



2021

Focus on Senonetwork

APPROCCIO DIAGNOSTICO NELLE DONNE CON PROTESI MAMMARIE

DOCUMENTO PUBBLICATO NEL 2021

AUTORI

Coordinatori

S. Montemezzi, Radiologia
V. Girardi, Radiologia
M. Klinger, Chirurgia Plastica
A. Lisa, Chirurgia Plastica

Gruppo di lavoro

Radiologia: C. Iacconi
Screening mammografico: G. Saguatti
Tecnici di Radiologia: S. Pacifici
Radioterapia: A. Ciabattoni
Chirurgia: L. Ciuffreda

INDICE

1. Introduzione
2. Approccio mammografico alla donna con protesi mammarie
 - 2.1 Screening in presenza di protesi mammarie
 - 2.2 Posizionamento della mammella con protesi e requisiti tecnici
 - 2.3 Problematiche dosimetriche
3. Diagnosi delle complicanze
 - 3.1 Quadro clinico
 - 3.2 Imaging con Mammografia
 - 3.3 Imaging con Ecografia
 - 3.4 Imaging con Risonanza Magnetica
4. Linfonodi contenenti silicone
5. Strategia di valutazione delle protesi mammarie
 - 5.1 Mammella con protesi additiva
 - 5.2 Mammella con protesi dopo mastectomia
6. Gestione della protesi in presenza di diagnosi di carcinoma mammario
7. Effetti da irradiazione protesica
8. HOT TOPIC
 - 8.1 quando è necessario sostituire la protesi
 - 8.2 correlazione con linfoma

1. Introduzione

Considerando che il numero di interventi per mastoplastica additiva è in continuo aumento (dati sondaggio ISAPS) e la stampa dell'ultimo periodo ha dato all'argomento grande risalto, questo documento riassume le informazioni che dovrebbero essere fornite alle donne e ai medici sulle protesi mammarie posizionate per interventi di mastoplastica. Oltre alla protesi additiva estetica per correzione di micromastia congenita o acquisita o per ragioni estetiche, sarà considerata anche la chirurgia ricostruttiva oncoplastica con protesi additiva dopo chirurgia conservativa o sostitutiva dopo mastectomia.

In chirurgia estetica le protesi mammarie possono essere posizionate dietro al tessuto ghiandolare (posizionamento retroghiandolare), sotto il muscolo pettorale maggiore (posizionamento retropettorale) o in un piano ibrido retropettorale e retroghiandolare (posizionamento dual-plane) utilizzando un'incisione periareolare, nel solco sottomammario o ascellare. L'organismo sviluppa intorno all'impianto tessuto fibroso come normale risposta fisiologica a un corpo estraneo; questo processo è chiamato "incapsulamento". Le possibili complicanze postoperatorie precoci comprendono ematoma, sieroma e infezione; le complicanze tardive sono la contrattura capsulare, la formazione di granuloma di silicone e la rottura dell'impianto (1).

Una vasta gamma di protesi mammarie sono disponibili sul mercato e sono classificate in base alla presenza di uno o due lumi, al tipo di contenuto e alle caratteristiche della superficie. In particolare, gli impianti protesici sono classificati in generazioni a seconda dei progressivi sviluppi dell'involucro esterno e del gel. La protesi di I generazione introdotta negli anni 60' con involucro esterno spesso e silicone altamente viscoso, conferiva una consistenza elevata con lunga durata nel tempo, determinando un basso rate di rottura ma un rischio di contrattura capsulare molto elevato. La II generazione con involucro molto meno spesso e silicone meno viscoso risultava molto più naturale, con riduzione della contrattura ma un aumentato rischio di rottura protesica e di trasudazione di silicone. Le protesi di III generazione furono sviluppate con un involucro multiple-layer e molecole di silicone più spesse per ridurre sia il rischio di rottura che di fuoriuscita del silicone. Sono state poi sviluppate una IV e V generazione di impianti che presentano un involucro più resistente ed un gel più coesivo, liscio o ruvido, che sono le protesi attualmente in uso.

2. Approccio mammografico alla donna con protesi mammarie

2.1 Screening in presenza di protesi mammarie

Lo Screening mammografico ha come obiettivo la diagnosi precoce del cancro mammario e non fornisce informazioni precise sull'integrità dell'impianto. Quindi, è importante che le donne che presentano sintomi sospetti per rottura protesica si rivolgano al loro medico curante o chirurgo di fiducia per questa specifica necessità.

Grazie alla sua elevata sensibilità (87%-62% a seconda delle caratteristiche del tessuto mammario), la mammografia rappresenta il gold standard per la diagnosi precoce del carcinoma mammario.

Nelle donne sottoposte a mastoplastica additiva bilaterale, tali percentuali possono ridursi sensibilmente per l'elevata radiopacità delle protesi che possono occultare parte del tessuto mammario e comunque impedire una compressione uniforme del parenchima riducendo la qualità delle immagini mammografiche. (2).

Secondo le Linee Guida Europee (3), le donne dovrebbero essere informate circa la riduzione dell'efficacia della mammografia a causa della presenza delle protesi, della necessità di radiogrammi supplementari per consentire la visualizzazione della maggior quantità di tessuto possibile e del rischio di danneggiamento delle protesi (4), seppur minimo ed eventualmente dovuto ad una preesistente compromissione della loro integrità piuttosto che alla minima compressione esercitata durante l'esecuzione dell'esame, adeguata alla tipologia di impianto. Le donne devono essere avvisate che non vi sono prove del fatto che la adeguata compressione abbia mai rotto un impianto e che ciò sia improbabile, ma che si dovrà prestare attenzione durante l'esame.

Nel caso di mastectomia sottocutanea unilaterale e ricostruzione con impianto protesico, non è necessario eseguire la mammografia di quel lato poiché si suppone che il tessuto mammario sia stato rimosso (5). Recidive si possono verificare sulla cute o nel sottocute e vengono di solito identificate con l'esame clinico. La mammografia standard aggiuntiva può essere proposta qualora si osservi un elevato deposito di tessuti molli in sede sottocutanea e periprotetica, o per costituzione o per rimodellamento con grasso autologo.

In Letteratura, i pareri sulla necessità dello studio mammografico del lato mastectomizzato sono discordanti (6,7,8); in uno studio la mammografia è stata eseguita dopo mastectomia nel follow up delle pazienti che alla diagnosi presentavano microcalcificazioni (9). Tabar suggerisce una proiezione del cavo ascellare con ingrandimento diretto, mentre altri Autori raccomandano una proiezione antero-posteriore del cavo ascellare comprendente il prolungamento ascellare (AP-mastectomy site, 10,11,12).

Invece, la mammella controlaterale alla mastectomia viene sottoposta a screening come di consueto nelle due proiezioni cranio-caudale e medio laterale-obliqua, in quanto la sorveglianza mammografica della mammella superstite riduce la mortalità, indipendentemente dall'età delle pazienti operate (13-17).

Va osservato che manca una solida evidenza circa i tempi ottimali di sorveglianza nelle donne operate anche se di norma la mammografia è suggerita con cadenza annuale in tutte le fasce di età (17,18-20).

2.2 Posizionamento della mammella con protesi e requisiti tecnici

La mammografia in donne portatrici di protesi mammarie dovrebbe essere eseguita esclusivamente da tecnici di radiologia con adeguata formazione e provata esperienza (4, 21,22). Il raggiungimento di un buon risultato nella qualità mammografica dipende dal tipo di intervento chirurgico, dalla generazione protesica e dalla sede di impianto.

Dopo chirurgia plastica additiva, tutto il parenchima ghiandolare viene spinto anteriormente e superficialmente alla protesi. L'imaging della mammella con protesi prevede l'esecuzione delle due proiezioni standard, mediolaterale obliqua e craniocaudale, includenti le protesi per esplorare il

tessuto prossimo alla parete toracica e l'impianto protesico (23). La forza di compressione dovrebbe essere limitata ai valori minimi necessari per stabilizzare la mammella in esame, evitando così artefatti da movimento e l'insorgenza di dolore, considerando che, in presenza di protesi, la compressione risultante dal rapporto tra forza di compressione esercitata e superficie di distribuzione [$\text{kPa} = \text{N}/\text{cm}^2$] è maggiore a causa della resistenza dell'impianto alla comprimibilità. Sarebbero consigliate altre due proiezioni aggiuntive con tecnica di Eklund, consistente nella trazione del tessuto mammario superiore ed anteriore alla protesi e, contemporaneamente, nel dislocamento dell'impianto posteriormente e lungo la parete toracica durante il completamento della manovra di compressione (24). Questo posizionamento riduce l'effetto di sovrapposizione della protesi, migliorando la qualità dell'immagine a causa del minor spessore di tessuto mammario in compressione e miglioramento della qualità del fascio). La mammografia eseguita con manovra di Eklund è volta a spostare la protesi in modo che la stessa non venga compresa nel campo di esposizione e pertanto può essere acquisita applicando la normale compressione.

Purtroppo, la dislocazione posteriore della protesi non è possibile in tutte le donne portatrici di impianto. Infatti, nelle donne sottoposte a mastectomia con ricostruzione e in quelle con protesi fisse, non comprimibili per contrattura capsulare o nelle donne per le quali la stessa risulti dolorosa, non è possibile ottenere queste immagini addizionali. Infine, va considerato che anche in circostanze ideali, come un seno "morbido" e un tecnico di radiologia esperto, alcuni tessuti mammari possono rimanere occultati dalla protesi (25). E' comunque buona norma che il centro senologico documenti l'adeguato training del personale TSRM tramite monitoraggio e auditing periodico degli esami con protesi, individuando chi può avere necessità di training continuo a garanzia della correttezza della tecnica di esecuzione delle mammografie (26-33).

Prima di procedere all'esame, il tecnico di radiologia dovrebbe includere nell'anamnesi della donna informazioni riguardanti la tipologia di impianto (34). Alcuni centri senologici propongono di acquisire un consenso informato prima di eseguire l'esame mammografico in presenza di protesi che renda consapevoli le donne dei rischi in termini di ridotta efficacia della mammografia e dei possibili rischi di dislocazione o deterioramento i protesi che già presentano rottura o alterazioni silenti, preesistenti ma ancora asintomatiche. Lo stesso può spiegare che l'esame mammografico di screening non è la modalità idonea a valutare l'integrità delle protesi stesse.

Prima e dopo l'esecuzione dell'esame mammografico, il tecnico di radiologia dovrebbe ispezionare visivamente il seno della donna ed annotare eventuali anomalie o differenze nelle dimensioni e nella forma, nel profilo, nella posizione del capezzolo (trattandosi di un controllo osservazionale, non palpatorio, non è necessaria alcuna formazione specifica) e, in caso di presenza di alterazioni potenzialmente riconducibili a danno protesico, consultarsi con il medico radiologo (4). Secondo le disposizioni del NHS Breast Screening Programme (34), qualora una donna identifichi cambiamenti sintomatici e dichiari di essere nella situazione di sospetto danneggiamento dell'impianto, il tecnico di radiologia deve soprassedere all'esecuzione dell'esame in attesa della valutazione da parte del Chirurgo di fiducia (3). Nel contesto italiano, generalmente la donna viene convocata a valutazione con il Radiologo per la eventuale conferma della possibilità di procedere in sicurezza alla esecuzione della mammografia. Tuttavia, la mammografia può essere eseguita previa dichiarazione di rottura nota della protesi e consenso della donna all'esecuzione dell'esame. La manovra di Eklund può

risultare più difficile in queste circostanze e potrebbe non essere realizzabile sul seno con l'impianto danneggiato, quindi, su quella singola mammella dovrebbero essere eseguite le proiezioni con tecnica di compressione tradizionale.

Al momento, non ci sono studi che dimostrino l'efficacia specifica della Tomosintesi nella valutazione dell'impianto oltre ai suoi vantaggi nella valutazione del tessuto mammario. Quindi dovrebbe essere espletata sia con le proiezioni standard con protesi inclusa e, quando possibile, con quelle con spostamento posteriore dall'impianto (35).

2.3 Problematiche dosimetriche

In mammografia la dose ghiandolare media deve essere sempre ragionevolmente contenuta, nel rispetto del principio ALARA (As Slow As Reasonably Achievable), soprattutto negli esami di screening su popolazione asintomatica.

Tuttavia, nelle donne con mastoplastica additiva la dose risulta superiore a causa del maggiore spessore della mammella in compressione nelle proiezioni con protesi inclusa, indipendentemente dal posizionamento retroghiandolare o retromuscolare della protesi e del maggior numero di proiezioni, quando eseguite. Tutti i protocolli descritti rappresentano un buon compromesso per il contenimento della dose ghiandolare media.

Nelle proiezioni con tecnica di posizionamento e compressione tradizionale dovrebbe essere disincentivato l'utilizzo dell'esposimetro automatico poiché, a causa dello spessore e dell'elevato assorbimento del materiale protesico, porterebbe ad una eccessiva dose in ingresso. Inoltre, poiché con la tecnica di posizionamento e compressione tradizionale la riduzione dello spessore della mammella è limitato dalla presenza della protesi, la corretta ed appropriata selezione manuale dei parametri di esposizione favorisce la riduzione della dose ghiandolare media, che risulta essere inversamente proporzionale allo spessore dei tessuti in compressione (36-38).

Alcune apparecchiature digitali di ultima generazione sono equipaggiate con esposimetri automatici "intelligenti" in grado di riconoscere l'area occupata dalla protesi ed assicurare l'esposizione più adeguata alla rappresentazione radiografica del tessuto mammario insieme ad un ottimale rapporto segnale-rumore. Tuttavia, anche con tali sistemi, l'elevata densità della protesi può produrre un artefatto rappresentato da una banda scura più o meno sottile a margine della protesi, occultante i tessuti, la cui rimozione richiede una puntuale elaborazione dell'immagine (39,40).

L'acquisizione di una sola proiezione con ghiandola e protesi (mediolaterale obliqua, MLO) associata alle due proiezioni con manovra di Eklund (craniocaudale, CC + mediolaterale, ML) può rappresentare un buon compromesso per ridurre la dose ghiandolare media.

Le anomalie individuate in una sola proiezione mammografica sono in genere riscontrate nella porzione posteriore della mammella o ai bordi della protesi, es. nel prolungamento ascellare o in prossimità

del solco inframammario. La copertura di queste regioni è in genere migliore nelle proiezioni MLO rispetto a quelle CC con protesi inclusa. Nel caso di riscontro di microcalcificazioni l'esame dovrebbe essere integrato con proiezioni aggiuntive con ingrandimento diretto e, in caso di riscontro di reperti dubbi nelle immagini acquisite, con tomosintesi (41).

3. Diagnosi delle complicanze

3.1 Quadro clinico

Le protesi in silicone rappresentano uno strumento essenziale a disposizione del Chirurgo Plastico sia in campo di Chirurgia Estetica che Ricostruttiva. I potenziali rischi legati all'intervento di protesi sono quelli correlati all'atto chirurgico (infezioni, infiammazioni, ematomi, necrosi cutanea, ritardata guarigione della ferita) e quelli legati al fatto che la protesi è percepita come un corpo estraneo e quindi viene isolata da esso tramite una capsula, una pellicola che delimita e racchiude la protesi. Questa capsula può restringersi intorno alla protesi e contrarsi. La contrazione deforma la sagoma della protesi e quindi la forma del seno; inoltre può indurirsi e causare dolore. Questa complicanza è chiamata contrattura capsulare e la sua frequenza è correlata alle caratteristiche della superficie delle protesi: le superfici testurizzate e rivestite in poliuretano hanno meno rischi di contrattura capsulare.

Le complicanze conseguenti all'apposizione di protesi sono la visibilità e la palpabilità della protesi mammaria che avviene nella quasi totalità degli interventi ricostruttivi in quanto i tessuti che ricoprono la protesi sono molto scarsi, evenienza più remota nelle protesi estetiche perché accolte da un'adeguata tasca protesica. Sieromi tardivi "caldi", ovvero associati a eritema e febbre, sottendono una infezione e devono essere inquadranti in modo preciso e differenziale rispetto ai sieromi cosiddetti "freddi".

Le complicanze più importanti sono quelle meccaniche, comprendenti la contrattura, l'usura (definito anche gel bleed) ovvero la semplice presenza di trasudazione di silicone all'esterno della protesi attraverso una superficie intatta e, infine, la rottura, cioè la diffusione di quantità di silicone macroscopicamente evidenti.

La contrattura capsulare si verifica quando la mammella diventa rigida, con profili protesici ben evidenti all'esame ispettivo, con dolore a riposo e al movimento, nei gradi 3 e 4 solitamente associato a dislocazione della protesi. La diagnosi di contrattura è clinica, suggerita dalla sintomatologia della paziente. Talvolta, la presenza di elevata contrattura può rendere difficile la palpazione della protesi e la valutazione clinica della sua integrità.

Nel caso di rottura, gli scenari riscontrabili all'atto di rimozione sono variabili. Infatti, all'esame ispettivo dopo rimozione dell'elemento protesico, alcune protesi sembrano integre ma quando sottoposte a compressione generano fuoriuscita di gel di silicone; al contrario, altre protesi appaiono completamente disintegrate con perdita del contenuto. La fuoriuscita di silicone nei tessuti molli può dare accumuli di silicone che si integrano nei tessuti molli o nel pettorale e di difficile rimozione anche durante l'intervento di sostituzione protesica.

La rottura dell'impianto può verificarsi a causa del normale invecchiamento dell'impianto o da trauma per eccessiva pressione sul torace. In uno studio del 2013, i ricercatori hanno esaminato i dati dai produttori di impianti Mentor e Allergan e hanno scoperto che dal 51 al 64% delle rotture di impianti in silicone sono state causate da danni causati da strumenti chirurgici durante l'intervento di impianto iniziale (42).

L'incidenza della rottura protesica varia secondo il tipo di protesi, la generazione (I, II, III, IV, V) ed il tipo di valutazione (43-48). Secondo gli studi commissionati FDA, gli impianti Mentor Memory Gel hanno dimostrato incidenza cumulativa di rottura a 6 anni compreso tra del 1,1% per le estetiche primarie e 11,6% per le additive estetiche secondarie; gli impianti Allergan Natrelle di forma tonda e anatomica hanno tasso di rottura a 10 anni comprese tra 5,4% per le additive secondarie e del 35,4% nei casi di ricostruzione oncologica con un tasso complessivo del 13%. Secondo gli studi su popolazione internazionale, uno studio danese ha dimostrato come l'incidenza sia di 5,3 rotture per 100 impianti per anno. Il tasso di rottura incrementa al 30% a 5 anni, 50% a 10 anni e 70% a 17 anni. La maggior parte delle rotture risulta silente dal punto di vista clinico. Il sospetto di rottura protesica deriva dalla sintomatologia riferita dalla paziente che include mutazione nella forma, volume e consistenza della mammella, arrossamento, contrattura capsulare, noduli palpabili o dolore mammario. Tuttavia, la diagnosi di rottura protesica necessita di un supporto di imaging in quanto il solo esame clinico è inefficace per la bassa specificità e sensibilità (49 - 51).

3.2 Imaging con Mammografia

L'esame mammografico fornisce informazioni sul tipo di posizionamento della protesi (retroghiandolare o retromuscolare), eventuali anomalie di posizione delle stesse, sul materiale utilizzato (silicone o soluzione salina che conferisce minor radiopacità e talvolta rende visibile la valvola). Può inoltre riscontrare complicazioni come raccolte periprotetiche che dislocano o deformano la protesi dovute a infezioni, ematomi o a trasformazione su base neoplastica (ALCL). Nel caso delle protesi con soluzione salina, la rottura protesica associata a riscontro soggettivo di riduzione dimensionale della mammella si traduce mammograficamente nel collasso dell'impianto. I segni mammografici di anomalie delle protesi di silicone sono invece in genere aspecifici:

- ispessimento a banda della capsula periprotetica o calcificazioni della stessa
- asimmetria per forma o dimensioni delle protesi
- erniazioni focali della protesi
- disomogeneità del contenuto protesico

L'aspetto sferico della protesi con il diametro trasverso che misura meno di 2 volte il diametro anteroposteriore è un segno mammografico che può correlare con la diagnosi clinica di contrattura capsulare.

Il riscontro di iperdensità periprotetica e soprattutto il riscontro di silicone fuori dalla protesi va attentamente valutato in correlazione con i dati anamnestici di eventuali pregressi interventi di rimozione delle protesi ponendo in diagnosi differenziale la rottura extracapsulare e il residuo di silicone non rimosso con l'intervento chirurgico di sostituzione delle precedenti protesi.

La mammografia può visualizzare la rottura extra-capsulare, ma i segni mammografici sono aspecifici. In letteratura, infatti, si riportano valori di sensibilità e specificità non molto elevati, rispettivamente del 68% e 81% (52).

La presenza di disomogenea riduzione della radiopacità può correlare in maniera aspecifica con la rottura della protesi ma senza poter discriminare se si tratti di rottura intra o extracapsulare. La

diagnosi di rottura intracapsulare della protesi non può essere formulata sulla base della mammografia (52-54).

Dopo mastectomia, normalmente le protesi che sono circondate da un sottile strato di tessuto cicatriziale sono ricoperte dal grasso sottocutaneo e dalla cute. Solo questo tessuto può essere valutato mentre il rimanente viene oscurato dalla radiopacità dell'impianto. L'uso della mammografia è da valutare caso per caso, in base alla quantità di residuo di tessuto retroareolare ed al rischio individuale della paziente (es. mutazione BRCA1,2).

A causa di questa parziale visualizzazione mammografica del tessuto circostante la protesi, qualsiasi reperto palpatorio dovrebbe essere valutato mediante proiezioni tangenziali aggiuntive o radiogrammi mirati.

La sensibilità per la diagnosi di rottura della mammografia è molto bassa e pari al 11- 69%; infatti la mammografia non ha indicazione per la valutazione della integrità protesica ma rimane l'esame cardine per lo screening del tumore mammario e va consigliata anche nelle donne portatrici di protesi. Può dimostrare una rottura extracapsulare ma se il dubbio è quello di una rottura intracapsulare è necessario affidarsi alle altre due metodiche, ecografia come primo livello e risonanza della mammella come approfondimento (55).

3.3 Imaging con Ecografia

L'ecografia dovrebbe essere il primo approccio diagnostico nel sospetto di rottura della protesi. Può valutare la morfologia, il contorno e contenuto della protesi, i tessuti periprotetici, la presenza di raccolte liquide periprotetiche e il cavo ascellare. Presenta il limite di non poter valutare la parete toracica posteriormente all'impianto protesico e di essere operatore dipendente.

L'ecografia è un valido ausilio nella valutazione delle complicanze delle protesi che possono essere precoci (infezioni, ematomi, sieromi) o tardive (contrattura capsulare, rottura), e anche nel trattamento delle stesse complicanze come guida per il drenaggio.

In condizioni di normalità la protesi integra presenta in genere un contenuto omogeneo ed un profilo regolare consistente di una singola linea ecogena o linee ecogene parallele. La capsula fibrosa può essere visualizzata come due linee ecogene parallele superficialmente al contorno della protesi. Limitazioni alla valutazione della stessa si hanno nel caso di calcificazioni delle pareti che si verificano in genere con il passare degli anni e quindi da correlare all'età dell'intervento.

La sensibilità per rottura protesica dell'ecografia è variabile dal 30% al 75%, con valore predittivo negativo dal 50% al 90%. L'ecografia presenta in letteratura una sensibilità pari al 77%, valore intermedio tra mammografia e RM, ma la più bassa specificità tra le tecniche diagnostiche, ovvero del 69% (52). E' limitata dalla semeiotica spesso complessa (56-60) e quindi dipendente dalla esperienza del radiologo. Infatti se da una parte risulta fisiologico il riscontro delle "pieghe radiali" ovvero normali introflessioni/piegature dell'impianto che si adatta alla tasca anatomica in cui è stato posizionato, dall'altra questo reperto non va confuso con il "step ladder sign" o "segno della scala a pioli" ovvero il riscontro di una serie di linee orizzontali o curvilinee parallele che attraversano l'interno della protesi che può invece essere associata alla presenza di una rottura intracapsulare. Il rilievo di una serie di sottili linee doppie ecogene che si muovono parallelamente alla superficie della

sonda, rappresentando il guscio dell'impianto collassato che galleggia all'interno del gel di silicone ricordano il corrispettivo "linguine sign" della RM.

La mancata visualizzazione delle tre linee ecogene del profilo con associata iperecogenità è un altro segno ecografico sospetto di rottura intracapsulare che richiede ulteriori accertamenti con RM. Con più cautela nel sospetto di una rottura intracapsulare è da considerarsi il riscontro ecografico di disomogeneità del contenuto protesico con tenui echi nella porzione centrale della protesi e il riscontro di linee parallele alla superficie della protesi in quanto di significato aspecifico e talvolta associati a protesi integre.

Nella rottura extracapsulare, quando il silicone fuoriesce dalla protesi e si mescola con il tessuto mammario normale tra la capsula fibrosa ipoecogena e il guscio di elastomero, appare ecograficamente di aspetto iperecogeneo con attenuazione posteriore del fascio ecografico "a tempesta di neve" o "snowstorm". Il riscontro di questo reperto ecografico presenta alta predittività di rottura extracapsulare.

Quando tale reperto si rileva al di fuori della capsula fibrosa si può parlare di granuloma di silicone. Tale reperto è frequentemente visibile anche all'interno dei linfonodi ascellari.

Gel bleed è la normale trasudazione di microscopiche quantità di fluido siliconico attraverso una membrana protesica integra nei tessuti e linfatici circostanti. In genere è difficile da visualizzare intorno alla protesi sia con eco che con RM, a meno che non sia esteso (61). Quando presente in maniera significativa si riscontra a livello dei linfonodi ascellari.

Nelle donne sottoposte a mastectomia, l'ecografia è utile per la valutazione del tessuto circostante la protesi; è limitata dal sovertimento e dalla fibrosi causati dalla formazione della cicatrice. È usata per la valutazione di reperti palpatori quindi può essere di supporto nel sospetto di malignità. L'ecografia è utile nella diagnosi di reperti palpatori che possono mimare lesioni focali ma che in realtà sono sostenute da pieghe della protesi, ad andamento superficiale. Nei casi di reperto sospetto, il ricorso al prelievo percutaneo con ago avviene con le stesse modalità e indicazioni di prelievo della popolazione generale, guidato dalla metodica imaging che ne permette la più affidabile visualizzazione e sicura esecuzione. Risulta utile l'acquisizione di un consenso informato della paziente riguardo il rischio di rottura durante la procedura interventistica.

3.4 Imaging con Risonanza Magnetica

La Risonanza Mammaria è la tecnica più accurata per la valutazione della integrità in caso di sospetto clinico di rottura e/o quadro ecografico sospetto o dubbio per rottura protesica, ma non è giustificata come esame di routine per studio di protesi in donne asintomatiche a qualsiasi età e con qualsiasi tipologia di impianto (35). È indicata nel dubbio di rottura di protesi definitive a contenuto in silicone, ma non è indicata per lo studio delle protesi a contenuto esclusivamente salino né per valutazione degli espansori mammari. Gli espansori, tuttavia, non costituiscono una controindicazione assoluta alla esecuzione di esami di Risonanza Magnetica. Esistono diverse tipologie di espansori mammari impiegati in chirurgia estetica-ricostruttiva, quelli contenenti magneti permanenti e quelli senza magneti permanenti. La tipologia di espansori che contengono magneti permanenti (per esempio,

per localizzazione del sito di iniezione della soluzione salina) può subire attrazione magnetica e costituisce una controindicazione alla esecuzione della RM.

La sensibilità per la diagnosi di rottura della protesi varia dal 72% al 96% e la specificità dall'85%-100%. Come riportato dal panel di esperti della ACR (35), la elevata sensibilità della RM vale per le pazienti sintomatiche, ma si riduce parecchio se si considerano casistiche di donne asintomatiche fino a valori del 64%-89%. In uno studio riportato da Chung et al (62) condotto su donne asintomatiche con una bassa prevalenza di rottura (8%), il valore predittivo di un test positivo era basso sia per l'ecografia (19%) che per la risonanza magnetica (20%). D'altra parte, nelle donne sintomatiche, con una prevalenza di rottura del 33%, il valore predittivo di un test positivo era più alto sia per l'ecografia (68%) che per la risonanza magnetica (81%). Ciò significa che queste modalità sono migliori per rilevare rotture dell'impianto in una popolazione di studio con un'alta incidenza e non funzionano bene come modalità di screening puro. Pertanto, nella popolazione generale di donne che hanno protesi mammarie al silicone e in cui la prevalenza di rottura dell'impianto è significativamente inferiore, il valore predittivo positivo della risonanza magnetica è troppo basso per renderlo adatto come metodo di screening.

Lo studio di protesi richiede campo magnetico con intensità di almeno 1,5 Tesla, bobina di superficie dedicata, alta risoluzione spaziale per l'identificazione dei fini segni di rottura e l'uso di sequenze che differenziano le differenti componenti (silicone, acqua e grasso).

Il silicone ha frequenza di risonanza più bassa di circa 100 Hz rispetto a quella del grasso e di 320 Hz rispetto a quella dell'acqua a 1,5 T.

L'impiego di una tecnica multiplanare con l'utilizzo del piano di acquisizione sagittale in aggiunta all'usuale orientamento assiale, è vantaggioso per la possibile valutazione del silicone nel parenchima, per la valutazione di profilo protesico, regione ascellare e linfonodi (63).

Il protocollo di studio delle protesi prevede:

- una sequenza con iperintensità di segnale del grasso e del silicone (T2 TSE) con selettiva saturazione dell'acqua per valutare la presenza di segni compatibili o sospetti per una rottura intracapsulare;
- una sequenza a silicone bianco (STIR con saturazione del grasso e dell'acqua) per valutare la presenza di segni compatibili con una rottura extracapsulare;
- in caso di raccolta periprotetica, sequenza con saturazione del silicone (acqua e grasso iperintensi in sequenza T2 TSE con selettiva soppressione del silicone).

La contestuale presenza di un sospetto per lesione proliferativa mammaria giustifica l'associazione dello studio con mezzo di contrasto alle sequenze dedicate per lo studio delle protesi.

L'impianto integro presenta margini netti con omogeneità di segnale del contenuto. Normalmente intorno alla protesi si forma una capsula fibrosa. Tale capsula si evidenzia come una linea ipointensa in tutte le sequenze e spesso non è distinguibile dalla parete protesica esterna anche se tra i due foglietti permane uno spazio virtuale. La linea ipointensa che circonda l'impianto è dovuta al complesso capsula fibrosa e parete esterna della protesi. A tale livello si può verificare l'artefatto di chemical shift spesso più evidente da un lato rispetto all'altro. L'impianto integro è di solito ovale o a goccia. Qualora si osservi una morfologia più prettamente rotondeggiante, si può pensare ad una contrattura capsulare in genere evidente anche all'esame clinico. In questo caso, può essere utile valutare il rapporto fra diametro trasverso e diametro antero-posteriore dell'impianto; un rapporto

minore di 2 è sospetto per contrattura. Ispessimento della capsula fibrosa e un minimo grado di contrattura sono da ritenersi fenomeni parafisiologici e possono comportare compressione della protesi con formazione di pliche radiali che sono espressione di invaginazioni o ripiegature della parete protesica, che originano dal contorno esterno della protesi. Nelle sequenze dinamiche con somministrazione di MDC si può osservare l'impregnazione periprotetica diffusa, sfumata, tardiva come espressione di tessuto infiammatorio granulomatoso. Tale reperto è da segnalare in quanto talvolta può richiedere trattamento farmacologico.

La rottura intracapsulare, la più comune tipologia di rottura, è definita come la rottura della parete protesica con fuoriuscita del silicone che è contenuto dalla capsula fibrosa. In questo tipo di rottura la capsula periprotetica è conservata mentre una o entrambe le pareti della protesi sono interrotte. La rottura extracapsulare, meno comune, è la rottura sia dell'involucro della protesi che della capsula fibrosa con fuoriuscita del silicone nel tessuto mammario circostante. La migrazione del silicone nei tessuti può causare la formazione di siliconomi e adenopatia da silicone.

La V edizione BI-RADS (2013) schematizza quanto è necessario riportare nel referto delle protesi in RM:

- materiale della protesi (silicone, salina)
- tipo di lume (singolo /doppio)
- posizionamento della protesi (retropettorale/retroghiandolare)
- anomalie del contorno della protesi (bulging focale ovvero erniazione del profilo protesico; il bulging focale associato a irregolarità del profilo protesico è un segno di sospetta rottura extracapsulare)
- alterazioni del segnale del silicone intracapsulare, silicone extracapsulare, water droplets e raccolte periprotetiche.

Le alterazioni del segnale del silicone intracapsulare sono:

- a. le pliche radiali sono linee ipointense che si estendono dalla superficie della protesi verso l'interno. Sono presenti in protesi integre ed espressione dell'adattamento della protesi alla tasca di contenimento. Possono essere anche complesse quando appaiono multidirezionali e più lunghe delle altre (64);
- b. le gocce d'acqua sono puntiformi alterazioni del segnale del contenuto protesico espressione di commistione tra acqua e silicone. Possono rilevarsi anche in protesi integre; senza altre prove RM di rottura dell'impianto, come l'identificazione del guscio dell'impianto collassato o del silicone libero all'interno del parenchima mammario (senza storia di pregressa rottura di impianto precedente), goccioline d'acqua o piccole quantità di aria all'interno di un impianto di silicone non sono segni affidabili di impianto rottura (64);
- c. il "segno delle linguine" è il segno più specifico di rottura intracapsulare. Si presenta come multiple linee curve a bassa intensità di segnale all'interno del silicone luminoso all'interno della protesi (65). Le linee curvilinee rappresentano la membrana dell'impianto collassata fluttuante all'interno del gel di silicone;
- d. i segni di rottura intracapsulare iniziali, senza collasso della membrana dell'impianto, includono il "segno della lacrima", il "segno del buco della serratura o del cappio" e il "segno della linea sottocapsulare".

Il “segno della lacrima” rappresenta l'invaginazione focale del silicone tra il guscio interno e la capsula fibrosa, con i margini del guscio che collassa a contatto l'uno con l'altro e si esprime con silicone all'interno della plicatura del profilo protesico, in genere è visibile in più punti (66).

Il “segno del buco della serratura o del cappio” rappresenta l'invaginazione focale del silicone, con i margini del guscio che collassa non in contatto l'uno con l'altro. Questo segno differisce dal segno della lacrima in quanto i margini del guscio dell'impianto che collassa non si accollano uno all'altro (66).

Il “segno della linea sottocapsulare” rappresenta un sottile strato di silicone interposto tra l'involucro e la capsula fibrosa e si manifesta con una o più linee ipointense parallele al profilo protesico (66).

e. "segno del binario" si manifesta come due linee parallele in stretta vicinanza che formano una linea sottocapsulare a doppio contorno all'interno del gel di silicone (65).

Le alterazioni del segnale del silicone intracapsulare possono comparire isolate o in associazione tra loro. In letteratura, è nota l'esistenza di falsi positivi (52,67,68), ovvero protesi dichiarate integre dopo intervento chirurgico nonostante quadro RM di evidente rottura intracapsulare. Sono sostenuti da segni di rottura protesica che si manifestano singolarmente e correlati a presenza di pliche radiali complesse o atipiche che mimano la rottura dell'elastomero di silicone (69), a artefatti da codifica di fase e da movimento. Le alterazioni del segnale di silicone sono risultate statisticamente significative per rottura intracapsulare solo quando associate a segni di rottura certa, ma non in tutti i casi in cui è stato il solo segno evidente, avendo confermato la possibilità di ottenere dei falsi positivi (68).

La presenza di silicone extracapsulare in ambito mammario (segno altamente sospetto di rottura extracapsulare) entra in diagnosi differenziale con residuo di silicone non completamente rimosso dopo una precedente rottura protesica. Il silicone libero si presenta come foci di iso/ipointensità nelle sequenze T1 con soppressione del grasso ed iperintensità nelle sequenze T2 con soppressione del segnale dell'acqua (70). I granulomi di silicone captano il mezzo di contrasto con curve I/T analoghe a quelle delle lesioni maligne con cui possono creare problemi di diagnosi differenziale (71).

Il Silicone Gel bleed è la diffusione di quantità microscopiche di fluido siliconico attraverso impianti intatti riempiti di gel di silicone verso i tessuti circostanti e i vasi linfatici, determinandone la migrazione nei linfonodi di pazienti con protesi integre (72). Ne consegue, come reperto imaging, la presenza di segnale sovrapponibile al silicone nei linfonodi.

A differenza della rottura, la trasudazione del fluido siliconico è l'evento previsto di permeazione del fluido siliconico attraverso il guscio dell'impianto intatto, non riguarda la matrice e il gel di silicone, ed è correlata all'affinità chimica tra il guscio esterno dell'elastomero e il silicone fluido in esso contenuto. Il silicone fluido può migrare, raggiungendo anche gli arti superiori, il fegato, i linfonodi inguinali, la sinovia, la pelle e il liquido pleurico (54). Per questo motivo, la presenza di segnale di silicone nei linfonodi regionali può essere dovuta alla trasudazione del silicone fluido e non essere sempre indicativa di presenza di rottura dell'impianto. Con l'introduzione di nuovi impianti in gel coesivo, il fenomeno della trasudazione è sempre più raro.

La trasudazione di quantità microscopiche di fluido siliconico nella maggior parte dei casi non può essere rilevata dalla risonanza magnetica attorno all'involucro della protesi (61), fino a quando non molto estesa (73).

Il termine "silicone gel bleed" è un termine fuorviante che si consiglia di abbandonare in quanto non si tratta della migrazione del gel di silicone bensì del fluido siliconico, cioè della parte non reticolata del gel. Il gel di silicone, che include oltre alla parte fluida anche la matrice, effettivamente non attraversa protesi intatte ma solo quelle con rottura (72). Nella terminologia, per evitare malintesi, le protesi riempite di gel di silicone devono essere descritte o come intatte o come rotte.

Per quelle intatte, la trasudazione di fluido si manifesta come uno strato molto sottile ma rilevabile di fluido siliconico scivoloso che copre la superficie dell'impianto. Questo strato di fluido a volte è appena rilevabile al momento dell'intervento, probabilmente perché assorbito dalla superficie dell'impianto, dalla capsula fibrosa oppure attraverso la capsula fibrosa, spiegando perché spesso sembra che non si sia accumulato sulla superficie dell'impianto.

Per gli impianti che sono rotti, il quadro si caratterizza per la presenza di gel sulla superficie di impianti che hanno già rottura ma non ancora il collasso della camera protesica (cioè hanno i segni minimi iniziali di rottura intracapsulare)(74).

Quindi dovremmo aspettarci di trovare gel di silicone (cioè matrice e fluido, appiccicoso al tatto e che mostra formazione di cordatura dopo l'asciugatura) su parte o tutta la superficie dell'impianto, e nella maggior parte dei casi un attento esame dell'impianto dovrebbe essere in grado di determinare la posizione focale da cui il gel fuoriesce dall'impianto.

4. Linfonodi contenenti silicone

Linfonodi contenenti silicone possono essere rilevati all'esame mammografico come linfonodi a maggior radiopacità e alla ecografia con il tipico aspetto a tempesta di neve ovvero iperecogeni con fenomeni di attenuazione posteriore del fascio ultrasonoro. Alla RM, i linfonodi che presentano una significativa quantità di silicone, sono riconoscibili nelle sequenze RM specifiche in quanto presentano lo stesso segnale del silicone. Le informazioni anamnestiche e il tipo di intervento sono estremamente importanti nell'orientare la diagnosi. Il silicone infatti è stato usato inizialmente anche sotto forma di iniezioni libere in mammella con formazione di granulomi sia localmente che a livello delle stazioni linfonodali di drenaggio. Questa procedura è stata vietata negli anni '70 a causa del frequente riscontro di linfoadenopatie, infezioni e formazione di granulomi.

Come detto nella introduzione, la seconda generazione di protesi era semiporosa e causava trasudazione del fluido siliconico in assenza di rottura della protesi. Tali protesi erano più a rischio di rottura con l'avanzare degli anni con rilascio di grosse quantità di silicone libero. Il riscontro di linfonodi con silicone era dunque molto più frequente rispetto alle protesi attualmente impiantate con gel altamente coesivo.

Seppur più frequentemente riscontrato a livello ascellare, il silicone può migrare, con reperti ecografici analoghi, anche a livello intramario, nei linfonodi della catena mammaria interna e sovra-claveari. In Letteratura sono descritte inoltre migrazioni linfonodali di silicone da protesi ortopediche da tenere in considerazione nella diagnosi differenziale. Sono descritti in letteratura casi

di linfadenopatia associata a rottura protesica, corrispondente in imaging alla presenza di granulomi di silicone o meno, che, specialmente nelle Pazienti con anamnesi di carcinoma mammario, rende indispensabile l'esecuzione del prelievo bioptico per la diagnosi differenziale con l'interessamento metastatico, anche in considerazione del fatto che, in rari casi, può essere espressione di lipogranuloma che non contiene silicone ma mima ugualmente la presenza di metastasi da carcinoma (75-77).

5. Strategia di valutazione delle protesi mammarie

5.1 Mammella con protesi additiva

Nelle donne asintomatiche portatrici di protesi additiva rispetto al tessuto ghiandolare, in accordo ai criteri di appropriatezza ACR (35) e alle raccomandazioni Eusobi (78), si consiglia il seguente protocollo in base all'età e alla clinica.

5.1.a Valutazione protesi additiva in donna asintomatica

Le metodiche imaging non sono indicate per la valutazione delle protesi in donne asintomatiche. Tuttavia, si raccomanda alle donne di seguire i protocolli di Screening Organizzato per il tumore della mammella.

ETÀ < 40 ANNI

Controllo clinico dal Chirurgo Plastico annuale.

Nessun esame imaging programmato.

ETÀ 40 – 45 ANNI

Controllo clinico dal Chirurgo Plastico annuale. La mammografia è opzionale. La cadenza è personalizzata nel singolo individuo sulla base dei fattori di rischio quali la storia familiare e la densità del tessuto mammario.

ETÀ 45 – 50 ANNI

Controllo clinico dal Chirurgo Plastico annuale. L'indagine imaging di scelta è la mammografia. Il Piano Nazionale italiano Prevenzione (PNP) 2005-2007 (http://www.ccm-network.it/screening/intro_legislazione) suggerisce alle Regioni di considerare l'estensione dell'invito alle donne di 45-49 anni d'età (l'intervallo adottato è per lo più quello annuale).

ETÀ 50 – 75 ANNI

Controllo clinico dal Chirurgo Plastico annuale.

La mammografia è raccomandata con cadenza biennale. Nelle donne con età uguale o superiore a 70 anni: il PNP italiano 2005-2007 suggerisce alle Regioni italiane di considerare l'estensione dell'invito alle donne di 70-74 anni d'età.

5.1.b Valutazione protesi additiva con esame clinico sospetto per complicanza protesica

ETÀ < 40 ANNI

E' indicata l'ecografia mammaria compresa esplorazione ascellare.

A giudizio del radiologo e in considerazione del contesto, si procederà alla esecuzione di uno o più esami aggiuntivi quali: mammografia, RM, prelievo percutaneo.

ETÀ > 40 ANNI

E' indicata la mammografia ed ecografia mammaria compresa esplorazione ascellare.

A giudizio del radiologo e in considerazione del contesto, si procederà alla esecuzione di uno o più esami aggiuntivi quali: RM, prelievo percutaneo.

5.2 Mammella con protesi dopo mastectomia

L'imaging dopo intervento di mastectomia è utilizzato per sorveglianza in donna asintomatica, oppure per caratterizzare un sospetto clinicamente evidente che può essere dovuto a malignità, a lesioni benigne o può essere dovuto a modificazioni post trattamento. Può essere impiegato anche per identificare segni di rottura protesica (35,78).

5.2.a Valutazione protesi dopo mastectomia in donna asintomatica

E' indicato l'esame clinico.

L'ecografia ed eventuale mammografia sono da valutare nella singola paziente, in considerazione del contesto, del tessuto residuo e del rischio (es. mutazione BRCA).

5.2.b Valutazione protesi dopo mastectomia in donna con sintomi

L'ecografia mammaria associata o meno a mammografia è da valutare nella singola paziente, in considerazione del contesto, del tessuto residuo e del rischio (es. mutazione BRCA). L'esplorazione ecografica deve comprendere anche i cavi ascellari.

A giudizio del radiologo e in considerazione del contesto, si procederà alla esecuzione di uno o più esami aggiuntivi quali: RM, prelievo percutaneo.

6. Gestione della protesi in presenza di diagnosi di carcinoma mammario

La diagnosi di carcinoma mammario in Pazienti precedentemente sottoposte a mastoplastica additiva impone una attenta valutazione della gestione chirurgica (79).

Nei casi in cui è indicata la mastectomia (preceduta o meno da terapia neoadiuvante), la stessa può essere tradizionale o conservativa, associata a rimozione della protesi e ricostruzione immediata o differita (da valutare anche in previsione delle eventuali terapie adiuvanti).

La chirurgia conservativa viene eseguita in una percentuale poco inferiore al 50% dei casi di carcinoma e dovrebbe essere destinata soprattutto ai casi di early breast cancer al fine di ottenere margini di exeresi oncologicamente corretti nelle ipoplasie mammarie (per le quali, generalmente, si esegue una mastoplastica additiva).

L'indicazione può essere inficiata dall'impatto estetico negativo determinato dalla contrattura capsulare conseguente alla radioterapia.

L'entità della contrattura capsulare (stimata in alcuni lavori tra il 34 e 65% dei casi) e del conseguente inestetismo, può dipendere dalle diverse modalità di programmazione ed erogazione della RT, dalle

caratteristiche della Paziente (maggiormente evidente nelle più magre), dal posizionamento dell'impianto (meno incidente negli impianti sotto-muscolari rispetto ai sotto-ghiandolari).

Le tecniche di chirurgia oncoplastica utilizzate in corso di chirurgia conservativa possono concorrere ad ottenere dei buoni risultati cosmetici in associazione a corretti margini di exeresi della neoplasia (80,81).

Inoltre, è da considerare l'utilizzo efficace del lipofilling nei casi di severa contrattura capsulare (82). D'altra parte, va ricordato che la mastectomia con ricostruzione immediata è associata ad una frequenza di perdita dell'impianto intorno 10% e di reintervento, per complicanze, del 20% circa, oltre che ad una maggiore ospedalizzazione ed intensità/durata del dolore postoperatorio; non va trascurata, inoltre, la frequente necessità di simmetrizzazione controlaterale (80).

Per concludere, con una corretta selezione delle Pazienti si possono ottenere una ridotta frequenza di margini di exeresi positivi e di recidiva locale, nonché un buon esito cosmetico anche nella chirurgia conservativa seguita da RT.

7. Effetti da irradiazione protesica

L'uso della chirurgia oncoplastica con ricostruzione immediata e posizionamento di protesi additiva o sostitutiva è in aumento. Dopo l'intervento può essere comunque necessario sottoporre la paziente al trattamento con radioterapia sulla parete toracica e protesi. Analogamente sono in aumento gli interventi di mastectomia di salvataggio con ricostruzione per lo più immediata per recidiva di malattia dopo pregressa chirurgia conservativa e radioterapia. In entrambe le situazioni la valutazione del chirurgo plastico deve tener conto di alcune criticità legate alla tolleranza della cute e dei tessuti già irradiati e al possibile aumento delle complicanze da irradiazione della protesi, in particolare infezioni, necrosi cutanee, contratture capsulari, asimmetria del profilo e della consistenza, fino alla possibile rottura e/o perdita ed estrusione dell'impianto (83).

Non esistono in letteratura sufficienti informazioni riguardanti la prevenzione ed il trattamento degli effetti collaterali da radioterapia sulle protesi mammarie. Nei lavori pubblicati sono stati dimostrati un tasso più elevato di complicanze come la contrattura capsulare (1,3-15% tipo Baker III e IV)) e risultati cosmetici generalmente peggiori dopo ricostruzione con protesi e successivo trattamento radiante rispetto alle pazienti non irradiate (84,85) con conseguenze significativamente negative per l'aspetto clinico e la soddisfazione delle pazienti. Tuttavia, la maggior parte degli studi analizzati sono osservazionali o di coorte retrospettivi e non esistono studi prospettici. Analogamente non esistono dati consolidati sulle evidenze della diagnostica senologica nel follow up delle pazienti con protesi trattate con radioterapia. Uno studio prospettico italiano documenta l'assenza di complicanze aggiuntive documentabili alla RM dopo irradiazione protesica in pazienti sottoposte a ricostruzione immediata (86).

Analisi in vitro dimostrano che gli impianti in poliuretano sembrano essere più resistenti alla radioterapia, mentre le protesi in silicone subiscono modificazioni strutturali, meccaniche e chimiche maggiori (87).

L'unico dato certo è quello che le pazienti con protesi mammarie sottoposte a radioterapia devono essere seguite a lungo in termini di ripresa di malattia ed effetti collaterali, visto il possibile aumento percentuale di questi ultimi nel tempo (88).

È necessario ricordare l'opportunità di un'adeguata discussione preoperatoria multidisciplinare e con la paziente, per consentire la migliore integrazione del trattamento radiante con i vari approcci ricostruttivi e ridurre gli effetti collaterali. Sono tuttavia necessari ulteriori studi prospettici di follow-up per trarre conclusioni definitive.

8. HOT TOPIC

8.1 Quando è necessario sostituire la protesi

L'esatta incidenza della rottura delle protesi mammarie non è nota, sebbene il rischio di rottura sia direttamente correlato all'età dell'impianto (durata media della protesi in silicone = 10,8 anni ed è inversamente proporzionale allo spessore del guscio di elastomero). La rottura dell'impianto al silicone può essere classificata come intracapsulare o extracapsulare a seconda della posizione del silicone rotto rispetto alla capsula fibrosa. La maggior parte delle rotture dell'impianto (77–89%) sono intracapsulari (89). La trasudazione di fluido siliconico, ovvero la parte non reticolata del riempitivo in gel di silicone è definito come la normale diffusione di quantità microscopiche attraverso un guscio intatto cioè una protesi non colpita da rottura.

Come noto dalla Letteratura, confrontare i dati delle metodiche Imaging con quelli del riscontro chirurgico dopo rimozione di protesi mammaria rivela discordanze sia come falsi positivi che come falsi negativi (68). Nonostante la Risonanza mammaria ad oggi, rispetto alla ecografia mammaria, sia la tecnica più sensibile per lo studio delle protesi (52,90,91), la diagnosi di rottura non è facile ed è nota l'esistenza di reperti falsi positivi, sia per la rottura extracapsulare ma soprattutto per la rottura intracapsulare. Sebbene vi siano segni tipici sia all'ecografia che alla RM, come descritto in precedenza, non vi è una corrispondenza elevata tra la diagnosi e il quadro clinico effettivo.

In caso di diagnosi con ecografia di rottura extracapsulare, la rimozione chirurgica dell'impianto potrebbe essere proposta senza ulteriori indagini. In caso di rottura intracapsulare, se l'ecografia indica una possibile rottura, dovrebbe essere indagata con risonanza magnetica, che offre una maggiore sensibilità. Se il dubbio persiste, è di primaria importanza informare il paziente dei vantaggi / svantaggi di eseguire uno stretto follow-up clinico-radiologico, nonché della consulenza psicologica se ritenuta utile. In questo ambito è necessario un adeguato consenso informato, il più ampio e specifico possibile, sia per consentire al paziente di partecipare alla scelta della procedura terapeutica, sia per evitare possibili controversie legali legate a complicazioni derivanti da interventi non necessari.

Infatti, nelle esperienze riportate in letteratura, il numero di impianti rimossi che non hanno mostrato alcuna rottura è stato del 33% (92,93). La diagnosi di rottura protesica può non apparire sempre come una rottura franca e spesso è possibile una diagnosi di "sospetta rottura". I segni di alterazioni del silicone come reperti isolati non sono indicativi di rottura e non sono statisticamente

significativi. Perciò, sebbene la sostituzione protesica non sia indispensabile nei casi di iniziali, lievi segni di rottura, tutti i quadri strumentali di possibile, “sospetta rottura” protesica necessitano sempre di valutazione specialistica di Chirurgia Plastica. E’ solo dalla valutazione dello specialista di Chirurgia Plastica che scaturisce la pianificazione successiva che, anche in presenza di segni di rottura, spandimenti, raccolte e collabimento, può essere quella di monitoraggio della protesi nel tempo rispetto ad altri provvedimenti.

La valutazione specialistica è importante per mostrare alla paziente i vantaggi e svantaggi dell’approccio conservativo rispetto a quello interventista.

Dato l’elevato numero di errori associati alla sospetta rottura dell’impianto intracapsulare, è stato recentemente pubblicato un appropriato e specifico consenso informato che tiene conto della componente emotiva e spiega in modo chiaro e completo le possibili alternative e complicazioni associate a un possibile intervento di revisione protesica (92). Sulla base dell’evidence based medicine, sembra giustificata un’attesa vigile nei pazienti asintomatici. Infatti, come riportato da Holmich et al. (94), la rottura dell’impianto è un evento innocuo che non sembra produrre sintomi clinici significativi o attivare il sistema immunitario, e solo in rari casi può dare origine a gravi problemi locali, entro un periodo di 2 anni. Quindi, tali risultati non supportano l’opinione che la chirurgia di espianto sia obbligatoria nelle donne asintomatiche. Tuttavia, poiché sembra esserci un piccolo rischio di progressione della migrazione libera del silicone, hanno suggerito che le donne con rottura asintomatica dell’impianto siano seguite con vigile attesa mediante esami clinici regolari, inclusa la valutazione di segni specifici di migrazione del silicone (94).

Il piano terapeutico in presenza di rottura protesica cambia grandemente a seconda della presentazione clinica. In prima battuta, come già discusso, la maggior parte delle pazienti presenta una rottura silente o asintomatica. In tali casi, dal momento che non esiste alcuna prova scientifica che supporti chiaramente il beneficio della rimozione di una protesi rotta asintomatica, la decisione deve spettare alla paziente, previo un adeguato consenso informato, il più ampio e specifico possibile (92).

È ampiamente riconosciuto infatti che la semplice esposizione al silicone non incrementa il rischio di patologie immunologiche, tumore mammario o altri tumori. Le pazienti dovranno essere quindi rassicurate rispetto alla assenza di urgenza dell’evento, per quanto esista una progressione del silicone per le vie linfatiche che necessita un follow-up ecografico e clinico periodico per valutare l’evoluzione del quadro e dell’eventuale correzione chirurgica.

Nei casi di rottura in soggetti sintomatici, l’indicazione all’intervento assume caratteri di maggiore urgenza senza mai assumere caratteri di emergenza ed è corretto rassicurare la paziente sia nei casi di Chirurgia Ricostruttiva che Estetica di come tale condizione non determini un incrementato rischio di patologie immunitarie o oncologiche.

E’ bene ricordare che il management può modificarsi a seconda dei tre possibili scenari:

- Trasudazione di fluido siliconico
- Rottura intracapsulare
- Rottura extracapsulare

La trasudazione di fluido siliconico senza segni imaging di rottura, definita come la diffusione di quantità microscopiche di fluido siliconico attraverso impianti intatti senza una rottura dell'involucro, è evento non infrequente legato alle caratteristiche di permeabilità della membrana dell'impianto (72). Tuttavia, nelle pazienti sintomatiche, richiede una valutazione specialistica al fine di programmare eventuale intervento di rimozione dell'impianto. La valutazione specialistica mira a illustrare alla paziente asintomatica i rischi/benefici di un approccio conservativo ("wait and see") in confronto ad un approccio interventistico. Il management clinico prevede la rimozione dell'impianto rotto, l'evacuazione del silicone, l'impianto di una nuova protesi.

La rottura intracapsulare avviene quando il gel di silicone fuoriesce dall'involucro dell'impianto ma rimane all'interno dello spazio periprotetico. La rottura intracapsulare, il più delle volte clinicamente asintomatica, è talvolta associata a lieve arrossamento della mammella, aumento volumetrico, modificazione della consistenza o forma del seno. Anche in questo caso è indicata la valutazione specialistica per illustrare alla paziente sintomatiche i rischi/benefici di un approccio conservativo ("wait and see") in confronto ad un approccio interventistico. Il management clinico prevede la rimozione dell'impianto rotto, l'evacuazione del silicone, la capsulectomia totale, l'eventuale impianto di una nuova protesi da posizionare preferenzialmente in un nuovo piano per evitare il rischio di una recidiva di contrattura.

La rottura extracapsulare avviene quando il silicone fuoriesce dalla capsula, in tal caso le pazienti sono il più delle volte sintomatiche. Pertanto, l'approccio conservativo è molto raramente indicato ed è necessario inviare il paziente allo specialista per indicare una correzione chirurgica. La presentazione clinica prevede un cambio nella morfologia mammaria, noduli palpabili, adenopatia o modificazioni infiammatorie della cute causate dall'infiltrazione cutanea del silicone. La diagnosi oltre ad essere clinica è supportata dall'imaging eco/RM. Lo stravasamento extracapsulare causa spesso la formazione di granulomi e l'infiammazione in prossimità della capsula. Tali aree se estese possono diffondersi alla cute o alla parete costale diventando difficili da rimuovere. In tali casi è indicata una capsulectomia totale al termine della rimozione protesica e del gel residuo, prima dell'eventuale impianto di una nuova protesi che anche in questo caso si suggerisce posizionarla in un piano vergine.

Nelle procedure di rimozione e revisione protesica sia in ambito ricostruttivo che estetico assume sempre un ruolo maggiore l'innesto di tessuto adiposo autologo in grado di ridefinire i profili mammari, ridurre le irregolarità, trattare le cicatrici e correggere eventuali sindromi algiche frequenti in ambito ricostruttivo. Tale procedura è stata considerata oncologicamente sicura da un recente Focus On condotto da Senonetwork (95,96).

8.2 Correlazione con linfoma

8.2.a Anatomia patologica ed incidenza

Descritto per la prima volta nel 1997, associato alla protesi mammaria, il linfoma anaplastico a grandi cellule (BIA-ALCL) era riconosciuto dall'Organizzazione mondiale della sanità nel 2016 come malattia specifica. In precedenza, si pensava che la malattia fosse molto rara, tuttavia il suo riscontro

diagnostico è sempre più frequente (97-99). Dato l'uso diffuso di protesi mammarie, sia per scopi ricostruttivi che estetici, c'è un aumento anche della consapevolezza del rischio di sviluppare un linfoma anaplastico associato a protesi mammaria.

Nel 2015 Brody et al., hanno stimato il rischio di sviluppare un BIA-ALCL mammario, associato alla presenza di impianto mammario, che variava da 1 caso su 500.000 a 1 caso su 3 milioni; successivamente il National Cancer Institute francese ha calcolato l'incidenza di questa anomalia in Francia tra 0,7 e 1,17 casi per 100.000 pazienti con gli impianti, mentre in Italia il Ministero della Salute stima un'incidenza nazionale di 3 casi per 100.000 (100,101).

L'ALCL è un'entità distinta dalle altre forme di linfoma mammario. E' un linfoma non-Hodgkin (meno del 3% di tutti i linfomi non-Hodgkin) caratterizzato dalla presenza di una popolazione monoclonale di grandi cellule uniformemente CD30 positive. I sottotipi di linfoma anaplastico a grandi cellule (ALCL) possono essere raggruppati in base alla presenza o all'assenza del recettore di superficie del linfoma chinasi anaplastico (ALK) e al sito primario di coinvolgimento come ALCL cutaneo primario e BI-ALCL (102). Il linfoma anaplastico associato alle protesi mammarie è ALK negativo ed è caratterizzato da cellule T anaplastiche con nucleo a ferro di cavallo. BI-ALCL viene distinto dal linfoma primitivo della mammella, che è composto da cellule B e proviene dal parenchima mammario (103).

8.2.b Presentazione clinica

BIA-ALCL è considerabilmente più frequente in pazienti con impianti testurizzati ed è stato descritto sia in casi di chirurgia ricostruttiva che estetica.

Nella grande maggioranza dei casi si presenta come un sieroma freddo tra la protesi e la capsula fibrosa in pazienti senza altra causa di sieroma quali rottura protesica o infezione (sieroma caldo) con un tempo medio di comparsa di 8-10 anni (99).

Più raramente si presenta come una massa palpabile con cellule maligne che infiltrano la capsula e i tessuti attorno con potenziale interessamento sistemico e linfonodale.

In tali casi la prognosi è significativamente più scadente con sopravvivenza a due anni del 52,5%.

8.2.c Patogenesi

Le cause associate alla insorgenza di BIA-ALCL non sono ancora state chiarite in modo definitivo ma la patogenesi appare legata da una reazione infiammatoria cronica ai componenti della capsula e della superficie protesica (104-106).

Un rischio significativamente incrementato è stato identificato in associazione con impianti con superficie ruvida se comparato ad impianti con superficie liscia. Un'infiammazione cronica dovuta ad una ripetuta stimolazione antigenica è stata dimostrata in grado di attivare le cellule T ed è associata a numerose altre patologie neoplastiche T-relate ed è stato postulato che un'infiammazione cronica possa essere mediata da elevato tasso di batteri associato a impianti testurizzati.

Particelle di silicone sono implicate come stimolo cronico nel BIA-ALCL e tale stimolo si osserva anche per altre protesi non mammarie. Nonostante ciò una relazione causale definitiva tra il silicone e la genesi del linfoma non è stata ancora descritta.

8.2.d Criteri di diagnosi ACR

L'indagine ecografica identifica frequentemente una raccolta liquida associata o meno alla presenza di nodulazioni e fornisce una guida per l'aspirazione diagnostica del fluido per citologia o biopsia della lesione. È l'esame di scelta per elevata specificità e sensibilità nel riscontro di entrambe le manifestazioni patologiche (107,108).

L'indagine RM senza mdc può valutare la raccolta liquida periprotetica, ma non può identificare un'eventuale massa periprotetica; anche lo studio con mdc ha evidenziato dei limiti di sensibilità e di specificità nella corretta identificazione di masse coesistenti. Perciò la sua indicazione dovrebbe riguardare esclusivamente quei casi in cui l'ecografia non sia conclusiva o diagnostica (107,108).

La mammografia può rilevare un cambiamento nell'aspetto dell'impianto correlato alla comparsa di una raccolta liquida o una massa associata. Una metaanalisi ha riportato la sensibilità di 73% e specificità del 50% per la mammografia nella rilevazione di un'anomalia (107,108).

In conclusione, se viene rilevata una raccolta e / o una massa a struttura semiliquida peri-protetica a insorgenza tardiva, l'iter di scelta prevede l'agoaspirazione con ago sottile sotto guida ecografica per esame citologico del liquido con immunocistochimica CD30.

Una consensus conference internazionale raccomanda con il 100% dell'accordo che tutti i sieromi tardivi richiedono una valutazione citologica, citometria di flusso e immunocistochimica CD30. Nei casi di un'evidenza di una massa all'imaging questa dovrebbe essere sottoposta a biopsia per una valutazione citologica precisa nel sospetto di localizzazione extracapsulare. Qualora si confermasse la presenza di BIA-ALCL, le linee guida per il trattamento richiedono un trattamento urgente con rimozione bilaterale dell'impianto e capsulectomia (99). Diversamente, in assenza di sintomatologia, il Ministero della Salute, in accordo con le società scientifiche AICPE e SICPRE, ha disposto che le donne con protesi mammarie non debbano essere richiamate per controlli aggiuntivi rispetto alla loro routine, comprese quelle della ditta Allergan Limited.

Ad oggi, in assenza di sintomi, non sono state date indicazioni ad intensificare il follow up e tantomeno alla sostituzione delle protesi.

8.2.e Staging di malattia

Lo staging per i linfomi segue la classificazione di Ann Arbor, quando applicata al BIA-ALCL lo stage IE si riferisce alla malattia limitata al seno e lo stage IIE ai linfonodi ipsilaterali. Tale sistema di staging però si è rivelato di ridotta efficacia prognostica.

Pertanto, è stato suggerito di trattare il BIA-ALCL come un tumore solido basando lo staging sul sistema TNM dell'American Joint Committee on Cancer. Tale metodologia di staging è più discriminatoria in termini di event-free survival e predice in modo più accurato la sopravvivenza (109-113).

TNM o definizione dello stadio	Descrizione
T: estensione del tumore	
T1	versamento o solo uno strato sul lato luminale della capsula
T2	infiltrazione della capsula precoce
T3	aggregati o lamine di cellule infiltranti la capsula
T4	linfoma che infiltra oltre la capsula
N: linfonodi	
N0	assenza di interessamento linfonodale
N1	un solo linfonodo regionale coinvolto
N2	più linfonodi regionali coinvolti
M: metastasi	
M0	assenza di metastasi
M1	presenza di metastasi
Stadio	
IA	T1N0M0
IB	T2N0M0
IC	T3N0M0
IIA	T4N0M0
IIB	T1-3N0M0
III	T4N1-2M0
IV	TanyNanyM1

8.2.f Trattamento

Manca un protocollo di trattamento standardizzato nonostante ciò un report di Clemens (114) su 87 pazienti abbia enfatizzato l'importanza di un'asportazione chirurgica completa della protesi e della capsula en bloc con conferma di margini negativi. Dal momento che la capsula drena da linfonodi multipli non c'è indicazione al linfonodo sentinella ma il singolo linfonodo viene rimosso nel sospetto di un'infiltrazione. Generalmente l'intervento chirurgico porta a guarigione nella maggior parte dei casi; solo qualora l'escissione completa non sia possibile a causa di un'invasione della parete toracica è necessario considerare la radioterapia. Nei casi di malattia più avanzata (stadio II ed oltre) si richiede il trattamento chemioterapico.

Bibliografia

1. Janowsky EC, Kupper LL, Hulka BS. Meta-analyses of the relation between silicone breast implants and the risk of connective-tissue diseases. *N Engl J Med* 2000; 342:781-790
2. Lavigne E., Holowaty EJ, Pan SY, Villeneuve PJ, Johnson KC, Fergusson DA et al . Breast cancer detection and survival among women with cosmetic breast implants: Systematic review and meta-analysis of observational studies. *British Medical Journal* 2013; 346: f2339. doi: 10.1136/bmj.f2399
3. European Guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis, Ed. IV 2006
4. The Royal College of Radiologists. Guidance on screening and symptomatic breast imaging Fourth edition; November 2019
5. <https://www.nhs.uk/search/?q=screening+woman+with+breast+implants+>
6. Zakhireh J, Fowble B, Esserman LJ. Application of Screening Principles to the Reconstructed Breast. *JCO* 2010; 28 (1): 173-180
7. Propeck PA, Scanlan KA. Utility of axillary views in postmastectomy patients. *Radiology*. 1993;187(3):769
8. Rissanen TJ, Mäkäräinen HP, Mattila SI, Lindholm EL, Heikkinen MI, Kiviniemi HO. Breast cancer recurrence after mastectomy: diagnosis with mammography and US. *Radiology*. 1993 Aug;188(2):463-7
9. *Plast Reconstr Surg*. 1995 Jul;96(1):119-21. Mammography after implant breast reconstruction. Dowden RV
10. Fajardo LL, Roberts CC, Hunt KR. Mammographic surveillance of breast cancer patients: should the mastectomy site be imaged? *AJR Am J Roentgenol*. 1993 Nov;161(5):953-5
11. Yoo H, Kim BH, Kim HH, Cha JH, Shin HJ, Lee TJ. Local recurrence of breast cancer in reconstructed breasts using TRAM flap after skin-sparing mastectomy: clinical and imaging features. *Eur Radiol*. 2014;24(9):2220-6
12. Bassett LW, Hendrick RE. Quality Determinants of Mammography: Clinical Practice Guideline. *Diane*, 2004
13. Temple LK, Wang EE, McLeod RS. Preventive health care, 1999 update: 3. Follow-up after breast cancer. Canadian Task Force on Preventive Health Care. *CMAJ*. 1999 Oct 19;161(8):1001-8. PMID: 10551200; PMCID: PMC1230673
14. Lash TL, Fox MP, Buist DS, et al. Mammography surveillance and mortality in older breast cancer survivors. *J Clin Oncol* 2007; 25:3001
15. Schootman M, Jeffe DB, Lian M, et al. Surveillance mammography and the risk of death among elderly breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 111:489
16. Lash TL, Fox MP, Silliman RA. Reduced mortality rate associated with annual mammograms after breast cancer therapy. *Breast J* 2006; 12:2
17. AIOM
18. Schootman M, Jeffe DB, Lian M, et al. Surveillance mammography and the risk of death among elderly breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 111:489

19. Lash TL, Fox MP, Silliman RA. Reduced mortality rate associated with annual mammograms after breast cancer therapy. *Breast J* 2006; 12:2
20. Grunfeld E, Noorani H, McGahan L, et al. Surveillance mammography after treatment of primary breast cancer: a systematic review. *Breast* 2002; 11:228
21. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/624796/Screening_women_with_breast_implants_guidance.pdf
22. <https://salute.regione.emilia-romagna.it/normativa-e-documentazione/rapporti/contributi/contributi-n-95-2017-protocollo-di-valutazione-della-qualita-tecnica-dellesame-mammografico-1>
23. Hendrick RE, Bassett L, Botsco MA, et al. Mammography Quality Control Manual. Reston, Va: American College of Radiology; 1999
24. Eklund GW, Busby RC, Miller SH, Job JS. Improved imaging of the augmented breast. *AJR Am J Roentgenol.* 1988 Sep;151(3):469-73. doi: 10.2214/ajr.151.3.469
25. Symptomatic breast imaging; third edition; Faculty of Clinical Radiology: RCR; June 2013; NHS Breast Screening Programme. Screening women with breast implants. July 2017
26. Brown SL, Todd JF, Luu HM. Breast implant adverse events during mammography: reports to the Food and Drug Administration. *J Womens Health (Larchmt).* 2004 May;13(4):371-8)
27. Zuckerman DM. Reasonably safe? Breast implants and informed consent. *Reproductive Health Matters* Volume 18, 2010 - Issue 35
28. Munn S. Special consent for mammography in women with breast implants? *Plast Reconstr Surg.* 2010 Apr;125(4):167e-168e. doi: 10.1097/PRS.0b013e3181d47069
29. Robinson KA, Gray RJ, ATanna MD, Kosiorek AH, Butterfield RJ, Palmieri JM, et al Patient-Awareness Survey: Do Breast Implants Affect the Acquisition and Accuracy of Screening Mammography? *Journal of Breast Imaging*, 2019, Vol. 1, Issue 4, 297–302
30. NHS Breast Screening Programme: Screening Women with Implants Public health England, https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/624796/Screening_women_with_breast_implants_guidance.pdf; 2017 Accessed 27 Feb 2018
31. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/624796/Screening_women_with_breast_implants_guidance.pdf
32. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/819410/NHS_Breast_Screening_Programme_Guidance_for_mammographers_final.pdf
33. <http://longisland.mdnews.com/informed-consent-considerations-mammography-women-breast-implants>
34. NHS Breast Screening Programme. Screening women with breast implants. July 2017
35. Expert Panel on Breast Imaging; Lourenco AP, Moy L, et al. ACR Appropriateness Criteria® Breast Implant Evaluation. *J Am Coll Radiol.* 2018;15(5S):S13-S25. doi:10.1016/j.jacr.2018.03.009
36. Couto LS1, Freitas-Junior R, Correa RS, Peixoto JE, Almeida CD, Rodrigues DCN, et al. Mean glandular dose in digital mamography in women with breast implants. *J Radiol Prot.* 2019 Apr;39(2):498-510
37. Dance DR. Monte Carlo calculation of conversion factors for the estimation of mean glandular breast dose. *Phys Med Biol.* 1990 Sep;35(9):1211-9. doi: 10.1088/0031-9155/35/9/002

38. Dance DR, Skinner CL, Young KC, Beckett JR, Kotre CJ. Additional factors for the estimation of mean glandular breast dose using the UK mammography dosimetry protocol. *Phys Med Biol.* 2000 Nov;45(11):3225-40. doi: 10.1088/0031-9155/45/11/308
39. Pacifici S. Pearls and pitfalls in digital mammography postprocessing. *Imagen Diagnostica*, 2015; 6(2); 4-12
40. Pacifici S. Resultados preliminares en la limitacion de perdida de sensibilidad mediante un nuevo enfoque mamografico en el estudio de protesis. *Imagen Diagnostica*, 2011; 2: 11-22
41. Smathers RL, Boone JM, Lee LJ, Berns EA, Miller RA, Wright AM. Radiation dose reduction for augmentation mammography. *AJR Am J Roentgenol.* 2007 May;188(5):1414-21. doi: 10.2214/AJR.06.0998
42. Handel N, Garcia ME, Wixtrom R. Breast implant rupture: causes, incidence, clinical impact, and management. *Plast Reconstr Surg.* 2013 Nov;132(5):1128-1137. doi: 10.1097/PRS.0b013e3182a4c243
44. Cunningham B, McCue J Safety and Effectiveness of Mentor's MemoryGel Implants at 6 Years *Aesthetic Plast Surg* 33 (3), 440-4
45. Spear SL, Murphy DK; Allergan Silicone Breast Implant U.S. Core Clinical Study Group. Natrelle round silicone breast implants: Core Study results at 10 years. *Plast Reconstr Surg.* 2014 Jun;133(6):1354-1361. doi: 10.1097/PRS.0000000000000021
46. Hölmich LR, Friis S, Fryzek JP, Vejborg IM, Conrad C, Sletting S, et al Incidence of silicone breast implant rupture. *Arch Surg.* 2003 Jul;138(7):801-6. doi: 10.1001/archsurg.138.7.801
47. Hillard C, Fowler JD, Barta R, Cunningham B. Silicone breast implant rupture: a review. *Gland Surg.* 2017 Apr;6(2):163-168. doi: 10.21037/g.s.2016.09.12. PMID: 28497020; PMCID: PMC5409893
48. Rietjens M, Villa G, Toesca A, Rizzo S, Raimondi S, Rossetto F, et al. Appropriate use of magnetic resonance imaging and ultrasound to detect early silicone gel breast implant rupture in postmastectomy reconstruction. *Plast Reconstr Surg.* 2014 Jul;134(1):13e-20e. doi: 10.1097/PRS.0000000000000291. PMID: 25028829
49. Hölmich LR, Fryzek JP, Kjølner K, Breiting VB, Jørgensen A, Krag C, et al. The diagnosis of silicone breast-implant rupture: clinical findings compared with findings at magnetic resonance imaging. *Ann Plast Surg.* 2005 Jun;54(6):583-9. doi: 10.1097/01.sap.0000164470.76432.4f
50. Noone RB. A review of the possible health implications of silicone breast implants. *Cancer.* 1997 May 1;79(9):1747-56
51. Chung KC, Malay S, Shauver MJ, Kim HM. Economic analysis of screening strategies for rupture of silicone gel breast implants. *Plast Reconstr Surg.* 2012 Jul;130(1):225-37
52. Di Benedetto G, Cecchini S, Grassetti L et al (2008) Comparative study of breast implant rupture using mammography, sonography, and magnetic resonance imaging: correlation with surgical findings. *Breast J* 14:532–537
53. Gorczyca DP, Gorczyca SM, Gorczyca K. The diagnosis of silicone breast implant rupture. *Plast Reconstr Surg.* 2007;120(Suppl.1):49S–61S. doi: 10.1097/01.prs.0000286569.45745.6°
54. Juanpere S, Perez E, Huc O, Motos N, Pont J, Pedraza S. Imaging of breast implants-a pictorial review. *Insights Imaging.* 2011;2(6):653–670. doi:10.1007/s13244-011-0122-3

55. Berg WA, Caskey CI, Hamper UM, Anderson ND, Chang BW, Sheth S, et al. Diagnosis Breast Implant Rupture with imaging , US , and Mammography, Radiographics Nov 1 1993<https://doi.org/10.1148/radiographics.13.6.8290727>
56. Seiler SJ, Sharma PB, Hayes JC, Ganti R, Mootz AR, Eads ED, et al. Multimodality Imaging-based Evaluation of Single-Lumen Silicone Breast Implants for Rupture. Radiographics. 2017 Mar-Apr;37(2):366-382. doi: 10.1148/rg.2017160086
57. Shah AT, Jankharia BB. Imaging of common breast implants and implant-related complications: A pictorial essay. Indian J Radiol Imaging. 2016;26(2):216–225. doi:10.4103/0971-3026.184409
58. Venkataraman S, Hines N, Slanetz PJ. Challenges in mammography: part 2, multimodality review of breast augmentation--imaging findings and complications. AJR Am J Roentgenol. 2011 Dec;197(6):W1031-45. doi: 10.2214/AJR.11.7216. PMID: 22109317.
59. Yang N, Muradali D. The augmented breast: a pictorial review of the abnormal and unusual. AJR. American Journal of Roentgenology [01 Apr 2011, 196(4):W451-60]
60. Cilotti A, Marini C, Iaconi C, Mazzotta D, Moretti M, Giacconi C, et al. Ultrasonographic appearance of breast implant complications. Ann Plast Surg. 2006 Mar;56(3):243-7)
61. Lindenblatt N, El-Rabadi K, Helbich TH, Czemberek H, Deutinger M, Benditte-Klepetko H. Correlazione tra risultati MRI e reperti intraoperatori in pazienti con protesi mammarie al silicone. Int J Womens Health. 2014; 6 : 703–9
62. Chung KC, Malese S, Shauver MJ, Kim HM. Analisi economica delle strategie di screening per la rottura delle protesi mammarie in gel di silicone. Plast Reconstr Surg. 2012; 130 : 225–237
63. Thomassin-Naggara I, Trop I, Lalonde L, Davis J, Peloquin L, Chopier J. Tips and techniques in breast MRI. Diagnostic and Interventional Imaging (2012) 93, 828—839)
64. Juanpere S, Perez E, Huc O, Motos N, Pont J, Pedraza S. Imaging of breast implants-a pictorial review. Insights Imaging. 2011 Dec;2(6):653-670. doi: 10.1007/s13244-011-0122-3
65. Gorczyca DP, Sinha S, Ahn CY, et al. Silicone breast implants in vivo: MR imaging. Radiology. 1992; 185(2):407-410
66. Shah AT, Jankharia BB. Imaging of common breast implants and implant-related complications: A pictorial essay. Indian J Radiol Imaging. 2016;26(2):216-225. doi:10.4103/0971-3026.184409
67. Scaranelo AM, Marques AF, Smialowski EB, Lederman HM (2004) Evaluation of the rupture of silicone breast implants by mammography, ultrasonography and magnetic resonance imaging in asymptomatic patients: correlation with surgical findings. Sao Paulo Med J 22:41–47
68. Vestito A, Mangieri FF, Ancona A (2012) Study of breast implant rupture: MRI versus surgical findings. Radiol Med. 2012 Sep;117(6):1004-18. DOI: 10.1007/s11547-012-0807-z
69. Soo MS, Kornguth PJ, Walsh R et al (1996) Complex radial folds versus subtle signs of intracapsular rupture of breast implants: MR findings with surgical correlation. AJR Am J Roentgenol 66:1421–1427
70. Yang N, Muradali D. The augmented breast: a pictorial review of the abnormal and unusual. AJR Am J Roentgenol. 2011 Apr;196(4):W451-60. doi: 10.2214/AJR.10.4864. PMID: 21427311
71. Berg WA, Nguyen TK, Middleton MS, Soo MS, Pennello G, Brown SL. MR Imaging of Extracapsular Silicone from Breast Implants: Diagnostic Pitfall. AJR 2002; 178: 465-472

72. MS Middleton, MP McNamara Jr - 2020 - vlib.kmu.ac.ir. Breast Implant Imaging. Michael S Middleton, Michael P. McNamara Lippincott Williams & Wilkins, 2003
73. Soo MS, Kornguth PJ, Walsh R, Elenberger CD, Georgiade GS. Complex radial folds versus subtle signs of intracapsular rupture of breast implants: MR findings with surgical correlation. *AJR Am J Roentgenol.* 1996 Jun;166(6):1421-7. doi: 10.2214/ajr.166.6.8633456
74. Mund DF, Farria DM, Gorczyca DP, DeBruhl ND, Ahn CY, Shaw WW, et al. MR imaging of the breast in patients with silicone-gel implants: spectrum of findings. *AJR Am J Roentgenol.* 1993 Oct;161(4):773-8. doi: 10.2214/ajr.161.4.8372755
75. Illman JE, Terra SB, Clapp AJ, Hunt KN, Fazio RT, Shah SS, et al. Granulomatous diseases of the breast and axilla: radiological findings with pathological correlation. *Insights Imaging.* 2018 Feb;9(1):59-71. doi: 10.1007/s13244-017-0587-9
76. Shaaban H, Jmor S, Alvi R. Leakage and silicone lymphadenopathy with cohesive breast implant. *Br J Plast Surg.* 2003 Jul;56(5):518-9. doi: 10.1016/s0007-1226(03)00181-4
77. Gundeslioglu AO, Hakverdi S, Erdem O, Ozen EC, Inan I, Emlik D. Axillary lipogranuloma mimicking carcinoma metastasis after silicone breast implant rupture: a case report. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2013 Mar;66(3):e72-5. doi: 10.1016/j.bjps.2012.11.025
78. Evans A, Trimboli RM, Athanasiou A, Balleyguier C, Baltzer PA, Bick U, et al. European Society of Breast Imaging (EUSOBI) , with language review by Europa Donna–The European Breast Cancer Coalition. Breast ultrasound: recommendations for information to women and referring physicians by the European Society of Breast Imaging. *Insights Imaging.* 2018 Aug;9(4):449-461. doi: 10.1007/s13244-018-0636-z
79. McIntosh SA, Horgan K. Breast cancer following augmentation mammoplasty - a review of its impact on prognosis and management. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2007;60(10):1127-35. doi: 10.1016/j.bjps.2007.03.017
80. Lesniak DM, Millochou J, Wang KC, Atlan M, Otmezguine Y, Sarfati I, et al. Breast-conserving therapy can be offered to women with prior breast augmentation. *Eur J Surg Oncol.* 2020 Aug;46(8):1456-1462. doi: 10.1016/j.ejso.2020.05.008
81. Gray RJ, Forstner-Barthell AW, Pockaj BA, Schild SE, Halyard MY. Breast-conserving therapy and sentinel lymph node biopsy are feasible in cancer patients with previous implant breast augmentation. *Am J Surg.* 2004 Aug;188(2):122-5. doi: 10.1016/j.amjsurg.2003.12.062
82. Losurdo A, Klinger A, Lisa A.V.E, et al. Safety of autologous fat grafting in breast cancer: A multicenter Italian study among 17 Senonetwork Breast Units. Volume 31, supplement 4, s325, 2020. Disclosure: Abstract <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.331>
83. Clemens MW, Kronowitz SJ. Current perspectives on radiation therapy in autologous and prosthetic breast reconstruction. *Gland Surg.* 2015;4(3):222-231. doi:10.3978/j.issn.2227-684X.2015.04.03
84. Bachour Y, Oei LJ, Van der Veen AJ, Vos BE, Louis A, Heukelom S, et al. The Influence of Radio-therapy on the Mechanical Properties of Silicone Breast Implants. *Plast Re-constr Surg Glob Open* 2018; 6: e1772

85. Kim IK, Park SO, Chang H, Jin US. Inhibition Mechanism of Acellular Dermal Matrix on Capsule Formation in Expander-Implant Breast Reconstruction After Postmastectomy Radiotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2018 Aug;25(8):2279-2287. doi: 10.1245/s10434-018-6549-8
86. Rella L, Telegrafo M, Nardone A, Milella A, Stabile Ianora A, et al. MRI evaluation of post-mastectomy irradiated breast implants: prevalence and analysis of complications, *Clinical Radiology* 70, 2015, 948-953
87. Lo Torto F, Relucenti M, Familiari G, Vaia N, Casella D, Matassa R, et al. The Effect of Postmastectomy Radiation Therapy on Breast Implants: Material Analysis on Silicone and Polyurethane Prosthesis. *Ann Plast Surg*. 2018 Aug;81(2):228-234
88. Whitfield GA, Horan G, Irwin MS, Malata CM, Wishart GC, Wilson CB. Incidence of severe capsular contracture following implant-based immediate breast reconstruction with or without postoperative chest wall radiotherapy using 40 Gray in 15 fractions. *Radiother Oncol*. 2009 Jan;90(1):141-7. doi: 10.1016/j.radonc.2008.09.023
89. Brown SL, Middleton MS, Berg WA, Soo MS, Pennello G. Prevalence of rupture of silicone gel breast implants revealed on MR imaging in a population of women in Birmingham, Alabama. *AJR* 2000; 175:1057-1064)
90. Ikeda DM, Borofsky HB, Herfkens RJ, Sawyer-Glover AM, Birdwell RL, Glover GH. Silicone breast implant rupture: pitfalls of magnetic resonance imaging and relative efficacies of magnetic resonance, mammography, and ultrasound. *Plast Reconstr Surg*. 1999 Dec;104(7):2054-62. doi: 10.1097/00006534-199912000-00016
91. O'Toole M, Caskey CI. Imaging spectrum of breast implant complications: mammography, ultrasound, and magnetic resonance imaging. *Semin Ultrasound CT MR*. 2000 Oct;21(5):351-61. doi: 10.1016/s0887-2171(00)90029-5
92. Zingaretti N, Fasano D, Baruffaldi Preis FW, Moreschi C, Ricci S, Massarut S, et al. Suspected breast implant rupture: our experience, recommendations on its management and a proposal for a model of informed consent. *Eur J Plast Surg* 43, 569–576 (2020). <https://doi.org/10.1007/s00238-019-01610-1>
93. Lotan AM, Retchkiman M, Tuchman I, Binenboym R, Gronovich Y. Analysis of 109 Consecutive Explanted Breast Implants: Correlation Between Suspected Implant Rupture and Surgical Findings. *Aesth Plast Surg* 40, 739–744 (2016). <https://doi.org/10.1007/s00266-016-0689-7>
94. Holmich LR, Vejborg I, Conrad C, Sletting S, McLaughlin JK. The Diagnosis of Breast Implant Rupture: MRI Findings compared with Findings at Explantation. *Eur J Radiol* (2005)53: 213–225
95. Klinger M, Lisa A, Klinger F, Giannasi S, Veronesi A, Banzatti B, et al. Regenerative Approach to Scars, Ulcers and Related Problems with Fat Grafting. *Clin Plast Surg*. 2015 Jul;42(3):345-52, viii. doi: 10.1016/j.cps.2015.03.008
96. Maione L, Vinci V, Caviggioli F, Klinger F, Banzatti B, Catania B, Lisa A, et al Autologous fat graft in postmastectomy pain syndrome following breast conservative surgery and radiotherapy. *Aesthetic Plast Surg*. 2014 Jun;38(3):528-32
97. Gardani M, Bellini E, Villani G, Orsi N, Palli D. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma: A rare case report of lymphoma in the form of a pericapsular solid formation. *Breast J*. 2020 Feb;26(2):247-251. doi: 10.1111/tbj.13541. Epub 2019 Sep 6. PMID: 31489733

98. Alhamad S, Guerid S, El Fakir EH, Biron P, Tourasse C, Delay E. Lymphome anaplasique à grandes cellules associé aux implants mammaires (LAGC-AIM). Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma. Case report of an undiagnosed form, management and reconstruction (ALCL). *Ann Chir Plast Esthet.* 2016 Jun;61(3):223-30. French. doi: 10.1016/j.anplas.2016.03.003. Epub 2016 Apr 20. PMID: 27107559
99. Fleming D, Stone J, Tansley P. Spontaneous Regression and Resolution of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma: Implications for Research, Diagnosis and Clinical Management. *Aesthetic Plast Surg.* 2018 Jun;42(3):672-678. doi: 10.1007/s00266-017-1064-z. Epub 2018 Feb 14. PMID: 29445921; PMCID: PMC5945759
100. Brody GS, Deapen D, Taylor CR, Pinter-Brown L, House-Lightner SR, Andersen JS, et al Anaplastic large cell lymphoma occurring in women with breast implants: analysis of 173 cases. *Plast Reconstr Surg.* 2015 Mar;135(3):695-705
101. Bodin F, Sinna R. Linfoma anaplastico a grandi cellule che si manifesta nelle donne con protesi mammarie, *Chirurgia plastica e ricostruttiva: ottobre 2015 - Volume 136 - Numero 4 - p 555e-556e*
102. Sutton EJ, Dashevsky BZ, Watson EJ, Tyagi N, Bernard-Davila B, Martinez D, et al. Incidence of benign and malignant peri-implant fluid collections and masses on magnetic resonance imaging in women with silicone implants. *Cancer Med.* 2020 May;9(10):3261-3267. doi: 10.1002/cam4.2189
103. Wohlgemuth FB, Brasil MBQ, d'Acampora AJ. Risk of breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma in patients submitted to breast implantation: A systematic review. *Breast J.* 2019 Sep;25(5):932-937
104. Bizjak M, Selmi C, Praprotnik S, Bruck O, Perricone C, Ehrenfeld M, et al Silicone implants and lymphoma: The role of inflammation. *J Autoimmun.* 2015 Dec;65:64-73. doi: 10.1016/j.jaut.2015.08.009. Epub 2015 Aug 29. PMID: 26330346
105. Hu H, Johani K, Almatroudi A, Vickery K, Van Natta B, Kadin ME, et al. Bacterial Biofilm Infection Detected in Breast Implant-Associated Anaplastic Large-Cell Lymphoma. *Plast Reconstr Surg.* 2016 Jun;137(6):1659-1669. doi: 10.1097/PRS.0000000000002010. PMID: 26890506
106. Loch-Wilkinson A, Beath KJ, Knight RJW, Wessels WLF, Magnusson M, Papadopoulos T et al. Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma in Australia and New Zealand: High-Surface-Area Textured Implants Are Associated with Increased Risk. *Plast Reconstr Surg.* 2017 Oct;140(4):645-654
107. Adrada BE, Miranda RN, Rauch GM, et al. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma: sensitivity, specificity, and findings of imaging studies in 44 patients. *Breast Cancer Res Treat* 2014; 147:1-14
108. Gidengil CA, Predmore Z, Mattke S, van Busum K, Kim B. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma: a systematic review. *Plast Reconstr Surg.* 2015 Mar;135(3):713-720. doi: 10.1097/PRS.0000000000001037
109. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood.* 2016 May 19;127(20):2375-90. doi: 10.1182/blood-2016-01-643569
110. Keech JA Jr, Creech BJ. Anaplastic T-cell lymphoma in proximity to a saline-filled breast implant. *Plast Reconstr Surg.* 1997 Aug;100(2):554-5. doi: 10.1097/00006534-199708000-00065

111. Laurent C, Delas A, Gaulard P, Haioun C, Moreau A, Xerri L, et al. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma: two distinct clinicopathological variants with different outcomes. *Ann Oncol*. 2016 Feb;27(2):306-14. doi: 10.1093/annonc/mdv575
112. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Alliance, Australasian Leukaemia and Lymphoma Group; Eastern Cooperative Oncology Group; European Mantle Cell Lymphoma Consortium; Italian Lymphoma Foundation; European Organisation for Research; Treatment of Cancer/Dutch Hemato-Oncology Group; Grupo Español de Médula Ósea; German High-Grade Lymphoma Study Group; German Hodgkin's Study Group; Japanese Lymphoma Study Group; Lymphoma Study Association; NCIC Clinical Trials Group; Nordic Lymphoma Study Group; Southwest Oncology Group; United Kingdom National Cancer Research Institute. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol*. 2014 Sep 20;32(27):3059-68. doi: 10.1200/JCO.2013.54.8800
113. Nemeč J, Swerdlow SH, Bazaz R, Saba SF, Shalaby AA. B-Cell lymphoproliferative disorder of an ICD pocket: a diagnostic puzzle in an immunosuppressed patient. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2008 Jun;31(6):769-71. doi: 10.1111/j.1540-8159.2008.01084.x
114. Clemens MW, Medeiros LJ, Butler CE, Hunt KK, Fanale MA, et al. Complete Surgical Excision Is Essential for the Management of Patients With Breast Implant-Associated Anaplastic Large-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2016 Jan 10;34(2):160-8. doi: 10.1200/JCO.2015.63.3412