

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI MILANO

Scuola di Dottorato in Scienze Fisiopatologiche e neuropsicobiologiche e
assistenziali del ciclo della vita - *Ciclo XXV*

**Nuove tecniche di ricostruzione dopo resezioni
maggiori della parete toracica mediante applicazione
di protesi bio-compatibili: dalla sostituzione al
rimodelling**

Tesi di Dottorato

di

Leonardo Duranti

Tutor: Prof. Luigi Santambrogio

Relatore: Dott. Ugo Pastorino

Direttore Scuola di Dottorato: Prof. Roberto Weinstein

Anno Accademico 2013

INDICE

Introduzione	3
Materiali e Metodi	6
Risultati	12
Discussione	14
Conclusioni	18
Tabelle	19
Bibliografia	22
Figure	26

Introduzione

La parete toracica può essere interessata da tumori primitivi (sarcomi), polmonari, mammari o metastatici⁽¹⁾, ed il loro trattamento chirurgico comporta la resezione di ampie porzioni di sterno, coste o vertebre, e la conseguente necessità di complesse ricostruzioni con protesi sintetiche e lembi muscolo-cutanei⁽²⁻⁶⁾.

L'asportazione di lesioni neoplastiche però costringe ad ampie demolizioni per raggiungere la radicalità oncologica; ed è noto che l'ampiezza della toracectomia è un fattore che si ripercuote con un impatto negativo sulla meccanica respiratoria⁽⁷⁾.

La ricostruzione della gabbia toracica rappresenta una fase cruciale in questi interventi e, in letteratura, sono state descritte molte tecniche⁽⁸⁻¹²⁾: dal pionieristico utilizzo dei soli lembi muscolari, fino alle più recenti ricostruzioni con materiale protesico.⁽¹³⁻¹⁴⁾

Quando si approccia la demolizione della parete, bisogna tenere di conto della necessità di ricostruire lo scheletro rigido, cioè osseo, e di effettuare un'efficace copertura con lembi muscolari o mio-cutanei delle parti molli coinvolte nella demolizione^(12;8;11; 39-43;55). Lo spazio interposto fra protesi e lembo, è la zona più a rischio di sofferenza vascolare e ischemica, ed è inoltre la zona di possibili infezioni della protesi e della parete stessa.

Una protesi ideale dovrebbe proteggere il mediastino e il polmone, integrarsi alle strutture adiacenti senza indurre reazioni allergiche o infiammatorie da corpo estraneo e senza ostacolare la normale dinamica della gabbia toracica e, con essa, la fisiologica espansione polmonare.

La soluzione protesica più semplice è rappresentata da una rete (maglia) di Vicryl, Marlex, Gore-Tex o Prolene, la cui scarsa rigidità non garantisce, però, un'adeguata protezione degli organi sottostanti ⁽¹⁵⁾.

Con l'aumento dell'estensione delle resezioni toraciche, si sono sviluppate protesi rigide, rappresentate da *piastre* di diversi materiali (metacrilato, silicone, ciano acrilato), che garantiscono una migliore protezione di mediastino e polmone, ma che ostacolano in misura maggiore, rispetto alle sole reti, la naturale mobilità delle coste durante gli atti respiratori con, tra gli altri effetti, un maggiore discomfort per il paziente ⁽¹⁵⁾.

Esistono modelli metallici di titanio ^(10,14,13) impiegati principalmente nella ricostruzione delle sternectomie, i sandwich di metilmetacrilato e prolene, ed esiste inoltre la ricostruzione anatomica con metilmetacrilato ⁽⁴⁴⁻⁴⁶⁾ e prolene che viene rimodellata sull'anatomia del tassello di parete asportato, la tecnica "*rib-like*"⁽¹⁶⁾.

Dal 2004, nel nostro Istituto, viene appunto usata questa nuova tecnica per la ricostruzione della parete toracica, detta "*rib-like*" ⁽¹⁶⁾, che consiste nell'applicazione di una protesi tridimensionale semirigida, che riproduce la forma delle coste, e dell'eventuale sterno, resecati. Per ottenere ciò, si utilizza un calco di gabbia toracica in alluminio, su cui viene modellata la protesi di rete e metacrilato per la ricostruzione.

Questa tecnica offre il vantaggio di riprodurre tridimensionalmente la forma della zona asportata, mantenendo gli spazi intercostali, garantendo adeguata protezione mediastinica e un certo grado di movimento della protesi semirigida, solidalmente con la parete toracica rimanente. La tecnica *rib-like*⁽¹⁶⁾ sembra dunque poter consentire interventi prima non praticabili e ridurre le complicanze respiratorie post-intervento e a lungo termine.

La tecnica di ricostruzione protesica rigida "*rib-like*" ^(16,37) è basata su tre principi:

1. Ricostruzione dell'intero tavolato sternocondrale e delle articolazioni sternocostali
2. Mantenimento dell'elasticità degli spazi intercostali
3. Riproduzione tridimensionale “a stampo”, sul pezzo operatorio.

La ricostruzione della protesi avviene su un modello di alluminio (Chest Cast) che riproduce in negativo lo sterno e le arcate costali (Fig 1A); l'intero processo di confezionamento della protesi è costituito da tre step:

1. La rete in poliestere multifilamento (Surgimesh Pet, Aspide Medical, La Talauderie, France) viene tesa e legata sul cast. (Fig 1B).
2. Una volta fissata al calco, la protesi viene modellata con resine acriliche (Mendec Cranio, Tecres Medical, Verona, Italy) sulla rete.
3. La protesi viene rinforzata e rivestita con una resina di metilmetacrilato (Cranioplastic Type 1-Slow set, DePuy International Ltd, Blackpool, UK; Fig 1C).

Alla fine dell'intero processo di preparazione, la protesi, dopo aver assunto consistenza rigida, viene fissata ai monconi costali e clavicolari (Fig 1D)^(16,38).

Materiali e Metodi

Presentiamo un'analisi condotta su 20 pazienti trattati dal gennaio 2004 al dicembre 2011, presso il nostro reparto di Chirurgia Toracica della Fondazione IRCCS dell'Istituto Nazionale dei Tumori.

La nostra analisi si propone lo scopo di dimostrare l'efficacia, la sicurezza e la fattibilità della tecnica ricostruttiva “*rib-like*” negli interventi chirurgici maggiori di ricostruzione e plastica della parete toracica.

Sono stati valutati tutti i dati della popolazione, con particolare attenzione ai dati post-operatori: la perdita totale di fluidi dai drenaggi, la quantità di trasfusioni di sangue, plasma e albumina, l'incidenza di complicanze infettive locali e sistemiche, la durata globale del ricovero.

ENDPOINT DELL'ANALISI

Primari

1. Sicurezza e fattibilità
2. Efficacia della procedura sulle perdite ematiche, di plasma e albumina
3. Tempo di rimozione dei drenaggi

Secondari

1. Durata della degenza ospedaliera
2. Valutazione del recupero funzionale respiratorio post-toracectomia

ANALISI

La nostra serie è costituita da 20 pazienti sottoposti ad intervento di toracectomia e /o sternectomia con ricostruzione del difetto di parete mediante protesi “*rib-like*” con o senza trasposizione di lembo muscolare o mio-cutaneo. Nel nostro gruppo in analisi, vi sono pazienti con diagnosi di neoplasia primitiva o secondaria infiltrante la parete toracica, inclusi anche i soggetti con lesioni neoplastiche radio indotte.

E' in corso un'analisi prospettica su 15 pazienti sottoposti a toracectomia con ricostruzione “*rib-like*”, nei quali abbiamo aggiunto l'applicazione di un lipoaspirato di adipociti mesenchimali autologhi sopra alla protesi, di cui non sono ancora disponibili i dati e il follow-up per ragioni temporali ⁽⁵⁴⁾.

Fasi dell'intervento chirurgico

L'intervento consta di una parte demolitiva e di una parte ricostruttiva.

La prima è la fase di demolizione della parete toracica che può coinvolgere le coste, lo sterno e i tessuti molli della parete sovrastante, resezione polmonare, pericardica, diaframmatica fino alla toraco-pleuro-freno-pneumonectomia ^(17,55)(Fig 2).

Si tratta di una demolizione massimale che consente di garantire una radicalità chirurgica, trasladando il concetto di resezione multi-viscerale allargata anche nel torace, regione anatomica, nella quale, per chiari motivi di insostituibilità delle strutture, non era mai stato applicato.

La preparazione della protesi secondo la tecnica “Rib-like” prevede il confezionamento di un modello a stampo su un calco di alluminio (Chest Cast) che riproduce in negativo i componenti anatomici della gabbia toracica. Le fasi sopradescritte avvengono contestualmente all'intervento chirurgico.

Nella fase ricostruttiva, quando la protesi ha assunto consistenza rigida, mediante l'utilizzo di MT 20 viene fissata ai monconi costali e/o clavicolari.

Quando l'estensione del difetto di parete lo abbia reso necessario, la protesi è stata coperta, mobilizzando un lembo muscolare (Fig 3); quelli più frequentemente utilizzati sono il muscolo gran dorsale, grande pettorale, retto dell'addome^(7,16,18). L'allestimento di un lembo mio-cutaneo è stato eseguito dai colleghi della Chirurgia Plastica.

Oltre ovviamente ai drenaggi toracici, in posizione periprotetica e in corrispondenza del lembo muscolare sono stati posizionati due drenaggi in PVC (tipo Redon) collegati ad un sistema chiuso in leggera aspirazione.

Durante il decorso postoperatorio sono state monitorate le perdite dai drenaggi e l'entità delle trasfusioni.

Follow up

A 30 giorni dall'intervento ogni paziente è stato valutato in ambulatorio con Rx Torace ed esami emato-chimici e valutazione obbiettiva.

La valutazione delle condizioni fisiche ed obiettive è comprensiva di: controllo delle ferite chirurgiche, della vitalità e cicatrizzazione del lembo mio-cutaneo, analisi di laboratorio e registrazione di tutti gli eventi avversi gravi e delle seguenti complicanze (fibrillazione atriale, embolia polmonare, trombosi venosa profonda, infezione delle vie urinarie, insufficienza cardiaca congestizia, enfisema pleurico, infezioni di lesioni e siti chirurgici, e l'esame della radiografia toracica di controllo).

Il secondo controllo è stato eseguito a 3 mesi dall'intervento con TC Torace con ricostruzione 3D.

Dati Preoperatori:

- Dati demografici
- Anamnesi medica/chirurgica
- Diagnosi chirurgica
- Radiologia: radiografia toracica e TC del torace 3D

Dati Intraoperatori:

- Sede e tipo di resezione
- Ora di inizio e fine dell'intervento

Dati Decorso Post-operatorio:

- Osservazioni post-trattamento: perdite dai drenaggi toracici e dagli emodren

- Entità delle trasfusioni di emoderivati (sangue, plasma,albumina)
- Tempo intercorso per la rimozione dei drenaggi toracici e peri-protetici
- Tc 3D di rivalutazione

Valutazione Pre-dimissione:

- Condizioni fisiche ed obiettive
- Valutazione delle ferite chirurgiche
- Durata della degenza ospedaliera
- Complicanze (tutti gli eventi avversi maggiori e minori)

Follow-up 30 giorni:

- Condizioni fisiche ed obiettive
- Valutazione del sito chirurgico
- Complicanze

Follow up 90 giorni:

- Valutazione clinico-strumentale: TC Torace con ricostruzione 3D.

Procedura chirurgica e gestione post-operatoria

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a toracectomia mediante accesso toracotomico total muscle sparing; i muscoli non interessati dalla neoplasia non sono mai stati sacrificati per sezione ma sono stati mobilizzati, divaricati anatomicamente secondo le fibre e quindi conservati nel loro apporto vascolo-nervoso. Risparmiando i muscoli è ovviamente possibile reimpiantarli sulla protesi nella sede anatomica corrispondente, mantenendo la normalità anatomo-funzionale del distretto; in particolare la tecnica muscle-sparing permette di preservare la stabilità del collo e dell'arto superiore omolaterale. Ovviamente la muscolatura francamente interessata dalla neoplasia o con ragionevole sospetto di infiltrazione è stata asportata in blocco con il tumore e sostituita con un lembo muscolare o mio-cutaneo.

I drenaggi toracici sono stati collegati ad un sistema di raccolta digitale per monitorare le eventuali perdite di aria postoperatorie, per avere un regime di aspirazione digitalmente controllato e per una corretta misurazione delle pressioni intra-pleuriche.

Questi interventi sono gravati da significative perdite ematiche intra- e postoperatorie, e da prolungata perdita di plasma (>1000 cc) nei 4-6 giorni successivi.

I drenaggi toracici sono stati rimossi in sequenza quando il volume di perdite liquide era inferiore a 200 ml/die e in assenza di perdita d'aria da almeno 24 ore; gli emodren quando la perdita giornaliera era stabilmente <60 ml/die.

In caso di eventi avversi dopo la dimissione, i pazienti sono stati invitati a contattare immediatamente il nostro reparto e sono stati poi valutati prima della data pre-fissata.

In occasione della visita ambulatoriale, piccole manifestazioni locali e sistemiche avverse verificatesi tra la dimissione e il follow-up sono state discusse, trattate e risolte con il paziente.

Risultati

Popolazione

La nostra popolazione costa di 20 pazienti operati e trattati dal gennaio 2004 al dicembre 2011, per tumori primitivi e secondari della parete toracica, sottoposti a toracectomia con ricostruzione con rete+CAST+/- lembo mio cutaneo.

Le caratteristiche cliniche della sono riportate nella Tabella 1; 18 pazienti avevano un tumore primitivo della parete toracica e 2 un tumore metastatico. Otto pazienti sono stati sottoposti a chemioterapia, 3 a radioterapia. I dati relativi all'istologia, alla fase (primitivo vs metastasi) e ai trattamenti integrati sono riassunti nelle Tabella 1.

Il numero mediano di coste resecate è stato di 5 , con range di 3-7. In 10 pazienti i tessuti molli sono stati ricostruiti con flap mio-cutanei, in un caso è stato utilizzato anche l'omento (Tabella 2).

La nostra descrizione della popolazione muove da un raggruppamento per tipologia di procedura chirurgica, comprendendo quindi tipi di patologie biologicamente molto differenti. Con l'idea di sotto-tipizzare la popolazione in maniera più omogenea, abbiamo costruito le tabelle suddividendo i 20 pazienti fra sarcomi (15 pazienti) e tumori epiteliali (5 pazienti), anche se , per l'esiguità dei campioni non è possibile fare delle analisi comparative.

Outcome postoperatorio

Nessuna morte post-operatoria è stata registrata. Non si è verificato nessun emotorace che abbia meritato la revisione. Si è verificata solo un'ischemia del flap mio-cutaneo trattata e risolta con

medicazioni complesse e VAC-terapia. Si è verificata solo un'infezione che ha richiesto drenaggio, VAC-terapia e antibioticoterapia fino alla risoluzione della problematica.

Non è stato necessario rimuovere nessuna protesi e in nessun caso si sono evidenziate, nei controlli Tac successivi, fratture di protesi a rischio della stabilità di parete, ma solo piccole soluzioni di continuità di puro riscontro radiologico. La degenza post-operatoria è stata complessivamente lunga, con una mediana di 12,5 giorni, e la mediana del mantenimento dei drenaggi toracici e degli emodren è stata 7 e 12 giorni (Tab 3).

Recidive locali

Un solo paziente ha avuto recidiva locale entro 1 anno dalla chirurgia trattata con radioterapia.

Follow-up

Il tempo mediano di follow-up è stato di 3,7 anni mesi. La sopravvivenza a 1 anno è stata del 100% , a 2 anni dell'85% e a 5 anni del 70% (Fig 4).

Discussione

La toracectomia estesa è un procedura di chirurgia maggiore tecnicamente molto complessa, sia relativamente alle problematiche tecniche, che per una più complessiva valutazione funzionale cardio-respiratoria, proprio in funzione dei cambiamenti innescati dalla demolizione anche in blocco con resezione polmonare e ricostruzione protesica della gabbia toracica.

L'adeguatezza della funzione respiratoria è influenzata dalle caratteristiche del polmone e della gabbia toracica. Variazioni patologiche dell'elasticità / distensibilità di anche una sola di queste due componenti del sistema respiratorio, alterano la funzione di quest'ultimo.

E' ipotizzabile che l'utilizzo di protesi di porzioni di coste/sterno, soprattutto se rigide ed estese, influenzino la normale dinamica della gabbia toracica durante il ciclo respiratorio. Infatti, una parete toracica più rigida, meno distensibile e compliant, può generare una condizione di restrizione respiratoria, determinando una riduzione dei volumi respiratori polmonari e della funzione respiratoria (pressioni e flussi inspiratori ed espiratori) nel suo complesso.

Dalla letteratura ^(51,46) emerge che alcune delle complicanze più frequenti a seguito di interventi di resezione e ricostruzione della parete toracica, siano quelle respiratorie, in termini di polmoniti, atelettasie, ipossia, lento svezzamento dal respiratore dopo l'intervento.

Nessuno studio sull'uomo ha, però, mai valutato quali siano le specifiche variazioni della dinamica della gabbia toracica a seguito di tali interventi e, quindi, se tali ipotizzabili variazioni influiscano sullo sviluppo delle suddette complicanze.

I pochi studi ^(51,46,17) che hanno valutato, con risultati discordanti, le variazioni della funzione respiratoria nel suo complesso, dopo tali interventi chirurgici, non permettono di stabilire quale

ne sia il principale agente causale (se alterazioni della funzione del parenchima polmonare o della gabbia toracica o di entrambe, in misura variabile).

L'analisi della meccanica respiratoria nel suo complesso, pre-operatorivamente, nell'immediato postoperatorio e a distanza, e la valutazione di eventuali alterazioni dell'elasticità della gabbia toracica nell'immediato postoperatorio, potrebbero permettere di predire possibili complicanze respiratorie immediate e a lungo termine. Ciò potrebbe dimostrare, pertanto, l'effettiva capacità di questa nuova tecnica di ridurre il rischio di deficit respiratori a breve e medio termine.

Dall'analisi del nostro gruppo, emergono interessanti problematiche e aspetti clinici da tenere in considerazione.

Le toracotomie estese con ampio scollamento dei tessuti molli e trasposizione di flap mio-cutanei, presentano la problematica di sanguinamento post-operatorio e di prolungata produzione di siero e formazione di sieromi post-operativi.

Il tutto si traduce nella necessità di trasfusioni di sacche di emazie concentrate, di flaconi di albumina e di plasma, per un adeguato reintegro proteico e ripristino della coagulazione.

Più o meno direttamente, questo si traduce in una prolungata degenza post-operatoria.

Questi sono aspetti molto importanti se consideriamo che, nel tempo, è complessivamente aumentata l'entità delle demolizioni chirurgiche, fino a resezioni massimali come la toracopleuro-pneumonectomia^(38,17,55).

D'altra parte l'ampiezza della resezione e la radicalità chirurgica sono aspetti di primaria importanza, come ampiamente dimostrato da tutta la letteratura sui sarcomi, sia negli arti, che nel retro-peritoneo che nel torace^(38,52,53), tutti lavori dai quali emerge, che la radicalità chirurgica è uno degli elementi principali che correlano con la sopravvivenza e con il rischio di recidiva locale e metastasi a distanza.

Sicuramente non si deve trascurare il risvolto psicologico di una demolizione di un grosso tassello di parete toracica in blocco con muscoli, sottocute e cute, che va sicuramente ad intaccare la sfera della socialità e dell'immagine corporea. Questo vale soprattutto per le donne giovani, per le demolizioni anteriori e per la possibilità demolizione o traslazione della mammella o delle mammelle. Ovviamente in ambito squisitamente oncologico, tali considerazioni hanno una valenza relativa, ma la ricostruzione tridimensionale perfetta della gabbia toracica, un armonico rimodelling dei tessuti molli cioè del lembo mio-cutaneo sui tessuti nativi, fanno sì che sia possibile avere completamente conservata la stabilità e la fisionomia del corpo, inteso come stabilità del collo, del bacino, assenza di scoliosi e contratture dolorose compensatorie. Tutto questo incide sulla qualità di vita e su un più rapido recupero funzionale, che è fondamentale per la prosecuzione dei trattamenti.

Il tempo ricostruttivo è , relativamente alla parte del flap mio-cutaneo, di pertinenza del Chirurgo Plastico e questo presuppone che questi tipi di procedure afferiscano a centri di terzo livello, con team-work dedicato. Questo vale anche per quanto riguarda la condivisione dell'indicazione chirurgica, i trattamenti integrati neo-adiuvanti o adiuvanti, che sottendono a un gruppo di Oncologi, Radioterapisti dedicati e competenti.

Nuove frontiere sono sicuramente rappresentate dalle prospettive di bio-inegnerizzare gli impianti protesici. Nell'intento infatti di ottimizzare le ricostruzioni con materiali sempre più bio-compatibili, è stata individuata nel tessuto adiposo la presenza di cellule mesenchimali capaci di rilasciare una moltitudine di fattori di crescita, di avviare la proliferazione cellulare, la differenziazione e la migrazione delle cellule mesoteliali e sub mesoteliali che circondano una lesione, accelerando la cascata di eventi che porta alla deposizione di tessuto fibroso e alla formazione della cicatrice⁽¹⁸⁻²⁵⁾. Per questo, il lipofilling e le tecniche che propongono l'utilizzo delle cellule mesenchimali adipose autologhe, hanno trovato applicazione in Chirurgia Plastica

e Ricostruttiva in cui vengono utilizzati gli innesti di grasso autologo al fine di aumentare il volume a livello dei tessuti molli per correggere deformità post-mastectomia o per le medicazioni complesse di lesioni croniche post-attiniche ⁽²⁶⁻³⁷⁾. Esistono modelli di studio, (modelli leporini con cellule di liquido amniotico) sull'impiego di cellule mesenchimali per favorire la rigenerazione ossea ⁽⁴⁷⁻⁵⁰⁾ .

Conclusioni

La toracectomia estesa con ricostruzione rigida con tecnica “*rib-like*” è una procedura sicura e fattibile. La degenza post-operatoria, le problematiche e le complicanze sono derivate dall’impegno e dalla complessità dei pazienti, che hanno voluminosi tumori, spesso pre-trattati con chemioterapia e soprattutto con radioterapia.

Questa tecnica ha permesso di eseguire ampie demolizioni fino all’emi-toracectomia, con una ricostruzione anatomico-funzionale più che accettabile, anzi in grado di restituire il paziente ad una vita socio-relazionale approssimabile a quella precedente all’esordio della malattia e sicuramente migliore di quanto sarebbe con la deformità di un tumore della parete toracica non asportato o dopo una toracectomia non adeguatamente ricostruita.

Al termine del follow-up del nostro gruppo prospettico di 15 pazienti e con la raccolta di tutti i dati, sarà interessante analizzare i risultati comparativamente con il gruppo retrospettivo e con i dati della letteratura.

TAB 1. Caratteristiche cliniche della popolazione

	Totale	Epiteliali	Sarcomi
Numero	20	5	15
Sesso (M,F)	10 F,10 M	2F,3M	8F,7M
Età anni: mediana (range)	59 (17-81)	58(32-68)	56,6(17-81)
Radioterapia	3	1	2
Chemioterapia	8	4	4
Comorbidità	4	2	2
Primitivi	18	5	13
Metastasi	2	0	2

TAB 2. Parametri di resezione e ricostruzione della parete toracica

	Totale	Epiteliali	Sarcomi
Numero di coste resectate Mediana(range)	5(3-7)	5 (4-6)	5 (3-7)
Resezioni posteriori	10	3	7
Resezioni antero-laterali	10	2	8
Sternectomie	5	0	5
Emi-laminectomie	2	0	2
Flap mio-cutanei	10	0	10
Flap mio-cutanei+ omento	1	0	1

TAB 3. Outcome post-operatorio

	Totale	Epiteliali	Sarcomi
Giorni rimozione Emodrain: mediana (range)	12(6-34)	9 (6-19)	12(5-34)
Giorni rimozione drenaggi toracici: mediana (range)	7(4-30)	5 (4-25)	5(4-30)
Emo-trasfusioni (numero sacche)	7(0-23)	3 (0-6)	3(0-23)
Trasfusioni albumina (numero sacche)	2(0-6)	2 (1-6)	0(0-6)
Trasfusioni plasma (numero sacche)	3(0-8)	1 (0-5)	2 (0-8)
Volume quotidiano medio Drenaggi (ml)	350(320-380)	325(320-340)	345 (340-380)
Degenza post-operatoria in giorni: mediana (range)	12,5(7-73)	17,5 (11-73)	11 (7-20)
Infezioni di ferita	1	0	1
Ischemia flap	1	0	1
Recidiva locale entro 1 anno	1	0	1

Bibliografia

1. *J. Hasse MD. Surgery for primary, invasive and metastatic malignancy of chest wall. Eur J Cardiothorac Surg 1991;5:346–51.*
2. *Incarbone M, Pastorino U. Surgical treatment of chest wall tumors. World J Surg. 2001 Feb;25(2):218-30. Review.*
3. *Mansour KA, Thourani VH, Losken A, et al. Chest wall resections and reconstruction: a 25-year experience. Ann Thorac Surg 2002;73:1720–6.*
4. *Arnold PG, Pairolero PC. Chest-wall reconstruction: an account of 500 consecutive patients. Plast Reconstr Surg 1996;98:804 –10.*
5. *Chapelier AR, Missana M, Couturaud B, et al. Sternal resection and reconstruction for primary malignant tumors. Ann thorac Surg 2004;77:1001–7.*
6. *Weyant MJ, Bains MS, Venkatraman E, et al. Result of chest wall resection and reconstruction with and without rigid prosthesis. Ann Thorac Surg 2006;81:279–85.*
7. *Chapelier A, Fadel E, Macchiarini P, Lenot B, Le Roy Ladurie F, Cerrina J, Dartevelle P. Factors affecting long-term survival after en-bloc resection of lung cancer invading the chest wall. Eur J Cardiothorac Surg. 2000 Nov;18(5):513-8.*
8. *Novoa N, Benito P, Jiménez MF, de Juan A, Luis Aranda J, Varela G. Reconstruction of chest wall defects after resection of large neoplasms: ten-year experience. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2005 Jun;4(3):250-5. Epub 2005 Mar 30*
9. *Daigeler A, Druecke D, Hakimi M, Duchna HW, Goertz O, Homann HH, Lehnhardt M, Steinau HU. Langenbecks Reconstruction of the thoracic wall-long-term follow-up including pulmonary function tests. Arch Surg. 2009 Jul;394(4):705-15. Epub 2008 Aug 2*
10. *Suganuma N, Wada N, Arai H, Nakayama H, Fujii K, Masudo K, Yukawa N, Rino Y, Masuda M, Imada T Chest wall resection and reconstruction using titanium micromesh covered with Marlex mesh for metastatic follicular thyroid carcinoma: a case report.. J Med Case Reports. 2009 Jun 8;3:7259.*
11. *Chang RR, Mehrara BJ, Hu QY, Disa JJ, Cordeiro PG. Reconstruction of complex oncologic chest wall defects: a 10-year experience. Ann Plast Surg. 2004 May;52(5):471-9; discussion 479.*

12. Wiegmann B, Zardo P, Dickgreber N, Langer F, Fegbeutel C, Haverich A, Fisher S. *Biological materials in chest wall reconstruction: initial experience with the Peri-Guard Repair Patch.* *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010 Mar;37(3):602-5. Epub 2009 Sep 3.
13. Coonar AS, Qureshi N, Smith I, Wells FC, Reisberg E, Wihlm JM. *A novel titanium rib bridge system for chest wall reconstruction.* *Ann Thorac Surg.* 2009 May;87(5):e46-8.
14. Hamad AM, Marulli G, Bulf R, Rea F. *Titanium plates support for chest wall reconstruction with Gore-Tex dual mesh after sternochondral resection.* *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009 Oct;36(4):779-80. Epub 2009 Jun 10.
15. Rathinam S, Venkateswaran R, Rajesh PB, Collins FJ. *Reconstruction of the chest wall and the diaphragm using the inverted Y Marlex methylmethacrylate sandwich flap.* *Eur J Cardiothorac Surg.* 2004 Jul;26(1):197-201.
16. Girotti P, Leo F, Bravi F, Tavecchio L, Spano A, Cortinovis U, Nava M, Pastorino U. *The "rib-like" technique for surgical treatment of sternal tumors: lessons learned from 101 consecutive cases.* *Ann Thorac Surg.* 2011 Oct;92(4):1208-16.
17. Kuhn JA, Wagman LD, Lorant JA, Grannis FW, Dunst M, Dougherty WR, Jacobs DI. *Radical forequarter amputation with hemithoracectomy and free extended forearm flap: Technical and physiologic considerations.* *Ann Surg Oncol* 1994;1:353-9
18. Gimble JM. *Adipose tissue-derived therapeutics.* *Expert Opin Biol Ther.* 2003. Aug;3(5):705-13. Review.
19. Lee JA, Parrett BM, Conejero JA, Laser J, Chen J, Kogon AJ, Nanda D, Grant RT, Breitbart AS. *Biological alchemy: engineering bone and fat from fat-derived stem cells.* *Ann Plast Surg.* 2003 Jun;50(6):610-7. PubMed PMID: 12783012
20. Hong L, Peptan IA, Colpan A, Daw JL. *Adipose tissue engineering by human adipose-derived stromal cells.* *Cells Tissues Organs.* 2006;183(3):133-40.
21. Kim WS, Park BS, Sung JH. *The wound-healing and antioxidant effects of adipose-derived stem cells.* *Expert Opin Biol Ther.* 2009 Jul;9(7):879-87. Review.
22. Rehman J, Traktuev D, Li J, Merfeld-Clauss S, Temm-Grove CJ, Bovenkerk JE, Pell CL, Johnstone BH, Considine RV, March KL. 2004. *Secretion of angiogenic and antiapoptotic factors by human adipose stromal cells.* *Circulation* 109:1292-1298.
23. Craft RO, Rophael J, Morrison WA, Vashi AV, Mitchell GM, Penington AJ. 2009. *Effect of local, longterm delivery of platelet-derived growth factor (PDGF) on injected fat graft survival in severe combined immunodeficient (SCID) mice.* *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 62:235-243.
24. Bhang SH, Cho SW, Lim JM, Kang JM, Lee TJ, Yang HS, Song YS, Park MH, Kim HS, Yoo KJ, Jang Y, Langer R, Anderson DG, Kim BS. 2009. *Locally delivered growth factor enhances the angiogenic efficacy of adipose-derived stromal cells transplanted to ischemic limbs.* *Stem Cells* 27:1976-1986.
25. Zhu XY, Zhang XZ, Xu L, Zhong XY, Ding Q, Chen YX. 2009. *Transplantation of adipose-derived stem cells overexpressing hHGF into cardiac tissue.* *Biochem Biophys Res Commun* 379:1084-1090.

26. Rigotti G, Marchi A, Galiè M, Baroni G, Benati D, Krampera M, Pasini A, Sbarbati A. Clinical treatment of radiotherapy tissue damage by lipoaspirate transplant: a healing process mediated by adipose-derived adult stem cells. *Plast Reconstr Surg*. 2007 Apr 15;119(5):1409-22; discussion 1423-4.
27. Delay E, Garson S, Tousson G, Sinna R. Fat injection to the breast: technique, results, and indications based on 880 procedures over 10 years. *Aesthet Surg J*. 2009 Sep-Oct;29(5):360-76
28. Billings Jr E, May Jr JW. Historical review and present status of free fat graft autotransplantation in plastic and reconstructive surgery. *Plast Reconstr Surg* 1989;83(2):368–81.
29. Cherubino M, Marra KG. Adipose-derived stem cells for soft tissue reconstruction. *Regen Med*. 2009 Jan;4(1):109-17. Review. 26:
30. Stosich MS, Mao JJ. Adipose tissue engineering from human adult stem cells: clinical implications in plastic and reconstructive surgery. *Plast Reconstr Surg*. 2007 Jan;119(1):71-83; discussion 84-5.
31. Alhadlaq A, Tang M, Mao JJ. Engineered adipose tissue from human mesenchymal stem cells maintains predefined shape and dimension: implications in soft tissue augmentation and reconstruction. *Tissue Eng*. 2005 Mar-Apr;11(3-4):556-66.
32. Coleman SR. Facial recontouring with lipostructure. *Clin Plast Surg*. 1997 Apr;24(2):347-67.
33. Toledo LS, Mauad R. Fat injection: a 20-year revision. *Clin Plast Surg*. 2006 Jan;33(1):47-53, vi. Review.
34. Jungebluth P, Macchiarini P. Stem cell-based therapy and regenerative approaches to diseases of the respiratory system. *Br Med Bull*. 2011;99:169-87. Epub 2011 Jul 2.
35. Jungebluth P, Luedde M, Ferrer E, Luedde T, Vucur M, Peinado VI, Go T, Schreiber C, Richthofen MV, Bader A, Haag J, Darsow KH, Bartel SJ, Lange HA, Furlani D, Steinhoff G, Macchiarini P. Mesenchymal stem cells restore lung function by recruiting resident and non-resident proteins. *Cell Transplant*. 2011 Mar 7.
36. Kalathur M, Baiguera S, Macchiarini P. Translating tissue-engineered tracheal replacement from bench to bedside. *Cell Mol Life Sci*. 2010 Dec;67(24):4185-96. Epub 2010 Aug 21. Review.
37. Serra-Mitjans M, Belda-Sanchis J, Rami-Porta R. Surgical sealant for preventing air leaks after pulmonary resections in patients with lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Jul 20;(3):CD003051
38. Duranti L, Gronchi A, Stacchiotti S, Fiore M, Casali PG, Collini P, Pelosi G, Galeone C, Pastorino U. Localised thoracic sarcomas: Outcome improvement over time at a single institution. *Eur J Cancer*. 2013 Aug;49(12):2689-97. doi: 10.1016/j.ejca.2013.04.007. Epub 2013 May 14.
39. Burkhart HM, Allen MS, Nichols FC 3rd, Deschamps C, Miller DL, Trastek VF, Pairolero PC. Results of en bloc resection for bronchogenic carcinoma with chest wall invasion. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002 Apr;123(4):670-5.
40. Watanabe A, Watanabe T, Obama T, Ohsawa H, Mawatari T, Ichimiya Y, Takahashi N, Abe T New material for reconstruction of the anterior chest wall, including the sternum.. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003 Oct;126(4):1212-4.

41. Skoracki RJ, Chang DW Reconstruction of the chestwall and thorax...*J Surg Oncol.* 2006 Nov 1;94(6):455-65. Review.
42. Akan M, Eker Uluçay G, Kargi B, Yildirim S, Aköz T. Combined reconstruction of complex defects of the chest wall. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg.* 2006;40(2):93-100.
43. Graeber GM. Chest wall resection and reconstruction. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 1999 Jul;11(3):251-63.
44. Mirzabeigi MN, Moore JH Jr, Tuma GA. The use of Permacol((R)) for chest wall reconstruction in a case of desmoid tumour resection. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2010 Apr 27.
45. Nagayasu T, Yamasaki N, Tagawa T, Tsuchiya T, Miyazaki T, Nanashima A, Obatake M, Yano H. Long-term results of chest wall reconstruction with DualMesh. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2010 Aug 19.
46. Lardinois D, Müller M, Furrer M, Banic A, Gugger M, Krueger T, Ris HB. Functional Assessment of Chest Wall Integrity After Methylmethacrylate Reconstruction. *Ann Thorac Surg* 2000;69:919 –23
47. Klein JD, Turner CG, Ahmed A, Steigman SA, Zurakowski D, Fauza DO. Chest wall repair with engineered fetal bone grafts: an efficacy analysis in an autologous leporine model. *J Pediatr Surg.* 2010 Jun;45(6):1354-60.
48. Steigman SA, Ahmed A, Shanti RM, Tuan RS, Valim C, Fauza DO. Sternal repair with bone grafts engineered from amniotic mesenchymal stem cells. *J Pediatr Surg.* 2009 Jun;44(6):1120-6; discussion 1126.
49. Gimble JM, Nuttall ME (2011) Adipose-derived stromal/stem cells (ASC) in regenerative medicine: pharmaceutical applications. *Curr Pharm Des* 17: 332-9.
50. Kanchwala SK, Glatt BS, Conant EF, Bucky LP. 2009. Autologous fat grafting to the reconstructed breast: the management of acquired contour deformities. *Plast Reconstr Surg* 124:409-418.
51. Macedo-Neto AV et al. Respiratory Mechanics After Prosthetic Reconstruction of the Chest Wall in Normal Rats. *Chest* 1998;113:1667-72
52. Gronchi A, Miceli R, Colombo C, Collini P, Stacchiotti S, Olmi P, Mariani L, Bertulli R, Fiore M, Casali PG. Primary extremity soft tissue sarcomas: outcome improvement over time at a single institution. *Ann Oncol.* 2011 Jul;22(7):1675-81. doi: 10.1093/annonc/mdq643. Epub 2011 Jan 17.
53. Fiore M, Colombo C, Locati P, Berselli M, Radaelli S, Morosi C, Casali PG, Gronchi A. Surgical technique, morbidity, and outcome of primary retroperitoneal sarcoma involving inferior vena cava. *Ann Surg Oncol.* 2012 Feb;19(2):511-8. doi: 10.1245/s10434-011-1954-2. Epub 2011 Jul 27.
54. Andriani F, Facchinetti F, Furia S, Roz L, Bursomanno S, Bertolini G, Carniti C, Sozzi G, Pastorino U. Adipose tissue displays trophic properties on normal lung cellular components without promoting cancer cells growth. *J Cell Physiol.* 2013 Jun;228(6):1166-73. doi: 10.1002/jcp.24270.
55. Pastorino U, Duranti L, Scanagatta P, Leo F, Piccioni F, Collini P, Gronchi A. Thoracopleuropneumectomy with Riblike Reconstruction for Recurrent Thoracic Sarcomas. *Ann Surg Oncol.* 2014 Jan 24.

Figura 1 Ampia toracectomia con ricostruzione

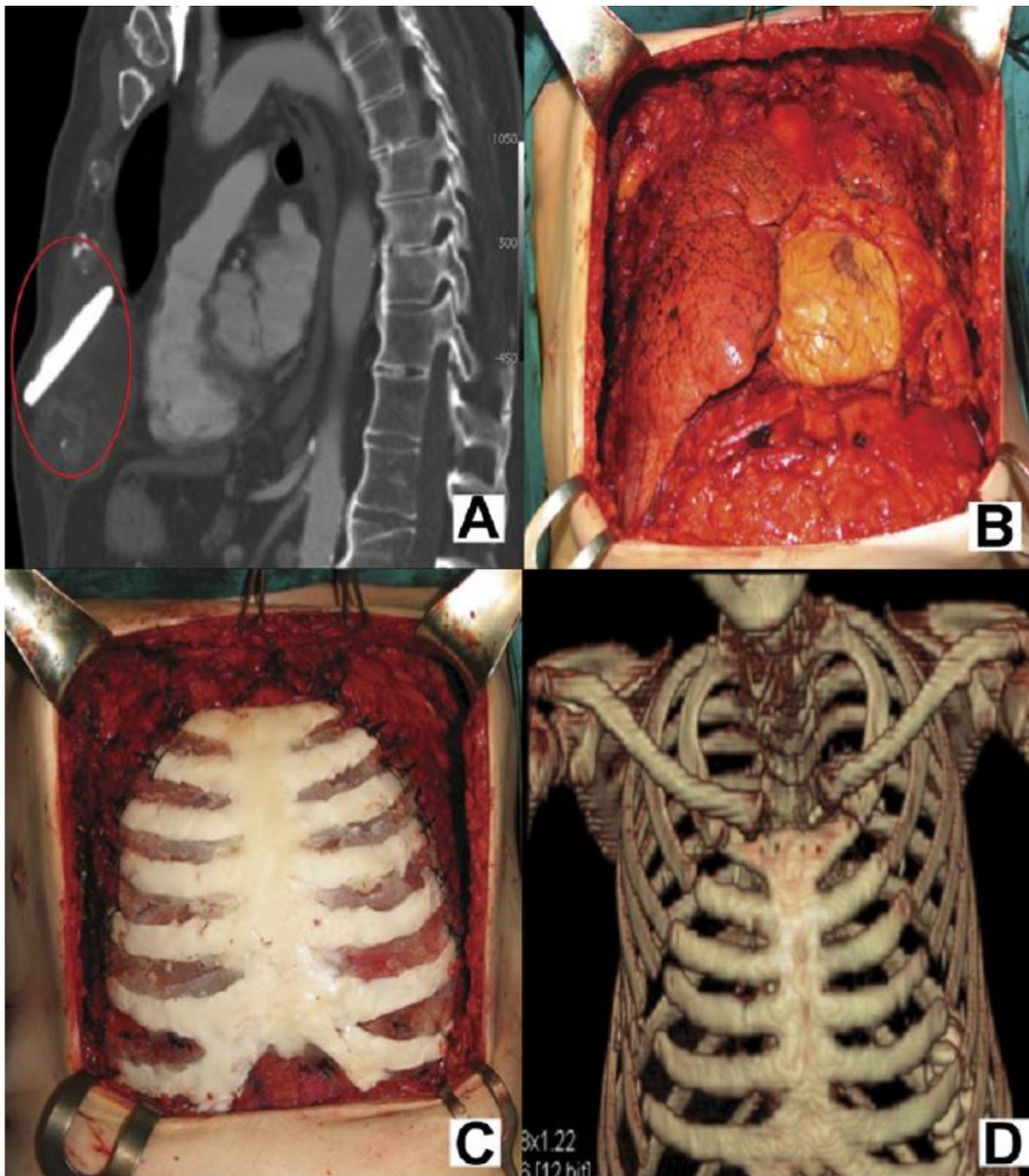


Figura 2. Toraco-pleuro-pneumonectomia/emitoracectomia

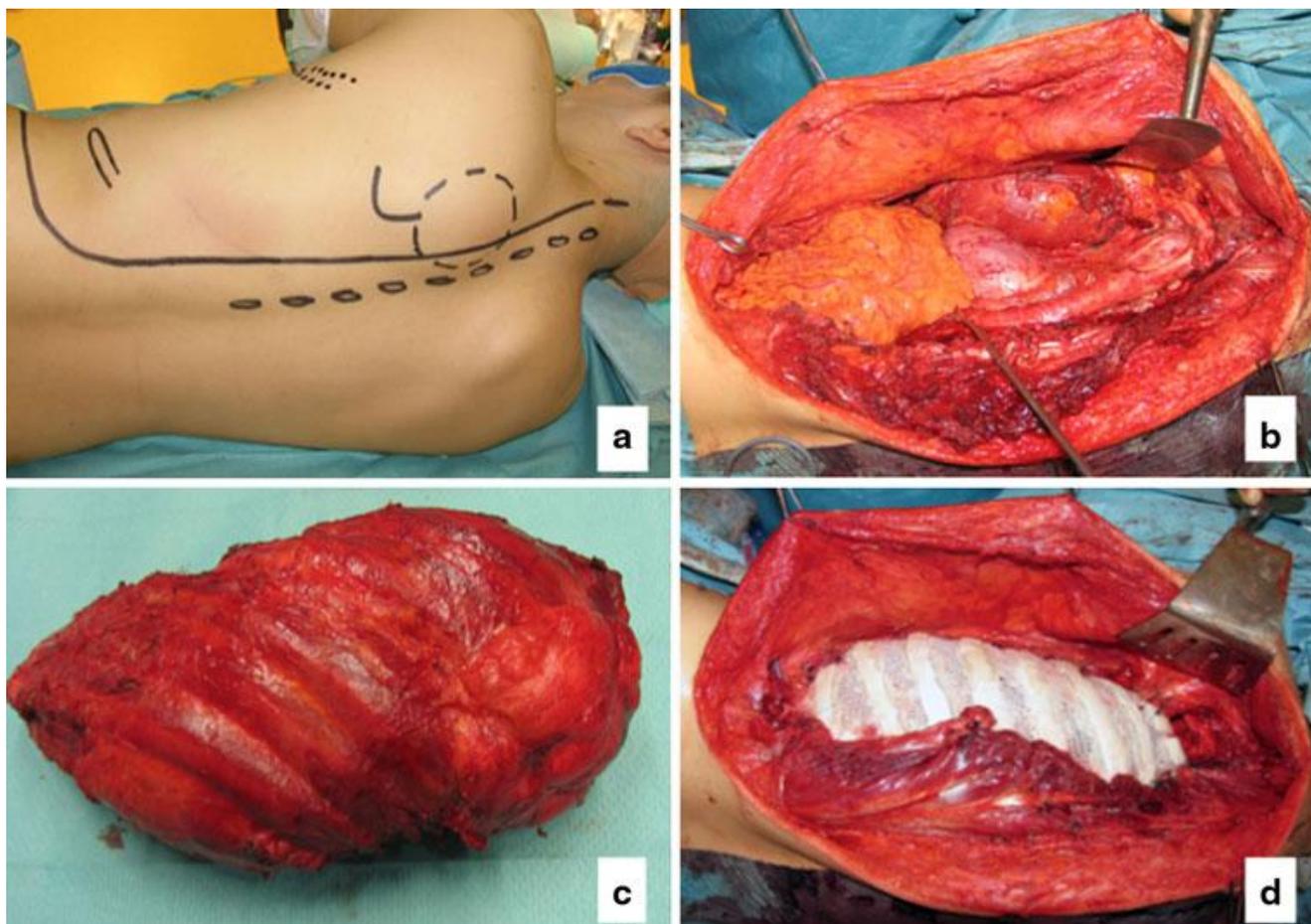


Figura 3. Ricostruzione con protesi rigida e lembo mio-cutaneo

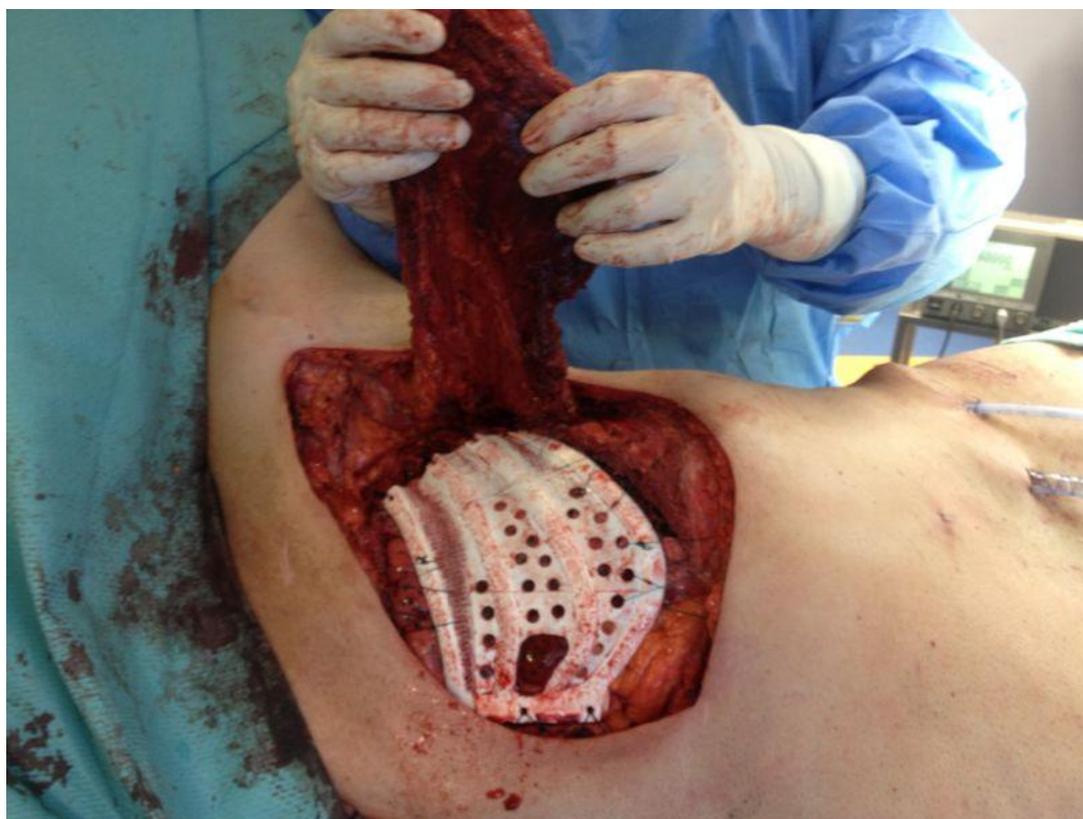
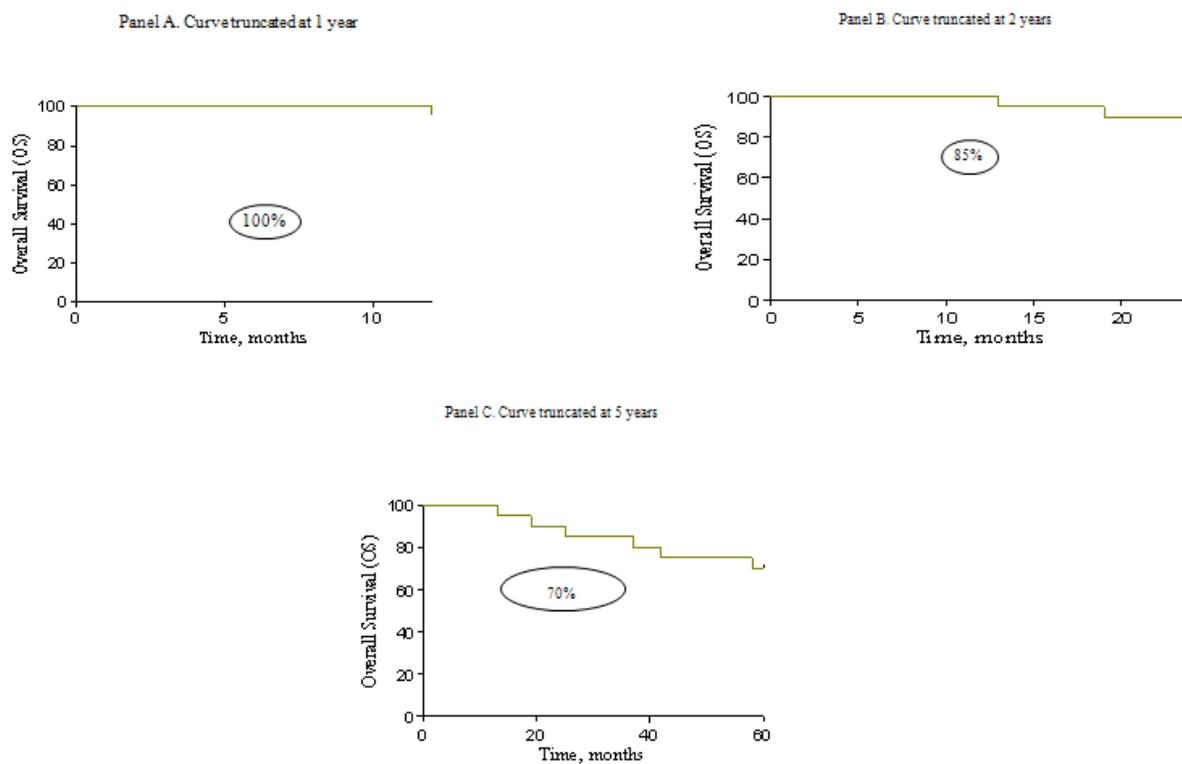


Figura 4. Curve di sopravvivenza Kaplan-Meier del gruppo controllo troncate a 1 , 2 e 5 anni



Ringraziamenti

Vorrei sentitamente ringraziare la Fondazione ONLUS Adele e Bruno (Tradate, Va) senza i quali non sarebbe stato possibile il progetto di Dottorato.

Grande contributo ha avuto la Dssa Elena Bertocchi, Segretaria Scientifica del Direttore Dr Ugo Pastorino, per tutto il suo indispensabile supporto per la realizzazione del progetto di dottorato, dall'inizio alla fine.

Un merito va inoltre a Negri Tiziana e Pirovano Federica, rispettivamente la Segretaria e la Caposala del reparto di Chirurgia Toracica dell'Istituto Nazionale Tumori.

Ruolo fondamentale ha avuto Errigo Priscilla, la mia compagna di vita, che mi ha assistito in tutto il mio percorso professionale, clinico e scientifico.

Sicuramente il ringraziamento più sentito va al mio Primario, il Direttore della Struttura Complessa di Chirurgia Toracica dell'Istituto Nazionale Tumori, il Dr Ugo Pastorino, per avere concepito il progetto di un dottorato in area chirurgica, per aver reso possibile portarlo avanti con il suo fondamentale supporto scientifico e soprattutto chirurgico, con un entusiasmo fervente e una continuità incessante.

...Ancora grazie...