso tra complessità microstrutturale e fattibilità di fabbricazione, ottimizzazione per massimizzare/minimizzare determinate caratteristiche, previsione della risposta e progettazione inversa di microstrutture per una funzionalità designata. I metodi di intelligenza artificiale sono in grado di esplorare materiali funzionali a livello intimo (ad esempio, nanocompositi) e analizzare le microstrutture (prevede il comportamento del materiale in presenza di cellule attraverso simulazioni). [34].

3.3 Caratteristiche dei Biomateriali destinati alla fabbricazione di scaffolds per la ricostruzione mammaria

Da quando è stata proposta per la prima volta l'idea di un seno ingegnerizzato, i ricercatori hanno analizzato materiali adatti all'uso come *scaffolds* impiantabili in grado di supportare la crescita e consentire la rigenerazione del tessuto mammario. Un costrutto ideale dovrebbe possedere i principi chiave di biodegradabilità, bassa immunogenicità, architettura porosa e integrità strutturale e infine biorisorbibilità. I biomateriali compresi quelli compositi, potenzialmente utilizzabili per la realizzazione di scaffold 3-D, possono essere di derivazione biologica o di origine sintetica. [36].

In ogni caso, indipendentemente dall'appartenenza alla categoria, queste molecole sono state ampiamente studiate e caratterizzate da un punto di vista biomeccanico e di biocompatibilità anche in funzione degli aspetti regolatori che impongono rigidi controlli prima dell'immissione sul mercato. I risultati in generale hanno dimostrato un'elevata biocompatibilità, rispondendo a criteri biomeccanici e specifici requisiti in base alle applicazioni cliniche.

Per quanto riguarda la ricostruzione mammaria dopo intervento demolitivo di mastectomia, questo approccio rigenerativo, può portare ad un beneficio terapeutico in tempi brevi con un recupero estetico soddisfacente (naturale morfologia del seno) e conseguentemente un significativo miglioramento della qualità della vita del paziente.

Il panorama del *tissue engineering* si sta sempre più evolvendo; nell'ambito della medicina rigenerativa, l'utilizzo di biomateriali e scaffold accompagnato a tecniche di ingegneria tissutale ha avuto negli ultimi anni un impatto significativo nel trattamento di patologie di origine traumatica o degenerativa, basti pensare che scaffold 3-D hanno consentito la rigenerazione della

cartilagine articolare, del menisco, dei legamenti, ripristinando in toto la funzionalità articolare, ritardando così l'impianto di protesi articolari permanenti. La rigenerazione ossea attraverso scaffold 3-D a base bioceramica ha consentito la rigenerazione di larghi e complessi difetti ossei. Biomateriali a base di biopolimeri vengono utilizzati di routine nella rigenerazione tendinea con ottimi risultati clinici e funzionali. La realizzazione di scaffold 3-D consente di "customizzare il trattamento" in base alle caratteristiche del paziente e delle sue condizioni patologiche. per produrre biomateriali sicuri che sarebbero ancora meglio per i pazienti per un periodo più lungo e molto più naturali, contribuendo a migliorare la qualità della vita. Tuttavia, nessun singolo materiale è compatibile con tutte le necessità cliniche, da qui l'importanza di costanti progressi nel campo della scienza dei biomateriali e la conduzione di studi *in vitro* e *in vivo* per comprendere le intime interazioni tra materiali e cellule. Ciò consentirà l'ottenimento di scaffold sempre più biomimetici, in grado di essere riconosciuti come "self" dall'organismo umano, essi saranno in grado di fornire un temporaneo supporto per la rigenerazione dei tessuti connettivi senza evocare reazioni immunitarie ed in generale fenomeni avversi.

Nel selezionare i biomateriali per la realizzazione di costrutti che fungono da impalcatura 3-D potenzialmente utilizzabili per la ricostruzione del tessuto mammario, è necessaria la valutazione di alcuni fattori attraverso un approccio multidisciplinare dove oltre all'aspetto medico-chirurgico e anatomo-patologico rivestono un ruolo importante anche la scienza dei materiali, la chimica, la biologia cellulare, la biomeccanica e la psicologia.

Per quanto riguarda gli aspetti chirurgici è necessaria un'attenta valutazione anatomica del sito chirurgico, ovvero in sostanza un accurato planning pre-operatorio. La scelta del biomateriale per realizzare lo scaffold 3-D è uno step importante in quanto il costrutto deve fungere da vero involucro all'interno del quale devono essere posizionate le cellule mesenchimali dove in seguito si rigenera il tessuto adiposo. Tralasciando gli aspetti di biocompatibilità e tollerabilità (non infiammatorio, non immunogenico) che sono già stati menzionati nei paragrafi precedenti, il costrutto costituito da biopolimero deve:

- riprodurre una morfologia e caratteristiche viscoelastiche del tessuto da rigenerare;
- possedere un'architettura interna (porosità) permissiva in grado di ricevere componenti cellulari indifferenziate (cellule mesenchimali-staminali) derivanti da prelievi di tessuto adiposo autologo, in particolare la SFV (*Stromal Vascular Fraction*);
- essere in grado di promuovere la differenziazione cellulare in senso adipogenico per la sintesi di neo-tessuto adiposo;
- essere permeabile rispetto ai fluidi biologici e ai nutrienti ed in grado di accogliere fattori di crescita e differenziativi (es. fattori derivati da concentrato piastrinico chiamato anche PRP, es. PDGF, VEGF, TGF ecc.) per promuovere la differenziazione delle cellule progenitrici in fenotipi cellulari maturi (adipociti);
- promuovere la formazione del network vascolare, attraverso l'architettura interna;
- possedere una cinetica di bio-degradazione adeguata rispetto ai tempi di neoformazione di tessuto adiposo, lasciando spazio alla formazione di neo-tessuto;
- i prodotti di degradazione non devono indurre reazioni avverse ed essere metabolizzati attraverso il normale pathway metabolico dell'organismo.

In conclusione, lo scaffold deve essere biomimetico cioè riconosciuto come “self“ dall’organismo, permettendo una fisiologica interazione con lo stesso quindi agendo come una sorta di bioreattore all’interno del distretto anatomico da rigenerare.

Tuttavia permangono alcune criticità che devono essere affrontate in fase di progettazione di uno scaffold in particolare per gli aspetti che riguardano la riduzione dell’ossigeno e dell’apporto di nutrienti ad alcune cellule all’interno dello scaffold. La ragione di ciò è che le cellule indifferenziate migrano in una certa misura in profondità nei pori dello scaffold. Le cellule che si localizzano troppo in profondità nei pori dell’impalcatura vengono oscurate dallo strato di cellule che si è formato strettamente sopra di loro; come risultato di questa crescita profonda, lo strato superiore di cellule impedisce e blocca l’ingresso di nutrienti e ossigeno nelle cellule sottostanti. È stata progettata un’impalcatura innovativa chiamata forma libera solida e le sue fasi di sviluppo per superare questo difetto. La forma libera solida utilizza vasi sanguigni artificiali all’interno dell’impalcatura, che trasportano i nutrienti necessari attorno alla struttura rimuovendo i prodotti di scarto.

3.4 Scaffolds a base di polimeri naturali

Data la loro estrema biocompatibilità e tollerabilità, sussiste un enorme interesse nell’utilizzo di scaffold realizzati con biopolimeri o biomateriali naturali. Queste molecole, per realizzare costrutti 3-D, sono prevalentemente ottenute dalla matrice extracellulare (ECM) di tessuti animali (origine eterologa) o tessuti umani (origine omologa). Esiste un’ampia letteratura scientifica che riporta le proprietà rigenerative di questi biomateriali che possono essere di natura muco-polisaccaridica o proteica. La prima categoria comprende l’acido ialuronico, la molecola appartenente alla famiglia dei Glicosaminoglicani, storicamente la più nota e prevalentemente utilizzata in campo biomedico, il condroitin-solfato, anch’esso un GAG e il chitosano.

Tra le proteine dell’ECM si distinguono il collagene di tipo I e l’elastina.

Questi biopolimeri o loro derivati vengono ampiamente utilizzati per produrre dispositivi medici commerciali e applicati in diverse specialità della chirurgia, in particolare nella rigenerazione del tessuto muscolo-scheletrico, vengono impiegati da soli o in associazione a cellule differenziate o indifferenziate oppure in associazione a fattori di crescita (PRP o concentrato midollare). Tutte queste molecole e relativi scaffold di derivazione hanno dimostrato un’elevata biocompatibilità con risultati clinici soddisfacenti. Tuttavia esistono alcuni limiti relativamente alla consistenza meccanica degli scaffold e al tempo di residenza *in situ*, ecco quindi la necessità di reticolare i biopolimeri di partenza con agenti cross-linkanti (glutaraldeide, carbodidimide, bis-epossidi, divinil-sulfone i più diffusi) pena però, anche se molto limitatamente, la potenziale insorgenza di eventi avversi. Nessuna reazione immunitaria di rilievo è stata riscontrata finora nell’utilizzo di questi materiali in particolare nell’utilizzo del Collagene di tipo I di derivazione animale dove in fase di purificazione vengono rimossi con particolari procedure di digestione enzimatica tutti i telopeptidi potenzialmente coinvolti in una risposta immunitaria. Naturalmente questi biopolimeri date le caratteristiche chimico-fisiche (idrofilicità o idrofobicità) si prestano alla funzionalizzazione con molecole (es. fattori di crescita) che possono ricoprire un ruolo determinante nella differenziazione di cellule staminali-mesenchimali e quindi accelerare la formazione di neo-tessuto connettivo.

Anche i tessuti decellularizzati di origine omologa o eterologa costituiscono un'interessante forma di scaffold: ne è un esempio per costrutti 2-D il derma umano decellularizzato, la membrana amniotica, oppure il pericardio bovino che vengono impiegati in diverse applicazioni (rigenerazione cutanea, ricostruzione della parete addominale, ricostruzioni di tessuti molli ecc.). Per i tessuti duri come il sistema scheletrico vengono utilizzati l'osso decellularizzato umano o da specie animale con una lunga storia di successi clinici nelle varie applicazioni in chirurgia ortopedica.

Questi scaffolds derivati direttamente da tessuti connettivi vengono decellularizzati con processi fisico-chimici particolari che consentono la lisi cellulare e delle componenti potenzialmente immunogeniche, ma che preservano intimamente le componenti proteiche della matrice extracellulare. Queste matrici analogamente agli scaffolds possono essere perfuse con cellule progenitrici autologhe per innescare un processo rigenerativo. In generale queste matrici o si integrano con il tessuto ricevente o si riassorbono in tempi medio-lunghi.

La figura 19 elenca i biopolimeri più comunemente utilizzati per la realizzazione di costrutti 2-D e 3-D e relative caratteristiche, punti di forza e debolezza.

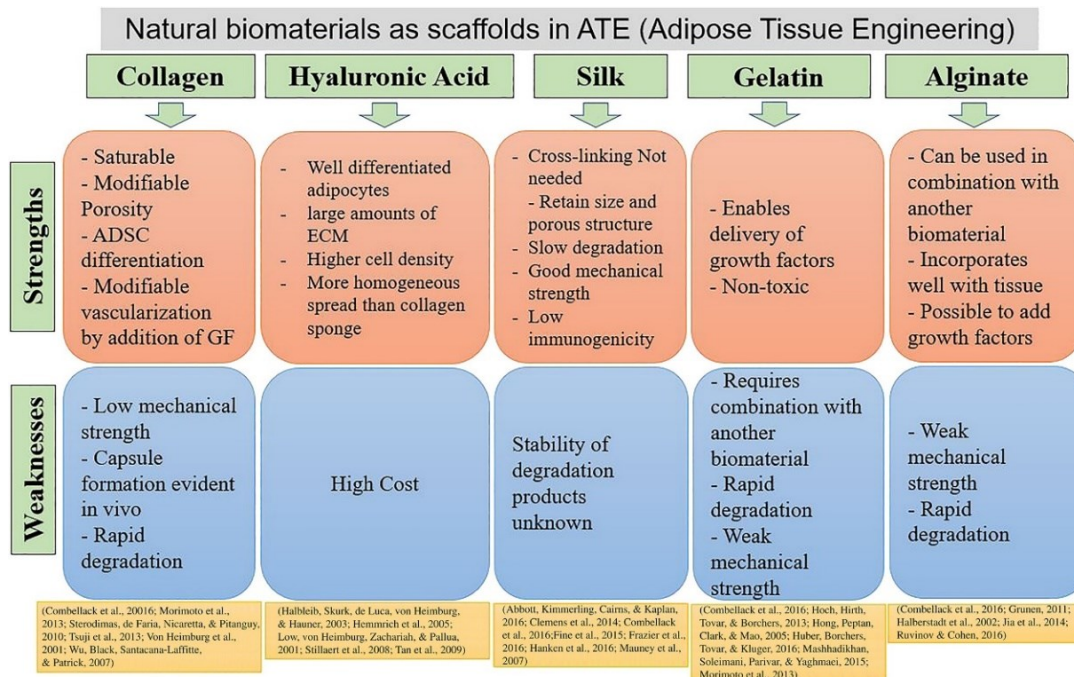


Figura 19: materiali naturali usati come scaffold [35]

3.5 Scaffolds sintetici

In questo elaborato l'interesse è posto principalmente verso biomateriali sintetici o semisintetici a base di meta-materiali, poichè, a differenza dei biopolimeri naturali, permettono una maggiore manipolazione e lavorazione industriale prestandosi con maggiore facilità alla tecnologia 3-D, una programmabilità delle loro proprietà, oltre che per conferire superiori proprietà biomeccaniche. Alcuni di questi meta-materiali sono stati già studiati e caratterizzati sia da un punto di vista

chimico-fisico che biologico e costituiscono la componente di base di alcuni dispositivi medici già sul mercato; altri sono ancora in fase di ricerca e sviluppo preclinico, in vitro e in vivo, per identificare potenziali applicazioni cliniche future.

Questi meta-materiali presentano vantaggi e svantaggi quando confrontati con scaffold biologici: data per scontata l'estrema biocompatibilità, un vantaggio è sicuramente la proprietà biomeccanica e la facilità di lavorazione attraverso tecniche di stampa 3-D senza alterarne le caratteristiche chimico fisiche. Uno svantaggio può essere la difficoltà di ingegnerizzare questi costrutti con cellule, o la difficoltà di funzionalizzarli con biomolecole attive o coniugarli con biopolimeri pena la denaturazione in fase di realizzazione 3-D. Tuttavia la tecnologia anche in questo settore sta evolvendo rapidamente e positivamente, rendendo disponibili scaffolds ottenuti con stampa 3-D con simultanea deposizione di cellule o fattori di crescita senza determinarne la denaturazione. L'ingegneria dei tessuti sta dando un contributo fondamentale in questa direzione fornendo soluzioni con costrutti scaffold 3-D/cellule indifferenziate interessanti da un punto di vista clinico con caratteristiche strutturali biomeccaniche specifiche a seconda del distretto anatomico di impianto.

Questi biomateriali si possono definire inerti e non interferiscono con il metabolismo cellulare o con le cellule dei tessuti riceventi, anzi ne permettono la ricrescita cellulare, la migrazione e la proliferazione andando incontro ad un processo di bioassorbimento. Anche questi scaffolds possono essere funzionalizzati con molecole bioattive favorendo la chemiotassi, il differenziamento e la proliferazione cellulare, rispondendo agli stimoli meccanici che a seconda del distretto anatomico giocano un ruolo fondamentale per la rigenerazione di neo-tessuto evitando la formazione di fibrosi. Per questo spesso vengono anche definiti "*smart scaffolds*".

I materiali sintetici o semisintetici utilizzati in medicina rigenerativa sono la fibroina (proteina della seta), l'acido poli-lattico (PLA) presente nel tessuto muscolare umano, l'acido poliglicolico (PGA). Recentemente, il polimero che sta suscitando parecchio interesse è il policaprolattone (PCL), polimero semicristallino sintetico biodegradabile, con elevata biocompatibilità, appartenente, come il PLA, alla famiglia dei poliesteri alifatici. Alcuni scaffold a base di PCL sono già in commercio e sono indicati per la rigenerazione del menisco, della calotta cranica e altri tessuti. I risultati clinici a medio-lungo termine sembrano molto incoraggianti.

Anche questi polimeri sintetici si degradano attraverso idrolisi dei legami esterei, quindi con pathway metabolici conosciuti. Ad esempio il PLA si degrada liberando acido lattico.

Il sistema di supporto artificiale più importante sono le impalcature cellulari. Nell'ingegneria dei tessuti vengono utilizzati scaffold cellulari, che sono strutture artificiali o costruite con una sostanza naturale. Le strutture sono progettate per imitare organi o tessuti su cui possono crescere le cellule staminali che l'organismo può rimuovere facilmente mediante ossidazione in anidride carbonica e acqua, o per convertire in glucosio il glicogeno. L'acido poliglicolico e il policaprolattone hanno meccanismi di degradazione simili rispetto al PLA. Questi materiali presentano una resistenza meccanica ben mantenuta con una buona integrità strutturale ma presentano una natura idrofobica quindi poco attraente per l'adesione cellulare. Tuttavia, come dimostrano numerose ricerche, questi polimeri particolarmente interessanti per le loro proprietà biomeccaniche si possono coniugare fisicamente o chimicamente con molecole idrofiliche (es. Idrogeli) conferendo ulteriore biocompatibilità e biomimetismo al costrutto sintetico.

Di seguito vengono elencati i biomateriali sintetici più comunemente utilizzati a livello sperimentale e clinico.

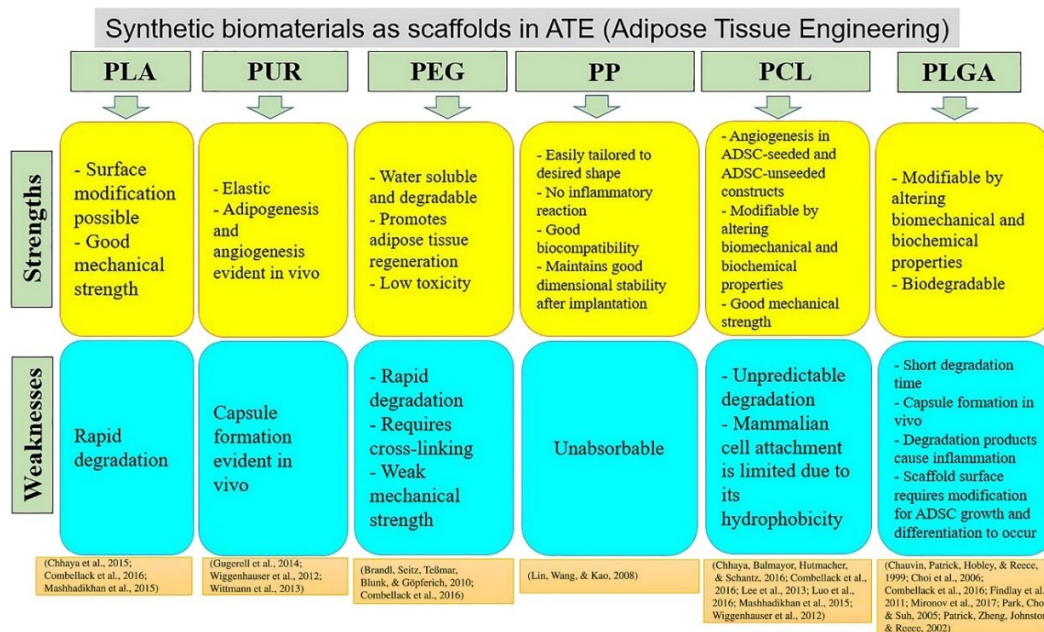


Figura 20: materiali sintetici usati come scaffold [35]

3.5.1 Idrogel sintetici come scaffolds

Similmente agli scaffold biologici e sintetici, le proprietà biochimiche e biomeccaniche degli idrogeli sintetici influenzano la proliferazione e la migrazione cellulare, compresi gli adipociti. Ad esempio, si è studiata la rigidità del gel di poliaccrilammide e il suo effetto sulla differenziazione degli adipociti in vitro; si è scoperto che le matrici più favorevoli per l'ottenimento di scaffolds erano quelle che avevano una rigidità e caratteristiche visco-elastiche simili al tessuto adiposo. Questa scoperta è stata rilevante ai fini della potenziale realizzazione di costrutti per supportare la rigenerazione di tessuti molli, inclusa la ricostruzione mammaria.

Altri risultati di ricerche hanno evidenziato che gli idrogel sono un sistema che potrebbe essere utilizzato come eccipienti per il rilascio di farmaci o principi attivi naturali.

Esempi di idrogel sintetici sono il polietilenglicole (PEG) e l'estere etilico della desamintirosil-tirosina (DTE). Ulteriori composizioni di idrogel potrebbero anche essere sintetizzate, mediante un protocollo di polimerizzazione a condensazione, che ne altererebbe le proprietà di rigonfiamento, questo porta ad avere un modulo di compressione paragonabile a quello del tessuto mammario.

Test preliminari *in vitro* hanno mostrato risultati promettenti in termini di biocompatibilità e potrebbero essere utilizzati come filler in seguito a interventi demolitivi che creano lacune dopo, ad esempio, la rimozione di masse tumorali. In alcuni casi questi idrogeli hanno dimostrato una citotossicità selettiva contro le cellule tumorali senza alcuna azione verso le cellule primarie non cancerose della pelle umana (fibroblasti dermici).

In conclusione anche gli idrogel sintetici potranno avere in futuro potenziali applicazioni cliniche, va tuttavia sottolineato che le attuali evidenze scientifiche sono riferite esclusivamente ad indagini in vitro o a sperimentazioni animali e le applicazioni cliniche saranno oggetto di studi futuri.[36].

3.5.1.1 Struttura solida di scaffolds a base polimerica

La stampa tridimensionale (stampa 3-D), nota anche come produzione assistita da computer (CAM), è basata su file di modelli digitali che utilizzano polveri metalliche o polimeri e altri materiali adesivi per realizzare oggetti con precisione guidata dal computer, stampando strato su strato. Semplificando, si utilizza un programma di progettazione assistita da computer (CAD) per convertire il modello virtuale di un costrutto in un oggetto stampabile utilizzando un file STL (Standard Tessellation Language o STereoLithography). L'oggetto prende quindi forma gradualmente e con precisione man mano che ogni strato sottile viene depositato secondo il file di progettazione attraverso un ugello di estrusione che rilascia ad esempio un polimero. Questa tecnica prevede l'utilizzo di termopolimeri (es. PCL) e viene denominata FDM (Fused Deposition Modelling). Questa tecnologia è stata estesa in ambito biomedico per la realizzazione di costrutti 3-D impiantabili destinati a colmare difetti di tessuti connettivi.

La realizzazione di scaffold attraverso stampa 3-D ha trovato applicazioni cliniche interessanti in particolare per la rigenerazione di tessuti connettivi duri (es. osso) e di limitate dimensioni, data la difficoltà di riprodurre segmenti anatomici con curvature complesse. Maggiori difficoltà si sono incontrate per la realizzazione di scaffold destinati alle ricostruzioni di organi e tessuti molli e uno dei problemi maggiormente riscontrati è la difficoltà di coniugare all'interfaccia scaffold-tessuto ricevente la rete vascolare o la rigenerazione della stessa, elemento fondamentale per ottenere una rigenerazione tissutale vitale e il ripristino funzionale dell'organo/tessuto.

Ad esempio, nonostante siano stati intrapresi sforzi considerevoli, studi sperimentali e di fattibilità tecnologica, la grande sfida di realizzare un'impalcatura destinata alla rigenerazione epatica mediante stampa 3-D e ingegneria tissutale deve ancora essere realizzata.

Ampia è la letteratura prevalentemente a livello sperimentale che descrive tecniche chirurgiche di ricostruzione del seno mediante scaffold realizzati con stampa 3-D o con altre procedure associate a tecniche di tissue engineering e l'impatto di queste tecniche nella senologia chirurgica potrebbero essere molto rilevanti.



Figura 21: I pazienti sono stati sottoposti a stampa 3D assistita da computer di materiali degradabili per la ricostruzione del seno (A-C).[37]

3.5.1.2 Polimeri maggiormente utilizzati

Il polimero sintetico che sembra essere più consono per la costituzione di scaffold per la rigenerazione del tessuto mammario, prodotto mediante stampa 3-D, prevalentemente con tecnica

FDM, è il policaprolattone (PCL). Per arrivare a questa conclusione, diversi biopolimeri sono stati studiati; di seguito sono riportati alcuni utilizzi analizzati in laboratorio.

I materiali polimerici costituiti da strutture monomeriche ripetitive sono uno dei materiali ampiamente lavorati dalle biostampanti 3-D a causa del loro basso costo, compatibilità, degradabilità e facile manipolazione delle proprietà meccaniche, chimiche e biologiche. Sono state analizzate diverse strutture di supporto solide a forma di cupola sintetizzate da polimeri. Questo ha dato la possibilità di personalizzare la forma e le dimensioni del seno ingegnerizzato, adattando al contempo la morfologia interna, come la porosità e la dimensione dei pori, ai singoli pazienti. I ricercatori hanno indicato che un ambiente meccanicamente stabile è fondamentale per mantenere il volume del tessuto ingegnerizzato, creando una matrice di acido poli-glicolico (PGA) rivestita in acido poli- l -lattico (PLLA). La struttura è stata formata stampando strisce di rete PGA e quindi immergendole in PLLA, ed è stata in grado di resistere alle forze di compressione, mantenendo un volume in vivo stabile ($0,12 \text{ cm}^3$) a 6 settimane. Sebbene la struttura a cupola fosse cava, riduceva al minimo la superficie per l'attacco delle cellule, il che avrebbe reso difficile la progettazione di grandi volumi di tessuto.

Una tecnica simile, ovvero la stampa 3-D, è stata utilizzata per progettare e creare un'impalcatura in polimero poli- d,l -lattide (PDLLA), che fornisce una possibilità di personalizzare le dimensioni e la forma del seno ingegnerizzato. La morfologia interna dello scaffold, comprese la porosità e la dimensione dei pori, può essere adattata ai singoli pazienti. L'impalcatura PDLLA (volume 3 cm^3) ha resistito alle forze di contrazione per almeno 6 mesi *in vivo* (modello di ratto nudo) e non ha mostrato alcuna perdita di massa. Le dimensioni dei pori di 1,5 mm hanno consentito la crescita tissutale e vascolare, con l'81% del tessuto complessivo a 24 settimane composto da tessuto adiposo; la maggior parte sono adipociti derivati dall'ospite. Gli scaffold erano associati a una reazione infiammatoria minima, integrandosi nel corpo ospite e circondati da una capsula fibrotica che diminuiva man mano che lo scaffold si degradava. [35],[36].

Un'altra tecnica utilizzata prevede come impiantato un'impalcatura emisferica di policaprolattone reticolato multistrato nelle tasche sottoghiandolari di mini-pig immunocompetenti e ha iniettato una piccola quantità di grasso 2 settimane dopo l'impianto. I risultati hanno mostrato che la necrosi del grasso potrebbe essere evitata e la rigenerazione del tessuto adiposo potrebbe essere promossa mediante l'iniezione ritardata di grasso. Il policaprolattone è un tipo di polimero termoplastico bioattivo, biodegradabile con eccellente biocompatibilità e buone proprietà meccaniche. L'iniezione ritardata di grasso ha fornito condizioni ottimali per l'angiogenesi attorno allo scaffold e ha garantito la sopravvivenza e la successiva rigenerazione del tessuto adiposo. Questi esperimenti sugli animali hanno gettato le basi per un impianto di impalcatura strutturata, una tecnica per la stimolazione dell'angiogenesi e l'ottimizzazione del microambiente locale affinché vari fattori di crescita svolgano un ruolo nella rigenerazione dei tessuti. [37].

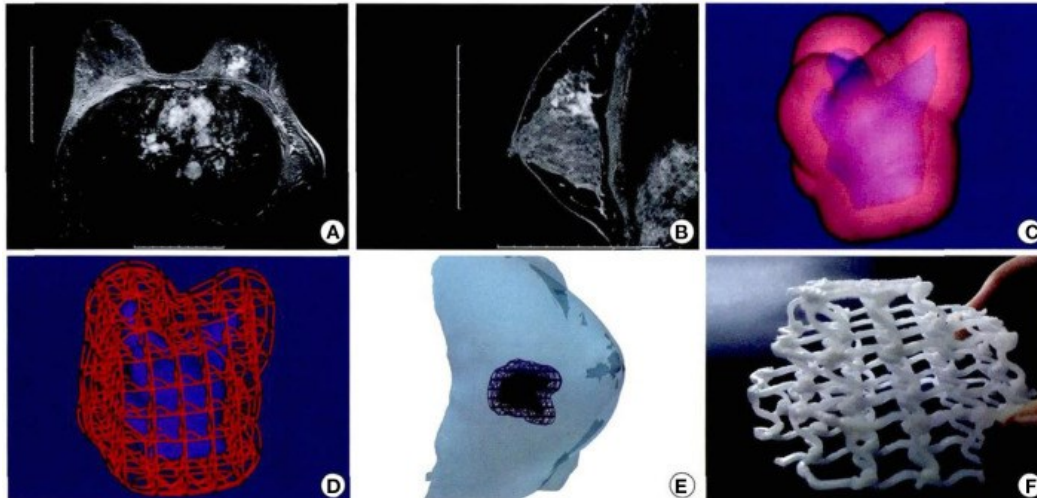


Figura 22: Progettazione e stampa di impianti biodegradabili personalizzati per i pazienti. (A,B) Vista laterale della risonanza magnetica del seno; (C, D) Le immagini tridimensionali sono state costruite secondo l'immagine MRI; (E) Immagini tridimensionali simulate della resezione del tumore e dell'impianto di scaffold in chirurgia. (F) Forma generale delle protesi mammarie degradabili (il materiale è policaprolattone) e struttura interna delle protesi mammarie degradabili. [37]

3.6 Attuali applicazioni cliniche di scaffold nella ricostruzione del seno

Le applicazioni cliniche di scaffold 3-D e di tecniche di ingegneria tissutale nella rigenerazione/ricostruzione del seno possiamo definirle allo stato embrionale. In effetti su circa 160 articoli ricavati dal motore di ricerca "PUBMED" digitando le parole chiave "Breast Reconstruction, OR regeneration AND scaffold" risultano circa 160 articoli di cui solamente 4 sono riferiti ad indagini cliniche mentre i rimanenti manoscritti riportano dati sperimentali in vitro o su modelli animali. Gli scaffold utilizzati nelle indagini cliniche erano a base di: poliuretano, seta, Poly-4-Hydroxybutirrato, matrice dermica decellularizzata. Le conclusioni preliminari degli autori riportano risultati sostanzialmente positivi pur sottolineando la limitata numerosità della popolazione paziente, l'assenza di follow-up a lungo termine e in un caso la scarsa rigenerazione vascolare [38-41].

CONCLUSIONI

La ricerca svolta in questo elaborato è fine alla descrizione dei vantaggi che la nuova generazione di scaffold a base polimerica porta con sé.

Poichè il tumore alla mammella è uno dei più diffusi tra le donne di tutto il mondo, gli interventi di mastectomia sono molto comuni. Oggi, le tecniche di sostituzione del seno prevedono l'inserimento di protesi siliconiche che però favoriscono innumerevoli problematiche.

L'obiettivo dei ricercatori, volto al futuro, è quello di realizzare degli scaffold attraverso dei polimeri, che integrino le proprietà di biocompatibilità degli idrogel naturali, con quelle di resistenza meccanica dei polimeri. Queste nuove impalcature hanno il vantaggio di avere proprietà mecano-mimetiche, studiate e progettate attraverso l'intelligenza artificiale, in modo da generare dei meta-materiali che siano sempre più volti alla medicina personalizzata, cosicchè vi possano essere sempre meno complicanze cliniche per i pazienti.

Poter prevedere le proprietà meccaniche degli scaffold realizzati attraverso il processo di stampa 3-D, permette di creare delle impalcature che abbiano caratteristiche molto simili a quelle dei tessuti che vanno a sostituire, permettendo così una migliore biocompatibilità con le strutture biologiche circostanti rimanenti. Inoltre, attraverso questi idrogel sintetici, è possibile ottenere anche buone proprietà di biomimetività e biorisorbibilità, andando ad evitare gli interventi di sostituzione dell'impianto e probabili problemi per il sistema immunitario.

Infine, si può affermare che questa nuova frontiera della medicina rigenerativa, che prevede l'utilizzo di scaffold biocompatibili per la ricostruzione del seno dopo mastoplastica rappresenterà, dal punto di vista dell'outcome clinico ed estetico una soluzione per pazienti sottoposte a mastectomia, migliorandone significativamente la qualità della vita. Tuttavia rimane la consapevolezza della limitata evidenza clinica attualmente disponibile, quindi, è auspicabile in futuro la conduzione di indagini cliniche randomizzate e controllate in modo non solo da evidenziare l'efficacia terapeutica ma dimostrare il costo-beneficio di questo approccio chirurgico ed intravedere la possibilità che possa diventare in futuro lo "standard of care".

BIBLIOGRAFIA

- [1] P.J. Bazira, H. Ellis and V. Mahadevan, “Anatomy and physiology of the breast”, Surgery Oxford, 2013
- [2] Dr A. Balbiano Di Colcavagno, “Cenni di anatomia della ghiandola mammaria”, iDoctors, 2013
- [3] R. Leuzzi, “Anatomia seno”, Senologiadiagnostica, 2012
- [4] A. M. Teixeira, P. Martines, “A review of bioengineering techniques applied to breast tissue: Mechanical properties, Tissue engineering and finite element analysis”, Frontiers in Bioengineering and Biotechnology, 2023
- [5] C. Kothuri, C. Diorio, F. Durocher, “The importance of breast tissue in breast cancer”, International journal of molecular sciences, 2020
- [6] A. Gefen, B. Dilmoney, “Mechanics of the normal woman’s breast”, Technology and health care: official journal of European society for engineering and medicine, 2007
- [7] B.D. Price, A.P. Gibson, L.T. Tan, G.J. Royle, “An elastically compressible phantom material with mechanical and x-ray attenuation properties equivalent to breast tissue”, physics in medicine and biology, 2010
- [8] S. Mittal, N. J. Brown, I. Holen, “The breast tumor microenvironment: a key role in cancer development, progression and response to therapy”, University of Sheffield UK, 2018
- [9] “Tumore al seno”, Airc, 2021
- [10] Dott.ssa G. Garganese and C. Di Liberto, “Breast cancer Treatment”, Aimac, 2016
- [11] “Mastectomia: asportazione del tumore al seno”, Fondazione Poliambulanza Istituto Ospedaliero, Ministero della salute, sistema sanitario Regione Lombardia
- [12] M. B. Nava, N. Rocco and G. Catanuto, “Conservative Mastectomies: an overview”, Gland Surgery, 2015
- [13] M. Galfetti, “Il tumore al seno”, infoseno.org, 2018

- [14] A. Wronska, Z. Kmiec, “Structural and biochemical characteristics of various white adipose tissue depots”, *Acta Physiologica*, 2012
- [15] T. W. Uroskie, L. B. Colen, “History of breast reconstruction”, *Seminars in plastic surgery*, 2004
- [16] D. M. Coombs, R. Grover, A. Prassinis, R. Gurunluoglu, “Breast augmentation surgery: clinical considerations”, *Cleveland clinic journal of medicine*, 2019
- [17] “Un seno nuovo dopo la malattia”, *Airc*, 2023
- [18] Dr. V. Deodato, “Quanti tipi di protesi mammarie ci sono”, *ChirurgiaDeodato*, 2023
- [19] S.S. Teuber, S.H. Yoshida, M.E. Gershwin “Immunopathologic effects of silicone breast implants.”, *Western journal of medicine*, 1995
- [20] F. Frankel, “I rischi delle protesi al seno e il ruolo del sistema immunitario”, *Massachusetts Institute of Technology*, 2021
- [21] “Protesi mammarie e linfoma anaplastico a grandi cellule (ALCL), *Ministero della salute*, 2024
- [22] Dr. V. Nunziata, “Revisioni mammarie”, *Dr V. Nunziata Chirurgia plastica e medicina estetica*, 2019
- [23] M. Friedrich S. Kramer, D. Friedrich, C. Kraft, N. Maass, C. Rogmann, “Difficulties of Breast Reconstruction: problems that no one likes to face”, *Anticancer research*, 2021
- [24] P. Martinelli, “Ripilling protesico: cosa fare”, *P. Martinelli medicina estetica*
- [25] M. J. Salzman, “Silent rupture of silicone breast implants: high resolution, ultrasound scans and survey of 584 women”, *Plastic and reconstructive surgery*”, 2022
- [26] C. Hillard. J. D. Fowler, R. Barta, B. Cunningham, “Silicon breast implant rupture: a review”, *Gland surgery*, 2017
- [27] T. Al-Lawati, R. Kutty, “Breast prothesis leakage and malignant changes of the breast”, *Oman medical journal*, 2009

- [28] M. A. Bonetti, R. Carbonaro, F. Borelli, F. Amendola, G. Cottone, L. Mazzocconi, A. Mastroiacovo, N. Zingaretti, P. C. Parodi, L. Vaianti, “Autcomes in hybrid breast reconstruction: a systematic review”, *Medicina (Kaunas, Lituania)*, 2022
- [29] “Breast Cancer stat Bite”, United States Cancer Statistics (USCS), 2020
- [30] F. B. J. L. Stillaert, B. Lannau, K. Van Landuyt, P. N. Blondeel, “The prepectoral, hybrid breast reconstruction: the synergy of lipofilling and breast implants”, *PRS Global open*, 2020
- [31] C. Conci, L. Bennati, C. Bregoli, F. Buccino, F. Danielli, M. Gallan, E. Gijini, M. T. Raimondi, “Tissue engineering and regenerative medicine strategies for the female breast”, *Journal of tissue engineering and regenerative medicine*, 2007
- [32] “Medicina rigenerativa”, Treccani
- [33] U. Veerabagu, U. Plaza, E. F. Quero, “Review: Auxetic Polymer-Based Mechanical Metamaterials for Biomedical Applications”, *ACS Scienza e ingegneria dei biomateriali*, 2022
- [34] P. Jiao, J. Muller, J. R. Raney, X. Zheng, A. H. Alavi, “Mechanical metamaterials and beyond”, *Nature communications*, 2023
- [35] M. Abdul-Al, A. Zaernia, F. Sefat, “Biomaterials for breast reconstruction: Promises, advances, and challengs”, *Journal of tissue engineering and regenerative medicine*, 2020

- [36] E. Donnelly, M. Griffin, P.E. Buttler, “Breast Reconstruction with a Tissue Engineering and Regenerative Medicine Approach (Systematic Review)”, *Annals of biomedic engineering*, 2019
- [37] X. Mu, J. Zhang, Y. Jiang, “3D printing in breast reconstruction: from bench to bed”, *Frontiers in surgery*, 2021
- [38] Marineiello MD et al. Cell-free biomimetic polyurethane-based scaffold for breast reconstruction following non-malignant lesion resection. A first-in-human study. *Breast Cancer*. 2023 Jul;30(4):559-569.
- [39] Adams WP et al. Use of Poly-4-Hydroxybutyrate Mesh to Optimize Soft-Tissue Support in Mastopexy: A Single-Site Study. *Plast Reconstr Surg* . 2017 Jan;139(1):67-75
- [40] De George BR et al. Evaluation of Sidestream Darkfield Microscopy for Real-Time Imaging Acellular Dermal Matrix Revascularization. *Ann Plast Surg* . 2016 Jun;76 Suppl 4:S255-9
- [41] Fine NA et al. SERI surgical scaffold, prospective clinical trial of a silk-derived biological scaffold in two-stage breast reconstruction: 1-year data. *Plast Reconstr Surg.*, 2015 Feb;135(2):339-35

RINGRAZIAMENTI

Grazie al professor Carniel che è riuscito a trasmettermi la passione per la materia che insegna, la quale è cresciuta in me con l'approfondimento dell'argomento di questa tesi che lui mi ha proposto. Un ringraziamento sincero, poi, per la sua disponibilità negli ultimi mesi durante la stesura di questo elaborato.

Grazie ai miei genitori Massimo e Domenica e a mia sorella Beatrice che hanno creduto in me dal giorno 0, anche quando non c'era alcun pretesto per immaginarmi qui un giorno. Grazie per non essere mai diventati invadenti, fidandovi di me, rispettando sempre i miei spazi e i miei tempi. Grazie per aver così tanto creduto in me da diventare, e continuare ad essere, anche i miei sponsor economici. *Vi voglio bene.*

Grazie ai miei nonni Antonia e Tonino perchè non molte persone hanno la possibilità di avere addirittura una seconda coppia di genitori che facciano trovare sempre un piatto caldo sulla tavola, un letto fatto su cui dormire e abbiano pronta una parola di incoraggiamento per i momenti bui (frequenti in questi anni universitari).

Grazie a mia cugina-sorella Laura per le molteplici aule-studio improvvisate e il sostegno morale che ha cercato di infondermi nelle ore di studio condivise (anche se a volte era più demoralizzata di me).

Grazie a Daniele per i suoi innumerevoli consigli tecnici sulla materia, il suo tempo e la sua passione.

Grazie ai miei amici dell'università e non, per le lamentele che hanno molte volte sentito uscire dalla mia bocca e hanno dovuto sopportare. In particolare grazie a Camilla poichè con tutte le mie sofferenze universitarie, e non solo, che ho condiviso con lei, in questi anni è diventata quasi la mia psicologa.

Grazie al mio migliore amico, al mio compagno di studi, nonchè collega e fidanzato, Leonardo. Senza il suo supporto probabilmente sarei ancora ferma agli esami del primo anno. Grazie per avermi accompagnata e confortata in questi tre lunghi anni correlati da non pochi momenti di crisi; per essere stato la mia spalla su cui piangere, il mio braccio destro durante lo studio e la mia coscienza quando ho pensato di non farcela. *L'averti incontrato ha dato un valore aggiunto all'andare all'università.*

Infine, grazie al mio professore Cosimo Malorgio, una grande persona prima di essere un grande insegnante, che ricordo con grande affetto e stima. Sebbene questa non sia mai stata la strada a cui mi ha indirizzato, mi ha sempre spronato, anche durante la sua malattia, non smettendo mai di ripetermi che potevo raggiungere ogni obiettivo che mi prefiggevo. *Grazie per essere stato uno dei primi e pochi insegnanti ad aver creduto in me.*

