

Tesi di Laurea SPERIMENTALE:  
**Le nuove frontiere della chirurgia di parete verso la chirurgia rigenerativa.  
L'impiego di scaffold nei difetti parietali:  
review della letteratura e analisi dei dati.**

ABSTRACT

INTRODUZIONE E OBIETTIVI:

L'elevata incidenza della patologia erniaria di parete e le considerevoli implicazioni in termini di qualità di vita e di risorse economiche impiegate, giustifica il crescente interesse delle principali società scientifiche internazionali di settore nell'individuare fattori di rischio, indicazioni chirurgiche e materiali sintetici di adozione per la correzione chirurgica dei difetti parietali.

Le più recenti pubblicazioni in ambito scientifico propongono un concetto innovativo di chirurgia di parete che mira non più alla "ricostruzione" della parete addominale, quanto piuttosto alla "rigenerazione" della stessa proponendo, per l'appunto, il recente concetto di chirurgia rigenerativa. L'obiettivo di questa tesi è quello di effettuare una revisione sistematica delle recenti pubblicazioni relative agli scaffold sintetici di ultima generazione, dopo avere inquadrato gli aspetti fisiopatologici della patologia erniaria e dopo avere preso in esame il meccanismo di riparazione, guarigione ed integrazione del materiale protesico impiegato nella chirurgia di parete.

PROCEDURE SPERIMENTALI:

Una ricerca ampia e sistematica di tutti gli articoli riguardanti gli scaffold in uso ed in via di sperimentazione per la riparazione della parete addominale è stata condotta su PubMed, ed Embase fino al Novembre 2019.

Revisioni della letteratura sono state escluse dalla selezione degli articoli candidati all'analisi, sebbene siano state impiegate per uno screening della bibliografia per eventuali altri articoli rilevanti da aggiungere alla selezione effettuata.

Dopo aver rimosso i duplicati, tutti gli articoli sono stati analizzati sulla base dei titoli e degli abstracts, al fine di escluderne gli irrilevanti. A seguire, si è provveduto all'analisi dei testi integrali di tutti gli articoli rimanenti, tenendo in considerazione i criteri di inclusione.

Per la tipologia di dati pubblicati in letteratura, prevalentemente di natura qualitativa e a carattere sperimentale, non si è potuto procedere alla esecuzione di metanalisi.

RISULTATI:

Mediante la strategia di ricerca adottata sono stati individuati in totale 53 articoli, di cui 20 hanno risposto ai criteri di inclusione: dopo una sistematica lettura del contenuto degli articoli selezionati, 8 sono stati presi interamente in considerazione per l'analisi qualitativa secondo gli items ed end-points identificati. Tutti gli articoli selezionati riportano i dati risultanti dalla valutazione di diversi tipi di protesi sintetiche biodegradabili; 6 articoli su 8 selezionati hanno condotto gli studi su animali di laboratorio, 2 articoli su 8 su pazienti.

Le protesi prese in esame sono: protesi composita in fibroina della seta (SF) e poli(3-idrossibutirrato-co-3-idrossivalerato) (PHBV); protesi semplice in poli-ε-caprolattone (PCL) o composita su nanofibre di polipropilene (PP), con o senza aggiunta di fattori di crescita; mesh in

poli-4-idrossibutirrato (P4HB); scaffold in nanofibre di acido polilattico (PLA) con materiale in polipropilene (PP); infine, scaffold ibrido di spugna di collagene e acido poli-L-lattico (PLLA), con o senza aggiunta di midollo osseo (HSBM). La gran parte degli scaffold sono stati costruiti tramite electrospinning, cui sono stati aggiunti poi processi vari per l'attecchimento delle seconde componenti, ma nessuno è sembrato compromettere la citocompatibilità dei materiali. In particolare, per la viabilità cellulare e l'aumento dell'espressione dei geni codificanti per TGF- $\beta$  e Collagene di tipo I, il rapporto 75/25 fra i due componenti dello scaffold in SF/PHBV risulterebbe essere il più performante per l'adesione dei fibroblasti e la loro crescita; anche la presenza di PCL sembra avere un ruolo nell'aumentata attività metabolica e proliferazione delle cellule, mentre la mesh in PLA/PP PP sembra essere correlata ad un livello di espressione genica del TGF- $\beta$  significativamente inferiore rispetto alle altre mesh, giustificando così la riduzione della formazione di aderenze.

In merito alla reazione infiammatoria, la mesh in PLA/PP che ha dimostrato di poter scatenare una più mite reazione flogistica rispetto ai gruppi di controllo, associata all'aumento della deposizione di matrice extracellulare (ECM) e della vascolarizzazione.

La quota di granulazione, apposizione di tessuto connettivo e angiogenesi microvascolare risulta essere ordinatamente aumentata negli studi condotti sulle mesh in SF/PHBV e PCL con aggiunta di fattori di crescita, diversamente da quanto accade in loro assenza; allo stesso modo, le protesi ibride in CS/PLLA con aggiunta di midollo osseo (HSBM) hanno riportato una densità capillare decisamente più alto rispetto al gruppo trattato con la sola protesi.

Fra le componenti della matrice extracellulare, riveste un ruolo fondamentale il collagene: un rapporto fra i due tipi di collagene (I/III) a favore del tipo I si pensa possa essere un indicatore dell'alta qualità del tessuto cicatriziale, dunque della fibrosi. Premesso ciò, un aumentato riscontro di collagene di tipo I si è osservato in associazione agli scaffold in SF/PHBV, in PCL con aggiunta di fattori di crescita e in PP+PLA.

Da un punto di vista meccanico, lo scaffold composito in PCL+PP ha mostrato una migliore flessibilità a discapito di una più bassa resistenza alla trazione; altri dati descrivono invece la risposta meccanica delle mesh in PE, PLA/PP e PP: l'ultima risulta essere la più elastica fra tutte, mentre la protesi in poliestere (PE) sembra che sia quella a cui corrisponde un più alto valore di stress massimo, sottolineando come la protesi composita in PLA/PP sia vantaggiosa per altre caratteristiche, piuttosto che per le capacità meccaniche, comunque idonee per il suo utilizzo nella chirurgia della parete addominale, ma inevitabilmente superiori nelle mesh semplici in materiale non riassorbibile (PP, PE).

A proposito degli outcome clinici post-operatori, l'incidenza di recidiva associata alle nuove mesh è stata minima, se non nulla. Il gruppo trattato con mesh in P4HB ha riportato un decremento nel tempo di rimozione dei drenaggi, nelle infezioni post-operatorie, nelle complicanze e nelle recidive, senza un effettivo miglioramento nei tassi di reintervento e riammissione in regime di ricovero. Inoltre, a proposito delle aderenze intra-addominali (rientranti nelle Surgical Site Occurrences esplorate), si è già detto che lo scaffold in PLA/PP ha mostrato una superiorità meccanica tradotta in una ridotta formazione di aderenze. Allo stesso modo, anche gli scaffold ibridi in CS/PLLA, con o senza aggiunta di HSBM, sono stati associati ad un minor tasso di aderenze.

## CONCLUSIONI:

Ciò che emerge è che gli sforzi adottati recentemente per l'individuazione di un bio-materiale ideale per la correzione chirurgica dei difetti della parete addominale sono notevoli e puntano sempre più verso l'obiettivo.

A fronte dell'evoluzione storica della chirurgia del settore, affiancati dalle sempre più intime conoscenze dei processi di riparazione tissutale e di consolidamento delle ferite, appare naturale ancora una volta la progressione dell'idea riparativa della parete addominale verso una guarigione quanto più naturale possibile, coadiuvata da materiali sintetici, possibilmente a basso costo, che

spingano ad una restitutio ad integrum dei componenti della parete addominale, con la caratteristica peculiare di essere riassorbiti per far fronte alla crescente necessità di ridurre drasticamente la quota di materiale non-self nell'organismo anche a fronte di una prevenzione delle possibili complicanze associate alla presenza di materiale protesico non riassorbibile.

La revisione sistematica condotta, l'analisi dei risultati e la loro discussione punta a fornire una notevole spinta alle successive sperimentazioni, che dovrebbero rivolgere un occhio di riguardo a tutti quegli elementi alla base dei processi di guarigione, con l'intento di condurci oltre le frontiere fino ad ora conosciute, verso la chirurgia rigenerativa.

Parole chiave: "scaffold", "hernia", "abdominal", "wall", "reconstruction".