



®

SICPRE

Società Italiana di Chirurgia Plastica Ricostruttiva-rigenerativa ed Estetica

Società Italiana di Chirurgia Plastica

Ricostruttiva-rigenerativa ed Estetica

- SICPRE

Utilizzo del tessuto adiposo nella chirurgia plastica ricostruttiva rigenerativa ed estetica



**Utilizzo del tessuto adiposo nella chirurgia plastica
ricostruttiva rigenerativa ed estetica**

Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida

Roma, 1° aprile 2026

Panel di esperti	
Giovanni Papa	<p><i>Chair</i></p> <p><i>Specialista in Chirurgia Plastica Ricostruttiva ed Estetica</i></p> <p><i>Direttore SC (UCO) Chirurgia Plastica, Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano Isontina (Trieste)</i></p> <p><i>Professore e Direttore della Scuola di Specializzazione in Chirurgia Plastica Ricostruttiva ed Estetica presso Università degli Studi di Trieste</i></p>
Martin Iurilli	<p><i>Co-chair</i></p> <p><i>Specialista in Chirurgia Plastica Ricostruttiva ed Estetica</i></p> <p><i>Dirigente Medico SC (UCO) Chirurgia Plastica, Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano Isontina (Trieste)</i></p>
Annamaria Iannicelli	<p><i>Infermiera Professionale</i></p> <p><i>Professoressa di Infermieristica presso Università di Napoli Federico II</i></p>
Aurora Almadori	<p><i>Specialista in Chirurgia Plastica Ricostruttiva ed Estetica</i></p> <p><i>Consultant presso Division of Surgery and Interventional Science, University College of London (Londra, Regno Unito)</i></p>
Carlo Magliocca	<p><i>Specialista in Chirurgia Plastica Ricostruttiva ed Estetica e Chirurgia Generale</i></p> <p><i>Libero Professionista a Roma</i></p>
Cristina Magnoni	<p><i>Specialista in Dermatologia e Venereologia</i></p> <p><i>Direttrice della Struttura complessa di Dermatologia, Azienda Ospedaliero Universitaria di Modena</i></p> <p><i>Professoressa in Dermatologia e Venereologia presso Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia</i></p>
Elia Ricci	<p><i>Specialista in Chirurgia Generale</i></p> <p><i>Direttore Chirurgia II, Ferite Difficili presso Casa di Cura San Luca, Pecetto Torinese (Torino)</i></p>

Gabriele Storti	<p><i>Specialista</i> in Chirurgia Plastica Ricostruttiva ed Estetica</p> <p><i>Dirigente Medico</i> Chirurgia Plastica e Ricostruttiva presso Policlinico Tor Vergata (Roma)</p> <p><i>Ricercatore Tenure Track</i> in Chirurgia Plastica Ricostruttiva ed Estetica presso Università di Roma Tor Vergata</p>
Gino Rigotti	<p><i>Specialista</i> in Chirurgia Plastica Ricostruttiva ed Estetica</p> <p><i>Libero Professionista</i> a Verona</p>
Laura Pandis	<p><i>Specialista</i> in Chirurgia Plastica Ricostruttiva ed Estetica</p> <p><i>Dirigente Medico</i> UOC Chirurgia Plastica dell’Azienda Ospedale - Università di Padova</p>
Luigi Murena	<p><i>Specialista</i> in Malattie dell’Apparato Locomotore</p> <p><i>Direttore</i> SC (UCO) Clinica Ortopedica e Traumatologica, Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano Isontina (Trieste)</p> <p><i>Professore</i> in Malattie dell’Apparato Locomotore e <i>Direttore</i> del Dipartimento Universitario Clinico di Scienze Mediche, Chirurgie e della Salute, Università degli Studi di Trieste</p>
Massimiliano Brambilla	<p><i>Specialista</i> in Chirurgia Plastica Ricostruttiva ed Estetica</p> <p><i>Libero Professionista</i> a Milano</p>
Michele Riccio	<p><i>Specialista</i> in Chirurgia Plastica Ricostruttiva ed Estetica e Chirurgia Generale</p> <p><i>Libero Professionista</i> ad Ancona</p>
Paolo Persichetti	<p><i>Specialista</i> in Chirurgia Plastica Ricostruttiva ed Estetica e Chirurgia Generale</p> <p><i>Direttore</i> Chirurgia plastica, ricostruttiva ed estetica del Policlinico Universitario Campus Bio-Medico di Roma</p> <p><i>Professore e Direttore</i> della Scuola di Specializzazione in Chirurgia Plastica Ricostruttiva ed Estetica presso l’Università degli Studi di Roma “Campus Bio-Medico”</p>

Riccardo Mazzola	<i>Specialista</i> in Chirurgia Plastica Ricostruttiva ed Estetica e Chirurgia Generale <i>Libero Professionista</i> a Milano
Stefania De Fazio	<i>Specialista</i> in Chirurgia Plastica Ricostruttiva ed Estetica <i>Libero Professionista</i> a Roma e Napoli
Valeriano Vinci	<i>Specialista</i> in Chirurgia Plastica Ricostruttiva ed Estetica <i>Dirigente Medico</i> Unità Operativa di Chirurgia Plastica di Humanitas <i>Ricercatore Universitario</i> di Chirurgia Plastica presso Humanitas University di Milano
Giampiero Avruscio	<i>Rappresentante dei pazienti</i> <i>Rappresentante Associazione</i> SIMITU, associazione per i diritti dei pazienti affetti da ulcere cutanee <i>Specialista</i> in Malattie dell’Apparato Cardiovascolare <i>Direttore UOC</i> di Angiologia dell’Azienda Ospedale - Università di Padova <i>Professore</i> in Angiologia Medica presso Università degli studi di Padova

Gruppo Metodologico

Silvia Minozzi	Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS - Milano Valutazione e sintesi delle evidenze
Michela Cinquini	Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS - Milano Valutazione e sintesi delle evidenze
Marien Gonzalez-Lorenzo	Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS - Milano Valutazione e sintesi delle evidenze

Revisori esterni indipendenti

Valerio Cervelli	<i>Specialista</i> in Chirurgia Plastica Ricostruttiva ed Estetica
------------------	--

	<p>Direttore Chirurgia Plastica e Ricostruttiva presso Policlinico Tor Vergata (Roma)</p> <p><i>Professore e Direttore della Scuola di Specializzazione in Chirurgia Plastica Ricostruttiva ed Estetica presso Università di Roma Tor Vergata</i></p>
Claudio Cannistrà	<p><i>Specialista in Chirurgia Plastica Ricostruttiva ed Estetica</i></p> <p><i>Libero Professionista</i></p> <p>Unité de Chirurgie Plastique, CHU Bichat C.B. Paris</p> <p>U.O. Chirurgia Plastica Policlinico di Monza</p>
Carlotta Scarpa	<p><i>Specialista in Chirurgia Plastica Ricostruttiva ed Estetica</i></p> <p><i>Dirigente Medico UOC Chirurgia Plastica dell’Azienda Ospedale - Università di Padova</i></p>

Finanziamento

Questo documento è stato prodotto nell’ambito del progetto finanziato da SICPRE “Utilizzo del tessuto adiposo nella chirurgia plastica ricostruttiva rigenerativa ed estetica”. Esercizio finanziario 2023-2024.

I produttori dichiarano che il contenuto della linea guida non è stato influenzato dai soggetti finanziatori.

Indice

1. Scopo e obiettivi della linea guida.....	pag. 7
2. Introduzione	pag. 9
3. Quesiti clinici: Elenco raccomandazioni.....	pag. 14
4. Metodologia.....	pag. 15
5. Quesiti clinici affrontati dalla linea guida.....	pag. 21

Appendici

A. Strategie di ricerca PICO 1 e PICO 2.....	pag. 36
B. EtD e PRISMA flow PICO 1.....	pag. 38
C. EtD e PRISMA flow PICO 2.....	pag. 63
D. Revisione esterna.....	pag. 86
E. Conflitti di interesse.....	pag. 90

1. Scopo e obiettivi della linea guida

Le finalità delle raccomandazioni sono:

1. Migliorare e standardizzare “la pratica clinica”

Uniformare le modalità operative relative alla raccolta, preparazione e utilizzo del tessuto adiposo è fondamentale per assicurare interventi sicuri ed efficaci. Questo approccio consente di ridurre le variabilità nei risultati, offrendo ai pazienti trattamenti prevedibili e di alta qualità.

2. Offrire al paziente sull’intero territorio nazionale la possibilità della “migliore cura”

Le raccomandazioni devono permettere di rendere accessibili a tutti i pazienti, indipendentemente dalla località, trattamenti di elevata qualità basati su evidenze scientifiche consolidate.

3. Garantire un riferimento basato sulle migliori prove di efficacia per le istituzioni nazionali e regionali, per gli organismi regolatori e per i singoli operatori sanitari.

Le linee guida di pratica clinica fungono da base per decisioni cliniche e regolatorie, assicurando che il trattamento con tessuto adiposo si fondi su studi validati e aggiornati. Per le istituzioni nazionali e regionali, ciò significa disporre di un quadro chiaro per l’allocazione delle risorse e il supporto alle strutture sanitarie; per i medici e altri operatori sanitari implica un punto di riferimento autorevole per la pratica quotidiana.

Quali interventi affronta questo documento

Questa linea guida si concentra sull’utilizzo del lipofilling, una tecnica basata sul trapianto di tessuto adiposo autologo, nelle seguenti condizioni cliniche:

- 1. **Soggetti operati per patologia oncologica mammaria:** il lipofilling viene utilizzato per migliorare il volume e la simmetria dopo una mastectomia o altri interventi oncologici al seno.*
- 2. **Soggetti con depressioni o asimmetrie del viso:** il trattamento e quindi la correzione delle alterazioni facciali con lipofilling mira a ripristinare i volumi e a migliorare l’estetica e la qualità tissutale.*

L’intervento di lipofilling prevede il prelievo di tessuto adiposo da una zona donatrice, il processamento e la successiva reiniezione nelle aree bersaglio. Questa tecnica, oltre a ripristinare i volumi, sfrutta le

proprietà rigenerative del tessuto adiposo, in particolare le cellule staminali mesenchimali della frazione vasculo-stromale.

Razionale della Linea Guida per il contesto nazionale

La realizzazione di questa linea guida è stata ritenuta rilevante per il contesto italiano per i seguenti motivi:

- 1. **Crescente diffusione del lipofilling:** l'interesse per questa tecnica è in aumento, sia in ambito ricostruttivo che estetico.*
- 2. **Necessità di uniformare le pratiche cliniche:** ad oggi è una procedura ad elevata eterogeneità di modalità di impiego. Attualmente, l'utilizzo del lipofilling varia considerevolmente a seconda delle regioni e dei centri sanitari.*
- 3. **Supporto alle decisioni cliniche:** l'elaborazione di raccomandazioni basate su prove scientifiche aiuta a garantire un approccio standardizzato e sicuro per i pazienti.*
- 4. **Valutazione dei benefici e dei rischi:** l'uso del lipofilling, pur promettente, richiede un'attenta analisi del rapporto rischio-beneficio.*

Utilizzatori target della Linea Guida

Questa linea guida è rivolta ai professionisti sanitari che utilizzano il tessuto adiposo in ambito ricostruttivo, rigenerativo ed estetico, in particolare a medici specialisti in Chirurgia Plastica Ricostruttiva ed Estetica.

2. Introduzione -Il lipofilling come tecnica di riempimento di depressioni o asimmetrie corporee.

Descrizione delle condizioni e prevalenza nazionale

Il lipofilling o innesto di tessuto adiposo è una tecnica chirurgica consolidata, utilizzata per correggere difetti volumetrici e asimmetrie derivanti da patologie oncologiche, traumi, malformazioni congenite e invecchiamento. La sua applicazione trova ampio utilizzo nella chirurgia ricostruttiva, in particolare per il volto e la mammella, aree corporee di grande importanza sia funzionale che estetica.

La ricostruzione mammaria post-oncologica rappresenta una delle indicazioni più frequenti per il lipofilling. In Italia, il carcinoma della mammella è il tumore più diagnosticato tra le donne, con circa 55.000 nuovi casi ogni anno, pari al 29% delle diagnosi oncologiche femminili. Nonostante i progressi nelle tecniche chirurgiche, una percentuale significativa di pazienti sottoposte a mastectomia o quadrantectomia lamenta esiti insoddisfacenti in termini estetici e psicologici. Circa il 40% delle donne operate sperimenta disagio legato all'aspetto fisico, spesso associato a una ridotta qualità della vita e a un aumento del rischio di depressione (AIOM 2023; Fteropoulli et al., 2024).

Nel contesto della chirurgia del volto, il lipofilling è impiegato per la correzione di deformità secondarie a traumi, lipodistrofia facciale (ad esempio associata a terapie antiretrovirali per HIV) e malformazioni congenite come le sindromi di Parry-Romberg e Barraquer-Simons. Sebbene non esistano dati nazionali completi, l'incremento delle richieste per trattamenti estetico-ricostruttivi evidenzia una crescente consapevolezza dei benefici di questa tecnica. Inoltre, il trattamento dei difetti facciali associati all'invecchiamento rappresenta un'ulteriore applicazione, dato che la popolazione italiana sta progressivamente invecchiando, con un aumento della domanda di interventi migliorativi (Krastev et al., 2017; Shehan et al., 2023).

Impatto delle condizioni

Le condizioni che richiedono la ricostruzione con lipofilling hanno un impatto significativo sulla vita dei pazienti. Il danno estetico non è mai esclusivamente fisico; al contrario, interferisce profondamente con l'immagine corporea e con il benessere psicologico. Per le donne operate al seno, le cicatrici retraenti e i deficit volumetrici residui non solo limitano la scelta degli indumenti, ma alimentano un senso di incompletezza e frustrazione (Fteropoulli et al., 2024). Una ricostruzione mammaria efficace, anche attraverso il lipofilling, migliora sensibilmente l'autostima e favorisce il recupero psicologico (Piatkowski et al., 2023).

Per i pazienti con deformità facciali, come quelle derivanti da lipodistrofia, l'impatto sociale può essere devastante. L'alterazione dell'aspetto, percepita come stigma, è frequentemente associata a isolamento sociale, difficoltà lavorative e peggioramento della qualità della vita. Anche in questo caso, l'intervento ricostruttivo, se eseguito con precisione e sensibilità, è in grado di trasformare radicalmente la percezione di sé, restituendo dignità e serenità ai pazienti (Krastev et al., 2017).

Infine, l'impatto economico di una mancata ricostruzione o di esiti subottimali non può essere sottovalutato. I costi diretti includono eventuali interventi ripetuti, ma esistono anche costi indiretti legati alla perdita di produttività, all'isolamento sociale e al disagio psicologico, che si traducono in un onere per il sistema sanitario e per la società nel suo complesso.

Descrizione dell'intervento e benefici attesi

Il lipofilling consiste nell'autotrapianto di tessuto adiposo, prelevato generalmente da aree donatrici come l'addome, le cosce o i fianchi. Dopo un processo di purificazione tramite centrifugazione o filtrazione, il grasso viene reiniettato nelle aree riceventi con l'obiettivo di ripristinare il volume e migliorare la qualità dei tessuti. La tecnica, sviluppata e perfezionata a partire dagli anni '90, è oggi considerata una delle più versatili in chirurgia plastica grazie alla sua biocompatibilità e alla possibilità di essere modulata secondo le esigenze del paziente.

Il lipofilling sembra offrire numerosi vantaggi rispetto ad altre tecniche di riempimento. Essendo un materiale autologo, elimina il rischio di rigetto immunitario o reazioni allergiche, problemi invece associati a filler sintetici. Inoltre, le cellule staminali mesenchimali contenute nel tessuto adiposo hanno un ruolo rigenerativo, stimolando la neoangiogenesi e migliorando la qualità della pelle sovrastante. Questi benefici sono particolarmente apprezzati nella ricostruzione mammaria e del volto, dove il lipofilling può essere utilizzato per trattare cicatrici retraenti, migliorare la simmetria e ripristinare la morbidezza dei tessuti (Kümmel et al. 2019; Ma et al., 2023).

Dal punto di vista clinico, i benefici attesi includono un miglioramento estetico significativo, con correzione di difetti volumetrici e ripristino della simmetria. L’impatto psicologico positivo è stato descritto, con i pazienti che riportano un miglioramento della qualità della vita e un senso di soddisfazione complessivo. La tecnica si presta a un’ampia gamma di indicazioni e può essere ripetuta in sedute successive per ottimizzare i risultati.

Tuttavia, il lipofilling non è privo di limiti. La sopravvivenza dell’innesto adiposo varia tra il 20% e l’80%, e i risultati possono essere influenzati da fattori come la tecnica chirurgica, la qualità del tessuto adiposo e lo stato generale del paziente. Per garantire risultati ottimali, è essenziale una formazione specifica del chirurgo e l’uso di protocolli standardizzati.

Un aspetto cruciale che merita particolare attenzione riguarda il possibile rischio oncogenico associato alle cellule staminali di derivazione adiposa (ADSCs) utilizzate nel lipofilling, in particolare nei pazienti con una storia di carcinoma mammario. Studi preclinici hanno suggerito che le ADSCs potrebbero influenzare negativamente il microambiente tumorale attraverso vari meccanismi. Questi includono l’attivazione della transizione epitelio-mesenchimale (EMT), la promozione della neoangiogenesi e il rilascio di fattori pro-oncogenici che favoriscono la progressione tumorale e l’invasività. Inoltre, è stato osservato che le ADSCs possono interagire con cellule tumorali dormienti, potenzialmente riattivandole attraverso il rilascio di fattori di crescita come il VEGF e il TGF- β (Scioli et al., 2019).

Tuttavia, i dati clinici non confermano un rischio oncogenico diretto per l’uso delle ADSCs. Ad esempio, numerosi studi clinici su pazienti sottoposti a lipofilling per la ricostruzione mammaria dopo carcinoma

non hanno mostrato un aumento significativo del rischio di recidiva loco-regionale o a distanza. Rimane comunque necessario proseguire con ulteriori studi a lungo termine per valutare con maggiore precisione gli effetti potenziali delle ADSCs nel contesto oncologico (Scioli et al., 2019).

In sintesi, oltre ai benefici fisici ed estetici, la procedura sembra contribuire significativamente al benessere psicologico e alla qualità della vita dei pazienti. La crescente adozione della tecnica nei centri di eccellenza riflette il suo rilevante potenziale, sebbene siano necessarie ulteriori ricerche per ottimizzare l'efficacia e definire protocolli uniformi e delle linee guida per il suo corretto utilizzo sui vari pazienti e nei differenti setting clinici.

Bibliografia

Associazione Italiana Oncologia Medica (AIOM) “I numeri del cancro in Italia – 2023”

“https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2023/12/2023_AIOM_NDC-web.pdf”

Fiedler LS, Saleh DB, Mukrowsky A. Autologous fat grafting in the face and neck: Multinational trends and knowledge of the safety, applications, and indications considering oncologic risk potential. *Laryngoscope Investig Otolaryngol.* 2021;6(5):1024-1030. Published 2021 Sep 1. doi:10.1002/lio2.649

Fteropoulli T, Tzounaka E, Amirova A, Nikolopoulos G, Yiallourou A. Changes in health-related quality of life following breast cancer surgery: A systematic review of the literature on the role of surgical approaches. *Eur J Surg Oncol.* Published online November 16, 2024. doi:10.1016/j.ejso.2024.109467

Krastev TK, Beugels J, Hommes J, Piatkowski A, Mathijssen I, van der Hulst R. Efficacy and Safety of Autologous Fat Transfer in Facial Reconstructive Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Facial Plast Surg.* 2018;20(5):351-360. doi:10.1001/jamafacial.2018.0102

Kümmel A, Kümmel S, Blohmer JU, et al. Autologous Lipotransfer - Daily Therapeutic Practice in Breast Cancer: An Intergroup Analysis Encompassing NOGGO, WSG, GBG, AWO Gyn and DGPRÄC. *Breast Care (Basel).* 2019;14(3):165-169. doi:10.1159/000490040

- Ma X, Huang J, Long X, Wang X. Quantifying outcomes of autologous fat transplantation in different facial deformities: A systemic review and meta-analysis. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2023;87:117-130. doi:10.1016/j.bjps.2023.09.007
- Piatkowski AA, Wederfoort JLM, Hommes JE, et al. Effect of Total Breast Reconstruction With Autologous Fat Transfer Using an Expansion Device vs Implants on Quality of Life Among Patients With Breast Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg.* 2023;158(5):456-464. doi:10.1001/jamasurg.2022.7625
- Scioli, M. G., Storti, G., D’Amico, F., Gentile, P., Kim, B. -S., Cervelli, V., & Orlandi, A. (2019). Adipose-Derived Stem Cells in Cancer Progression: New Perspectives and Opportunities. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(13), 3296. <https://doi.org/10.33>
- Shehan JN, Ryll LS, LeClair J, Ezzat WH. Current Practices and Trends in Midface Rejuvenation. *Ann Plast Surg.* 2023;90(2):118-122. doi:10.1097/SAP.0000000000003388

3. Elenco raccomandazioni

1. **In soggetti operati per patologia oncologica mammaria, dovrebbe il lipofilling essere effettuato rispetto ad altre tecniche di riempimento?**

Raccomandazione clinica: In soggetti operati per patologia oncologica mammaria, si suggerisce di effettuare il lipofilling rispetto ad altre tecniche di riempimento

Certezza nelle prove: molto bassa

Forza della raccomandazione: condizionata a favore

2. **In soggetti con depressioni o asimmetrie del viso, dovrebbe il lipofilling essere effettuato rispetto ad altre tecniche di riempimento?**

I membri del panel si trovano concordi nel ritenere che, vista la carenza delle evidenze disponibili (pochi studi controllati, la maggior parte dei quali di confronto con tecniche di riempimento non più autorizzate, numero di partecipanti esiguo, misure di esito operatore dipendente) non vi siano i presupposti per formulare una raccomandazione per la pratica clinica.

4. Metodologia

Sviluppo del quesito clinico

I quesiti affrontati in questa Linea guida sono stati formulati dal Panel seguendo l’acronimo **PICO** (**Popolazione, Intervento, Confronto e Outcome**) e affrontati con il metodo GRADE (Guyatt et al. 2011, Guyatt et al. 2008):

Il Panel ha individuato gli esiti di interesse stabilendone l’importanza mediante votazione:

- esiti importanti ed essenziali (anche indicati come “critici”);
- esiti importanti ma non essenziali;
- esiti non importanti

secondo i criteri riportati in **Tabella 1**. In questa fase sono stati individuati sia gli esiti desiderabili sia quelli indesiderabili.

Tabella 1 – Classificazione degli esiti proposta dal metodo GRADE		
Punteggio (mediana del voto)	Importanza	Incluso in
da 7 a 9	esiti critici	tabelle sulla qualità delle prove: SÌ considerati per formulare la raccomandazione: SÌ
da 4 a 6	esiti importanti ma non essenziali	tabelle sulla qualità delle prove: SÌ considerati per formulare la raccomandazione: NO
da 1 a 3	esiti non importanti	tabelle sulla qualità delle prove: NO considerati per formulare la raccomandazione: NO

Ricerca bibliografica e selezione della letteratura

È stata sviluppata una ricerca bibliografica *ad hoc* (ultimo aggiornamento a dicembre 2023), volta a individuare: 1) le revisioni sistematiche o gli studi primari relativi alla efficacia e sicurezza dei trattamenti, 2) gli studi sui costi e la valutazione costo-efficacia, 3) gli studi relativi ai valori e preferenze dei pazienti, alla accettabilità, fattibilità ed equità dei trattamenti.

Valutazione della qualità delle prove

Per i quesiti clinici, il gruppo metodologico ha valutato la certezza delle prove sulla base di 5 dimensioni (rischio di *bias*, imprecisione, inconsistenza, *indirectness*, *bias* di pubblicazione), ed è stata sintetizzata in 4 livelli di certezza (alta, moderata, bassa, molto bassa), come riportato in **Tabella 2**.

Tabella 2 – Graduatoria della certezza delle prove		
Livello certezza	Significato	Conseguenza
Alta	Alto grado di confidenza nei risultati	È molto probabile che l'effetto vero del trattamento sia simile a quello stimato
Moderata	Discreto grado di confidenza nei risultati	È probabile che l'effetto vero del trattamento sia simile a quello stimato ma vi è la possibilità che l'effetto sia differente
Bassa	Risultati poco credibili	La fiducia nella stima dell'effetto è limitata: l'effetto vero potrebbe essere sostanzialmente differente da quello stimato
Molto bassa	Dati esaminati totalmente inaffidabili	La fiducia nella stima dell'effetto è molto limitata: è probabile che l'effetto vero sia sostanzialmente differente da quello stimato

Sintesi delle prove e formulazione delle raccomandazioni

Il gruppo metodologico ha riassunto le prove di efficacia e sicurezza degli interventi in tabelle sinottiche che riportano le caratteristiche generali dello studio, la sintesi degli effetti con l’indicazione della loro entità e la qualità delle prove. Le tabelle includono gli esiti valutati come “critici” o “importanti”.

Per la formulazione delle raccomandazioni, l’indicazione della direzione (a favore o a sfavore) e della forza (forte o condizionata/debole) il panel ha seguito il metodo GRADE utilizzando il processo formale previsto dall’utilizzo dell’Evidence to Decision Framework (EtD) (Alonso-Coello et al., 2016). Secondo questo metodo, le raccomandazioni possono essere espresse come “forti” o “condizionate” (a favore o a sfavore), mediante espressioni standard quali:

- Il panel raccomanda di utilizzare (raccomandazione “forte a favore”)
- Il panel suggerisce di utilizzare (raccomandazione “condizionata a favore”)
- Il panel suggerisce di non utilizzare (raccomandazione “condizionata a sfavore”)
- Il panel raccomanda di non utilizzare (raccomandazione “forte a sfavore”).

Infine, il panel ha fornito le giustificazioni per le raccomandazioni finali, includendo rilevanti considerazioni sull’implementazione, sugli indicatori di monitoraggio e valutazione e sulle priorità per la ricerca.

Revisione esterna del documento

Il documento in fase avanzata di stesura, previa approvazione del panel, è stato inviato a esperti esterni per una revisione del contenuto scelti sulla base dell’esperienza, pratica clinica e di pubblicazioni sul tema oggetto della raccomandazione.

Ai revisori esterni è stato chiesto di esprimere il proprio giudizio relativamente alla appropriatezza e comprensibilità delle raccomandazioni formulate, della forza delle raccomandazioni, e delle evidenze utilizzate a supporto delle raccomandazioni, e di indicare eventuali proposte di modifica e/integrazione.

Le modifiche suggerite dagli esperti sono state revisionate dal panel e, se ritenuto opportuno, incluse nel documento finale. Tutti gli esperti hanno dichiarato il loro conflitto di interessi.

Il metodo utilizzato per la revisione esterna consiste nella compilazione di un questionario che prevede quattro affermazioni per ogni raccomandazione oggetto della consultazione. Ogni valutatore è stato

chiamato a esprimere il suo grado di accordo/disaccordo con ciascuna affermazione, utilizzando una scala da 1 a 3 in cui ciascuna risposta indica rispettivamente: (1) “in disaccordo”, (2) “incerto”, (3) “d’accordo”.

Le quattro affermazioni erano:

1. La raccomandazione è formulata in modo comprensibile rispetto all'intervento che si raccomanda di utilizzare, all'intervento alternativo e alla popolazione target.

2. La raccomandazione è formulata in modo che l'adesione alla raccomandazione sia facile da documentare e da misurare.

3. La forza della raccomandazione espressa dal panel è coerente con le mie conoscenze e la mia valutazione delle prove.

4. La valutazione della qualità delle prove è coerente con le mie conoscenze e con la mia valutazione delle prove.

Inoltre, il questionario prevede anche una domanda aperta, facoltativa, in cui tutti i valutatori hanno facoltà di aggiungere i propri commenti alla raccomandazione.

Aggiornamento

In considerazione della continua evoluzione delle conoscenze medico scientifiche e della conseguente disponibilità di letteratura di interesse, l'aggiornamento del documento è previsto entro 2 anni o anticipatamente in caso di sopraggiunte evidenze scientifiche che condizionino una necessaria variazione del contenuto di questa linea guida.

In particolare, le ricerche bibliografiche saranno aggiornate dalla data dell'ultima ricerca fino alla data del previsto aggiornamento, e si cercheranno e valuteranno per l'inclusione di nuovi studi reperiti e pertinenti ai singoli quesiti.

Applicabilità

Le raccomandazioni sono state elaborate e formulate per rendere direttamente applicabili alla popolazione italiana le evidenze scientifiche relative all'indicazione di eseguire il lipofilling per il trattamento di asimmetrie o depressioni del seno o del viso.

Implicazioni sulle risorse

Per le presenti raccomandazioni è stata effettuata una valutazione dei costi e delle conseguenti implicazioni sull'uso delle risorse.

Indicatori per il monitoraggio

Il panel intende monitorare i seguenti indicatori operativi con le seguenti finalità: monitorare l'adesione alle raccomandazioni del panel, valutare l'efficacia dell'implementazione delle stesse e rilevare eventuali ostacoli all'adozione di questa pratica (es. mancanza di competenze specifiche o risorse).

Raccomandazione 1

In soggetti operati per patologia oncologica mammaria, si suggerisce di effettuare il lipofilling rispetto ad altre tecniche di riempimento.

Indicatore di monitoraggio (processo)

Proporzione di pazienti sottoposti a lipofilling rispetto ad altre tecniche di riempimento nella chirurgia oncologica mammaria ricostruttiva.

Definizione operativa

Numeratore: numero di pazienti operati per patologia oncologica mammaria che sono stati sottoposti a lipofilling per il riempimento dei tessuti.

Denominatore: numero totale di pazienti operati per patologia oncologica mammaria sottoposti a tecniche di riempimento (incluso lipofilling e altre tecniche).

Obiettivo di riferimento

Valore target: $\geq 75\%$ dei pazienti eleggibili sottoposti a tecniche di riempimento trattati con lipofilling.

Modalità di rilevazione

Fonte dei dati: cartelle cliniche elettroniche, registri chirurgici e database oncologici ospedalieri.

Frequenza di monitoraggio: raccolta dati e analisi su base annuale.

Ente finanziatore

La società scientifica SICPRE ha finanziato la realizzazione del documento supportando le spese relative alla revisione sistematica della letteratura e alla valutazione e sintesi delle prove secondo metodo GRADE, effettuata dal gruppo metodologico dell’Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS di Milano. Pertanto, la suddetta società scientifica dichiara di non aver influenzato in alcun modo il contenuto della Linea Guida.

Conflitti di interesse

I membri del panel hanno sottoscritto una dichiarazione su eventuali conflitti d’interesse.

I membri del panel si astengono dalla votazione della forza della raccomandazione nei seguenti casi:

- quando fanno parte dell’*authorship* di uno o più lavori considerati per la raccomandazione,
- quando hanno ricevuto finanziamenti diretti o indiretti da Aziende farmaceutiche titolari dell’intervento che in esame.

Bibliografia

- Alonso-Coello P, Schünemann HJ, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, Treweek S, Mustafa RA, Rada G, Rosenbaum S, Morelli A, Guyatt GH, Oxman AD; GRADE Working Group. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: A systematic and transparent approach to making well-informed healthcare choices: 1. Introduction. *BMJ*. 2016;353:i2016. doi: 10.1136/bmj.i2016. PMID: 27353417.
- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, Alderson P, Glasziou P, Falck-Ytter Y, Schünemann HJ. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):395-400. doi: 10.1016/j.jclinepi.2010.09.012.
- Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schünemann HJ; GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336(7650):924-6. doi: 10.1136/bmj.39489.470347.AD.

4. Quesiti clinici affrontati dalla linea guida

Quesito n.1

In soggetti operati per patologia oncologica mammaria, dovrebbe il lipofilling essere effettuato rispetto ad altre tecniche di riempimento?

P (partecipanti): Soggetti operati per patologia oncologica mammaria

I (intervento): lipofilling

C (comparatore): altre tecniche di riempimento

O (esiti): soddisfazione per il risultato, riduzione del dolore, impatto psicologico, recidiva locale, complicanze, incluse le complicanze nel sito donatore

Raccomandazione. In soggetti operati per patologia oncologica mammaria, si suggerisce di effettuare il lipofilling rispetto ad altre tecniche di riempimento

Considerazioni per i sottogruppi: Il panel ritiene che la sicurezza oncologica della procedura sembra essere adeguata sia nei pazienti andati incontro a mastectomia che a chirurgia conservativa. Tuttavia, viene sottolineata la necessità di un adeguato intervallo libero da malattia e un corretto follow-up radiologico in particolare nei pazienti sottoposti a chirurgia conservativa

Considerazioni per l'implementazione: Il panel ritiene necessaria la progressiva standardizzazione della tecnica chirurgica e l'utilizzo di tecniche oggettive di monitoraggio della ritenzione del volume di grasso innestato, come ad esempio la Risonanza Magnetica nucleare (RMN). Tuttavia, la standardizzazione delle procedure e la creazione di studi randomizzati è complicata dalle differenti esigenze ricostruttive che si presentano nei singoli casi e che a volte non rendono le tecniche chirurgiche facilmente intercambiabili. Inoltre, l'accesso a diagnostica strumentale di secondo livello come la RMN non è sempre immediato e può scontare carenze di macchinari e personale, mentre la valutazione volumetrica necessita di competenze radiologiche specifiche non disponibili in tutti i centri.

Forza della raccomandazione: condizionata a favore

COI: Nessuno.

Priorità del problema

La ricostruzione mammaria post-oncologica rappresenta una delle indicazioni più frequenti per il lipofilling. In Italia, il carcinoma della mammella è il tumore più diagnosticato tra le donne, con circa 55.000 nuovi casi ogni anno, pari al 29% delle diagnosi oncologiche femminili. Nonostante i progressi nelle tecniche chirurgiche, una percentuale significativa di pazienti sottoposte a mastectomia o quadrantectomia lamenta esiti insoddisfacenti in termini estetici e psicologici. Circa il 40% delle donne operate sperimenta disagio legato all’aspetto fisico, spesso associato a una ridotta qualità della vita e a un aumento del rischio di depressione (AIOM 2023; Fteropoulli et al., 2024).

Le condizioni che richiedono la ricostruzione con lipofilling hanno un impatto significativo sulla vita dei pazienti. Il danno estetico non è mai esclusivamente fisico; al contrario, interferisce profondamente con l’immagine corporea e con il benessere psicologico. Per le donne operate al seno, le cicatrici retraenti e i deficit volumetrici residui non solo limitano la scelta degli indumenti, ma alimentano un senso di incompletezza e frustrazione (Fteropoulli et al., 2024). Una ricostruzione mammaria efficace, anche attraverso il lipofilling, migliora sensibilmente l’autostima e favorisce il recupero psicologico (Piatkowski et al., 2023).

Ricerca delle prove di efficacia e sicurezza

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed, Embase e Cochrane Library fino al 4 dicembre 2023, senza limitazioni di lingua limitando a revisioni sistematiche e studi controllati randomizzati. Dopo la rimozione dei duplicati, sono stati individuati 205 record. 44 articoli sono stati considerati potenzialmente rilevanti e acquisiti in full text. Non sono stati individuati studi randomizzati.

Le revisioni potenzialmente rilevanti sono state valutate per la rispondenza al quesito clinico, la valutazione degli esiti di interesse, la qualità metodologica utilizzando la checklist AMSTAR 2, l’aggiornamento della ricerca bibliografica, la sovrapposizione degli studi primari inclusi. Sono state considerate sole le revisioni di migliore qualità, più aggiornate e che includevano un maggior numero

di studi. Alcune revisioni sono state utilizzate solo come fonte di referenze di studi primari rilevanti, che sono stati acquisiti in full text.

Attraverso questo processo di selezione, sono state incluse tre revisioni sistematiche (Goncalves et al., 2022, Samuels et al., 2023, Wederfoort et al., 2022) e sei studi primari (Bennett et al., 2017, Casarrubios et al., 2021, Cogliandro et al., 2017, Qureshi et al., 2017, Stumpf et al., 2020, Tukiama et al., 2021).

Tutti gli studi includono donne operate per tumore della mammella. L'età media, quando riportata negli studi, varia da 45 a 54 anni. L'intervento di confronto era costituito da altre procedure di ricostruzione che non includevano il lipofilling (5 studi), solo chirurgia (uno studio), non descritto (tre studi).

La qualità metodologica degli studi primari varia da alta a bassa; non tutti gli studi aggiustano per fattori di confondimento.

Per una descrizione dettagliata degli studi inclusi si veda appendice B (Tabella delle caratteristiche degli studi inclusi).

Sintesi delle prove

Effetti desiderabili: la soddisfazione per il risultato valutata con la scala BREAsT-Q è risultata maggiore nelle donne trattate con lipofilling (MD: +9.03, IC95% -11.79 a +29.86) ma la stima è molto imprecisa, la certezza dell'evidenza è molto bassa e deriva da due studi osservazionali con 2063 partecipanti. L'impatto psicologico viceversa, sempre valutato con la scala BREAST-Q sembra non essere sostanzialmente diverso con il lipofilling rispetto ad altre tecniche di riempimento (MD; -0.62, IC95% -8.75 a + 7.51), ma la stima è molto imprecisa, la certezza dell'evidenza è molto bassa e deriva da due studi osservazionali con 2063 partecipanti. Risultati positivi in favore del lipofilling si sono osservati sulla riduzione del dolore (MD +19.82, IC95% +10.81 a + 28.82) con certezza dell'evidenza moderata derivante da 5 studi osservazionali con 430 partecipanti.

Effetti indesiderabili: le complicanze nel sito donatore sono state osservate nel 12% dei casi trattati, (IC 0-33%) secondo i dati riportati in una revisione sistematiche che include 21 studi osservazionali, ma la certezza dell'evidenza è molto bassa. La tecnica di riempimento non sembra influenza il rischio di recidiva locale (OR 1.16, IC95% 0.61 a 2.23) dati derivati da 413 studi osservazionali con 738

partecipanti. Anche una revisione sistematica che include 10 studi non randomizzati con 6713 partecipanti evidenzia una mancanza di impatto (HR 0.87, IC95% 0.64 a 1.16).

Certeza globale delle prove

Complessivamente la certezza dell'evidenza è stata giudicata molto bassa. Tutte le evidenze derivano da studi osservazionali. Inoltre, la certezza è stata abbassata per: rischio di bias (dati non aggiustati per fattori di confondimento), mancanza di riproducibilità dei risultati ($I^2 > 90\%$), e imprecisione (95%CI includono apprezzabili benefici e apprezzabili danni oppure numero di pazienti < 100).

Valori e preferenze dei pazienti

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed, Embase e Cochrane Library fino al 4 dicembre 2023, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 86 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Nessuno studio è stato incluso.

I membri del panel hanno giudicato che non vi sia importante incertezza variabilità, in quanto il panel ritiene che la quasi totalità delle donne dia maggiore importanza al rischio di recidiva rispetto agli effetti desiderabili.

Bilancio effetti desiderabili/indesiderabili

I membri del panel hanno ritenuto che il bilancio fra effetti desiderabili e indesiderabili sia a favore dell'intervento con lipofilling.

Costi

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed, Embase e Cochrane Library dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 27 dicembre 2023, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato, dopo la rimozione dei duplicati, 58 documenti ma nessuno studio è stato incluso per mancanza di dati relativi ai costi.

Il panel ha ritenuto che i costi dell'intervento siano complessivamente contenuti e in stretta dipendenza del numero delle sedute operatorie necessarie.

Le procedure sono all'interno del percorso riabilitativo della paziente con patologia oncologica

mammaria.

Il panel ha ritenuto che, a fronte di costi ridotti dell'intervento, anche i risparmi in termini di riduzione dei costi sociali e sanitari sono minimi.

Rapporto costo-efficacia

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed, Embase e Cochrane Library fino al 27 dicembre 2023, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 58 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Nessuno studio è stato incluso.

Equità

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed, Embase e Cochrane Library fino al 4 dicembre 2023, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 86 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Nessuno studio è stato incluso.

Il panel ha ritenuto che l'intervento non introduca problemi di equità in quanto i centri di senologia e di chirurgia plastica sono distribuiti in modo omogeneo su tutto il territorio nazionale,

Accettabilità

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed, Embase e Cochrane Library fino al 4 dicembre 2023, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 86 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Nessuno studio è stato incluso.

Il panel ha ritenuto che l'intervento sia probabilmente accettabile, anche se la necessità di ripetere l'intervento potrebbe costituire un elemento limitativo.

Fattibilità

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed, Embase e Cochrane Library fino al 4 dicembre 2023 senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 86 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Nessuno studio è stato incluso.

Il panel ha ritenuto che l'intervento sia facilmente eseguibile senza tecnologie avanzate. È però necessaria un'adeguata competenza nel campo della chirurgia plastica e chirurgia senologica.

In appendice B si trova il PRISMA flow chart e tabelle EtD del PICO 1.

Bibliografia

Associazione Italiana Oncologia Medica (AIOM) “I numeri del cancro in Italia – 2023”

“https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2023/12/2023_AIOM_NDC-web.pdf”

Bennett KG, Qi J, Kim HM, Hamill JB, Wilkins EG, Mehrara BJ, Kozlow JH. Association of Fat Grafting With Patient-Reported Outcomes in Postmastectomy Breast Reconstruction. *JAMA Surg.* 2017 Oct 1;152(10):944-950. doi: 10.1001/jamasurg.2017.1716. PMID: 28658472; PMCID: PMC5668871.

Casarrubios JM, Francés M, Fuertes V, Singer M, Navarro C, García-Duque O, Fernández-Palacios J. Oncological outcomes of lipofilling in breast reconstruction: a matched cohort study with 250 patients. *Gland Surg.* 2021 Mar;10(3):914-923. doi: 10.21037/gs-20-775. PMID: 33842236; PMCID: PMC8033056.

Cogliandro A, Barone M, Tenna S, Morelli Coppola M, Persichetti P. The Role of Lipofilling After Breast Reconstruction: Evaluation of Outcomes and Patient Satisfaction with BREAST-Q. *Aesthetic Plast Surg.* 2017 Dec;41(6):1325-1331. doi: 10.1007/s00266-017-0912-1. Epub 2017 Jun 22. PMID: 28643007.

Fteropoulli T, Tzounaka E, Amirova A, Nikolopoulos G, Yiallourou A. Changes in health-related quality of life following breast cancer surgery: A systematic review of the literature on the role of surgical approaches. *Eur J Surg Oncol.* Published online November 16, 2024. doi:10.1016/j.ejso.2024.109467

Goncalves R, Mota BS, Sobreira-Lima B, Ricci MD, Soares JM Jr, Munhoz AM, Baracat EC, Filassi JR. The oncological safety of autologous fat grafting: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer.* 2022 Apr 11;22(1):391. doi: 10.1186/s12885-022-09485-5. PMID: 35410265; PMCID: PMC9004160.

- Piatkowski AA, Wederfoort JLM, Hommes JE, et al. Effect of Total Breast Reconstruction With Autologous Fat Transfer Using an Expansion Device vs Implants on Quality of Life Among Patients With Breast Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg.* 2023;158(5):456-464. doi:10.1001/jamasurg.2022.7625
- Qureshi AA, Odom EB, Parikh RP, Myckatyn TM, Tenenbaum MM. Patient-Reported Outcomes of Aesthetics and Satisfaction in Immediate Breast Reconstruction After Nipple-Sparing Mastectomy With Implants and Fat Grafting. *Aesthet Surg J.* 2017 Oct 1;37(9):999-1008. doi: 10.1093/asj/sjx048. PMID: 28379284.
- Samuels S, Adeboye T, Zafar AQ, Katsura C, IZard C, Shahrokhi N, Rahman S. Autologous Fat Grafting for Post-mastectomy Pain Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus.* 2023 Nov 18;15(11):e49017. doi: 10.7759/cureus.49017. PMID: 38024082; PMCID: PMC10676735.
- Stumpf CC, Zucatto ÂE, Cavalheiro JAC, de Melo MP, Cericato R, Damin APS, Biazús JV. Oncologic safety of immediate autologous fat grafting for reconstruction in breast-conserving surgery. *Breast Cancer Res Treat.* 2020 Apr;180(2):301-309. doi: 10.1007/s10549-020-05554-0. Epub 2020 Feb 6. PMID: 32026213.
- Tukiama R, Vieira RAC, Facina G, da Cunha Leal P, Zucca-Matthes G. Oncologic Safety of Autologous Fat Grafting after Breast Cancer Surgical Treatment: A Matched Cohort Study. *Plast Reconstr Surg.* 2021 Jul 1;148(1):11-20. doi: 10.1097/PRS.00000000000008037. PMID: 34003814.
- Wederfoort JLM, Hebels SA, Heuts EM, van der Hulst RRWJ, Piatkowski AA. Donor site complications and satisfaction in autologous fat grafting for breast reconstruction: A systematic review. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2022 Apr;75(4):1316-1327. doi: 10.1016/j.bjps.2022.01.029. Epub 2022 Jan 25. PMID: 35165073.

Quesito n.2

In soggetti con depressioni o asimmetrie del viso, dovrebbe il lipofilling essere effettuato rispetto ad altre tecniche di riempimento?

P (partecipanti): soggetti con depressioni o asimmetrie del viso

I (intervento): lipofilling

C (comparatore): altre tecniche di riempimento

O (esiti): soddisfazione per il risultato, aumento volumetrico, frequenza di infezione, necessità di re intervento, complicanze

I membri del panel si trovano concordi nel ritenere che, vista la carenza delle evidenze disponibili (pochi studi controllati, la maggior parte dei quali di confronto con tecniche di riempimento non più autorizzate, numero di partecipanti esiguo, misure di esito operatore dipendente) non vi siano i presupposti per formulare una raccomandazione per la pratica clinica

Priorità per la ricerca: Il panel sottolinea la necessità di una validazione basata sull'evidenza dell'innesto di grasso nella ricostruzione del viso. Nonostante la crescente popolarità e i potenziali benefici, la procedura richiede ulteriori ricerche rigorose per standardizzare gli approcci e ottimizzare i risultati dei pazienti. Per stabilire il ruolo dell'innesto di grasso rispetto ad altre tecniche di ricostruzione facciale, sono essenziali studi comparativi e studi clinici ben strutturati, attraverso una selezione attenta della popolazione di studio e del gruppo di controllo.

In particolare, si rendono necessari studi controllati con aggiustamento per i fattori confondenti, possibilmente prospettici e randomizzati, che confrontino i risultati dell'innesto di grasso con opzioni alternative (ad esempio, filler dermici riassorbibili, impianti) in termini di durata, soddisfazione del paziente e rapporto costo-efficacia.

Il panel sottolinea inoltre l'importanza di sviluppare strumenti affidabili ed accessibili per misurare gli esiti e validare l'efficacia dell'innesto di tessuto adiposo, promuovendo una ricerca basata su strumenti di analisi volumetrica oggettivi e validati, come la Risonanza Magnetica Nucleare (RMN), per analizzare la ritenzione di volume e la simmetria. Allo stesso tempo si ritiene essenziale integrare misure di esito

riferite dal paziente (PROM) validate, per quantificare la soddisfazione, la qualità della vita e l’impatto psicologico.

COI: Nessuno.

Priorità del problema

Nel contesto della chirurgia del volto, il lipofilling è impiegato per la correzione di deformità secondarie a traumi, lipodistrofia facciale (ad esempio associata a terapie antiretrovirali per HIV) e malformazioni congenite come le sindromi di Parry-Romberg e Barraquer-Simons. Sebbene non esistano dati nazionali completi, l’incremento delle richieste per trattamenti estetico-ricostruttivi evidenzia una crescente consapevolezza dei benefici di questa tecnica. Inoltre, il trattamento dei difetti facciali associati all’invecchiamento rappresenta un’ulteriore applicazione, dato che la popolazione italiana sta progressivamente invecchiando, con un aumento della domanda di interventi migliorativi (Krastev et al. 2017; Shehan et al., 2023).

Per i pazienti con deformità facciali, come quelle derivanti da lipodistrofia, l’impatto sociale può essere devastante. L’alterazione dell’aspetto, percepita come stigma, è frequentemente associata a isolamento sociale, difficoltà lavorative e peggioramento della qualità della vita. Anche in questo caso, l’intervento ricostruttivo, se eseguito con precisione e sensibilità, è in grado di trasformare radicalmente la percezione di sé, restituendo dignità e serenità ai pazienti. (Krastev et al. 2017).

Ricerca delle prove di efficacia e sicurezza

È stata condotta una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline/Pubmed, Embase, Cochrane Library fino al 4 dicembre 2023 limitando la ricerca a revisioni sistematiche e studi controllati randomizzati. Dopo la rimozione dei duplicati, sono stati individuati 205 record. 44 articoli sono stati considerati potenzialmente rilevanti e acquisiti in full text. Non sono stati individuati studi randomizzati. Le revisioni potenzialmente rilevanti sono state valutate per la rispondenza al quesito clinico, la valutazione degli esiti di interesse, la qualità metodologica utilizzando la checklist AMSTAR 2, l’aggiornamento della ricerca bibliografica, la sovrapposizione degli studi primari inclusi. Sono state considerate sole le revisioni di migliore qualità, più aggiornate e che includevano un maggior numero di studi. Alcune

revisioni sono state utilizzate solo come fonte di referenze di studi primari rilevanti, che sono stati acquisiti in full text.

Attraverso questo processo di selezione, sono state individuate tre revisioni sistematiche (Molina-Burbano et al., 2021, Krastev et al., 2018, van Dongen et al., 2019) sul quesito di interesse, che sono state utilizzate come fonte di studi primari rilevanti. Sono stati considerati 7 studi primari (Schmitz et al., 2008, Rauso et al., 2011, Liang et al., 2018, Mori et al., 2006, Nelson et al., 2008, Nelson et al., 2012, Orlando et al., 2007).

Tre studi erano retrospettivi, i rimanenti erano studi di coorte prospettici. Nessuno studio ha aggiustato per i fattori di confondimento.

Cinque studi includono pazienti HIV positivi con lipodistrofia facciale conseguente alla terapia antiretrovirale. Uno studio include pazienti con Barraquer–Simons (BS) and Parry–Romberg (PR) syndromes. Uno studio include partecipanti con invecchiamento della pelle del viso. L'età media varia da 28 a 55 anni.

I trattamenti di confronto variano negli studi e includono: ricostruzione con free flap (uno studio), riempitivo non riassorbibile Aquamid (uno studio), Bio-alcamid (2 studi), acido ialuronico (uno studio), silicone (uno studio), Newfill (uno studio), Sculptra (uno studio), infiltrazioni di polyacrylamide o acido poliattico (uno studio).

Per una descrizione dettagliata degli studi inclusi si veda appendice C.

Sintesi delle prove

Effetti desiderabili la soddisfazione per il risultato valutata confrontando il numero di soggetti soddisfatti o molto soddisfatti ha evidenziato un aumento del 55% (RR: 1.55, IC 95% 0.78 -3.07) dei soggetti soddisfatti o molto soddisfatti nel gruppo trattato con lipofilling rispetto ai soggetti trattati con altre tecniche di riempimento; la stima è molto imprecisa, la certezza dell'evidenza è molto bassa e deriva da tre studi osservazionali con 262 partecipanti. Altri tre studi osservazionali misurano la soddisfazione del paziente utilizzando una scala visuoanalogica; uno di questi, con 275 partecipanti, riporta una soddisfazione inferiore nel gruppo trattato con lipofilling (MD -0.47, IC95% - 1.12 a +0.18) ma la certezza dell'evidenza è molto bassa; gli altri due studi con un totale di 92 partecipanti, riportano

i risultati in modo incompleto, precludendo così la possibilità di quantificare la differenza fra i due gruppi di trattamento. I punteggi medi di soddisfazione fra i due gruppi sono sostanzialmente equivalenti (5.5 vs 7.85). L'aumento volumetrico viene valutato in due studi; in uno di questi che include 12 partecipanti, in risultato è misurato in cc e l'aumento volumetrico risulta inferiore con il lipofilling (MD -12.4 cc, IC95% -20.95 a -3.85); nel secondo studio l'aumento è misurato in mm a livello della guancia e non si osservano differenze (MD: -0.08, IC95% -0.74 a -0.9).

Effetti indesiderabili: la frequenza di infezioni viene valutata in quattro studi; in due studi con 243 partecipanti si osserva una riduzione del rischio relativo del 17% (RR 0.83, IC95% 0.14 a 4.87); gli altri due studi riportano informazioni incomplete indicando il numero di infezioni o soltanto nel gruppo trattamento o soltanto nel gruppo di controllo. Anche il dato relativo alla frequenza di ogni complicanza è riportato in modo incompleto e non utilizzabile nei due studi che misurano questo esito. La necessità di re intervento nel gruppo trattato con lipofilling è sì è verificata nel 20% dei partecipanti di tre studi con 94 pazienti trattati.

Il panel constata che la maggior parte degli studi reperiti sono datati e effettuano confronti con trattamenti che non sono più autorizzati (Aquamid, silicone liquido, formacryl, Bioalcamid). Il panel sottolinea inoltre che l'esito "aumento volumetrico" è stato misurato negli studi reperiti con metodiche operatore dipendente (ecografia e immagini 3D).

Certezza globale delle prove

Complessivamente la certezza dell'evidenza è stata giudicata molto bassa. Tutte le evidenze derivano da studi osservazionali. Inoltre, la certezza è stata abbassata per: rischio di bias (dati non aggiustati per fattori di confondimento), mancanza di riproducibilità dei risultati ($I^2 > 80\%$), e imprecisione (95%CI includono apprezzabili benefici e apprezzabili danni o numero di pazienti < 100 o numero di eventi

insufficiente a causa di dati incompleti).

Valori e preferenze dei pazienti

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed, Embase e Cochrane Library fino al 4 dicembre 2023, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 86 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Nessuno studio è stato incluso.

Il panel ritiene che vi possa essere incertezza nel paziente, seppur non importante, in quanto il lipofilling viene eseguito in sala operatoria mentre le altre tecniche di riempimento con materiali riassorbibili (es. acido ialuronico) possono essere effettuate in regime ambulatoriale.

Bilancio effetti desiderabili/indesiderabili

I membri del panel hanno ritenuto di non potersi esprimere circa il bilancio fra effetti desiderabili e indesiderabili a causa della scarsità e della bassa qualità dei dati.

Costi

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed, Embase e Cochrane Library dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 27 dicembre 2023, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato, dopo la rimozione dei duplicati, 58 documenti ma nessuno studio è stato incluso per mancanza di dati relativi ai costi.

Rapporto costo-efficacia

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed, Embase e Cochrane Library fino al 27 dicembre 2023, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 58 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Nessuno studio è stato incluso.

Equità

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed, Embase e Cochrane Library fino al 4 dicembre 2023, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 86 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Nessuno studio è stato incluso.

Dal momento che i membri del panel hanno ritenuto che le evidenze disponibili relativamente agli effetti desiderabili e indesiderabili erano insufficienti per formulare una raccomandazione, non hanno ritenuto opportuno procedere con la valutazione degli altri domini.

Accettabilità

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed, Embase e Cochrane Library fino al 4 dicembre 2023, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 86 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Nessuno studio è stato incluso.

Dal momento che i membri del panel hanno ritenuto che le evidenze disponibili relativamente agli effetti desiderabili e indesiderabili erano insufficienti per formulare una raccomandazione, non hanno ritenuto opportuno procedere con la valutazione degli altri domini.

Fattibilità

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed, Embase e Cochrane Library fino al 4 dicembre 2023 senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 86 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Nessuno studio è stato incluso.

Dal momento che i membri del panel hanno ritenuto che le evidenze disponibili relativamente agli effetti desiderabili e indesiderabili erano insufficienti per formulare una raccomandazione, non hanno ritenuto opportuno procedere con la valutazione degli altri domini.

In appendice C si trova il PRISMA flow chart e tabelle EtD del PICO 2.

Bibliografia

- Krastev TK, Beugels J, Hommes J, Piatkowski A, Mathijssen I, van der Hulst R. Efficacy and Safety of Autologous Fat Transfer in Facial Reconstructive Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Facial Plast Surg.* 2018;20(5):351-360. doi:10.1001/jamafacial.2018.0102
- Krastev TK, Beugels J, Hommes J, Piatkowski A, Mathijssen I, van der Hulst R. Efficacy and Safety of Autologous Fat Transfer in Facial Reconstructive Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Facial Plast Surg.* 2018 Sep 1;20(5):351-360. doi: 10.1001/jamafacial.2018.0102. PMID: 29596574; PMCID: PMC5876814.
- Liang ZJ, Lu X, Li DQ, Liang YD, Zhu DD, Wu FX, Yi XL, He N, Huang YQ, Tang C, Li HM. Precise Intradermal Injection of Nanofat-Derived Stromal Cells Combined with Platelet-Rich Fibrin Improves the Efficacy of Facial Skin Rejuvenation. *Cell Physiol Biochem.* 2018;47(1):316-329. doi: 10.1159/000489809. Epub 2018 May 11. PMID: 29768259.
- Molina-Burbano F, Smith JM, Ingargiola MJ, Motakef S, Sanati P, Lu J, Taub PJ, Hill ME. Fat Grafting to Improve Results of Facelift: Systematic Review of Safety and Effectiveness of Current Treatment Paradigms. *Aesthet Surg J.* 2021 Jan 1;41(1):1-12. doi: 10.1093/asj/sjaa002. PMID: 31907534.
- Mori A, Lo Russo G, Agostini T, Pattarino J, Vichi F, Dini M. Treatment of human immunodeficiency virus-associated facial lipoatrophy with lipofilling and submalar silicone implants. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2006;59(11):1209-16. doi: 10.1016/j.bjps.2005.12.047. Epub 2006 May 12. PMID: 17046631.
- Nelson L, Stewart KJ. Experience in the treatment of HIV-associated lipodystrophy. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2008;61(4):366-71. doi: 10.1016/j.bjps.2007.10.031. Epub 2007 Nov 26. PMID: 18023267.
- Nelson L, Stewart KJ. Psychological morbidity and facial volume in HIV lipodystrophy: quantification of treatment outcome. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2012 Apr;65(4):439-47. doi: 10.1016/j.bjps.2011.11.024. Epub 2011 Dec 5. PMID: 22153841.

- Orlando G, Guaraldi G, De Fazio D, Rottino A, Grisotti A, Blini M, De Santis G, Pedone A, Spaggiari A, Baccarani A, Vandelli M, De Paola M, Comelli D, Nardini G, Beghetto B, Squillace N, Esposito R. Long-term psychometric outcomes of facial lipoatrophy therapy: forty-eight-week observational, nonrandomized study. *AIDS Patient Care STDS*. 2007 Nov;21(11):833-42. doi: 10.1089/apc.2007.0029. PMID: 18240893.
- Rauso R, Curinga G, Santillo V, Corvo G, Tartaro G. Comparison between lipofilling and a nonabsorbable filler for facial wasting rehabilitation in HIV-positive patients. *J Craniofac Surg*. 2011 Sep;22(5):1684-8. doi: 10.1097/SCS.0b013e31822e5cf8. PMID: 21959413.
- Schmitz, Serge & Weis, Charles & Morley, Steven & DeMey, Albert & Dabernig, Jörg. (2008). Treatment of facial lipodystrophy syndromes. Lipofilling versus free flap surgery. *European Journal of Plastic Surgery*. 31. 305-310. 10.1007/s00238-008-0294-3.
- Shehan JN, Ryll LS, LeClair J, Ezzat WH. Current Practices and Trends in Midface Rejuvenation. *Ann Plast Surg*. 2023;90(2):118-122. doi:10.1097/SAP.0000000000003388
- van Dongen JA, Langeveld M, van de Lande LS, Harmsen MC, Stevens HP, van der Lei B. The Effects of Facial Lipografting on Skin Quality: A Systematic Review. *Plast Reconstr Surg*. 2019 Nov;144(5):784e-797e. doi: 10.1097/PRS.0000000000006147. PMID: 31688753.

APPENDICE A

STRATEGIE DI RICERCA PICO 1 e PICO 2

STRATEGIE DI RICERCA

MEDLINE (Pubmed) (1946 to 04 dicembre 2023)

```
(((((("Transplantation, Autologous"[Mesh] OR "Adipose Tissue/transplantation"[Mesh] ) OR (Autotransplantation*[Title/Abstract] OR Autografting*[Title/Abstract] OR "Autologous Transplantation*" [Title/Abstract:~0])) OR ("Tissue Harvesting*" [Title/Abstract] OR "Fat Grafting" [Title/Abstract:~0] OR "Fat Graft*" [Title/Abstract] OR "adipose tissue" [Title/Abstract] OR "autologous fat grafting" [Title/Abstract:~0] OR "Fat transplantation*" [Title/Abstract:~0] OR "Autologous Fat Transfer*" [Title/Abstract:~0] OR "fat harvesting" [Title/Abstract:~0])) OR (((("Fat Grafting" [Title/Abstract:~0] OR " Fat Transfer*" [Title/Abstract] OR "fat harvesting" [Title/Abstract:~0] OR "fat transplantation" [Title/Abstract])) AND (autologous [Title/Abstract]))) AND (((((lipotransfer [Title/Abstract] OR Lipoaspirate [Title/Abstract] OR Nanofat [Title/Abstract] OR Microfat [Title/Abstract] OR filling [Title/Abstract] OR lipoaugmentation [Title/Abstract])) OR (lipofilling [Title/Abstract])) OR (((("Soft Tissue" [Title/Abstract] OR "Soft –Tissue" [Title/Abstract]) AND ((Implant* OR augmentation [Title/Abstract]))) AND (((((((("Meta-Analysis as Topic" [Mesh]) OR "Meta-Analysis" [Publication Type]) OR "meta-analysis" [Title] OR "systematic review" [Title] OR "meta analy*" [Title] OR "metaanaly*" [Title] OR "Meta-Analysis" [Title])) OR ("systematic literature review" [Title]) OR ("systematic review" [Title/Abstract])) OR (((("Randomized Controlled Trial" [Publication Type]) OR "Randomized Controlled Trials as Topic" [Mesh]) OR ("Clinical Trial" [Publication Type])) OR (randomized [Title/Abstract] OR randomised [Title/Abstract] OR randomly [Title/Abstract]))) Filters: from 2003/1/1 - 2023/12/4
```

Embase (1974 to 04 dicembre 2023)

```
#1 'autotransplantation'/exp/mj OR 'autograft'/exp/mj  
#2 autotransplantation* OR autografting*:ti,ab  
#3 (('fat grafting' OR 'fat transfer*' OR 'fat harvesting' OR 'fat transplantation') NEXT/4 autologous):ti,ab  
#4 #1 OR #2 OR #3  
#5 lipotransfer OR lipoaspirate OR nanofat OR microfat OR filling OR lipoaugmentation OR lipofilling:ti,ab  
#6 (('soft tissue' OR 'soft –tissue') NEXT/4 (implant* OR augmentation)):ti,ab  
#7 #5 OR #6  
#8 #4 AND #7 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [2003-2023]/py
```

Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL; 2023, Issue 12) in the Cochrane Library (searched 04 dicembre 2023)

```
#1 autotransplantation* OR autografting*:ti,ab,kw  
#2 (('fat grafting' OR 'fat transfer*' OR 'fat harvesting' OR 'fat transplantation') NEXT/4 autologous): ti,ab,kw  
#4 #1 OR #2  
#5 lipotransfer OR lipoaspirate OR nanofat OR microfat OR filling OR lipoaugmentation OR lipofilling: ti,ab,kw  
#6 (('soft tissue' OR 'soft –tissue') NEXT/4 (implant* OR augmentation)): ti,ab,kw  
#7 #5 OR #6  
#8 #4 AND #7
```

APPENDICE B

EtD e PRISMA FLOW PICO 1

ETD PICO 1

In soggetti operati per patologia oncologica mammaria, dovrebbe il lipofilling essere effettuato rispetto ad altre tecniche di riempimento?	
POPOLAZIONE:	ricostruzione mammella
INTERVENTO:	lipofilling
CONFRONTO:	altre tecniche di riempimento
ESITI PRINCIPALI:	Soddisfazione per il risultato; Soddisfazione per il risultato; Impatto psicologico; Impatto psicologico ; Riduzione del dolore; Recidiva locale; Recidiva locale; Complicanze nel sito donatore ;
SETTING:	ospedaliero
PROSPETTIVA:	
BACKGROUND:	
CONFLITTI DI INTERESSE:	Nessun conflitto di interesse dichiarato

VALUTAZIONE

Problema Il problema è una priorità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know		

Effetti desiderabili																						
Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi																						
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA					CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																
<ul style="list-style-type: none"> ○ Trivial ○ Small ● Moderate ○ Large ○ Varies ○ Don't know 	<p>È stata condotta una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline, Embase , Cochrane Library fino al 4 dicembre 2023 limitando la ricerca a revisioni sistematiche e studi controllati randomizzati. Dopo la rimozione dei duplicati, sono stati individuati 205 record. 44 articoli sono stati considerati potenzialmente rilevanti e acquisiti in full text. Non sono stati individuati studi randomizzati. Le revisioni potenzialmente rilevanti sono state valutate per la rispondenza al quesito clinico, la valutazione degli esiti di interesse, la qualità metodologica utilizzando la checklist AMSTAR 2, l’aggiornamento della ricerca bibliografica, la sovrapposizione degli studi primari inclusi. Sono state considerate sole le revisioni di migliore qualità, più aggiornate e che includevano un maggior numero di studi. Alcune revisioni sono state utilizzate solo come fonte di referenze di studi primari rilevanti, che sono stati acquisiti in full text. Attraverso questo processo di selezione, sono state incluse tre revisioni sistematiche (1, 2, 3) e sei studi primari (4, 5, 6, 7, 8, 9).</p> <p>Tutti gli studi includono donne operate per tumore della mammella. L’età media, quando riportata negli studi, varia da 45 a 54 anni. L’intervento di confronto era costituito da altre procedure di ricostruzione che non includevano il lipofilling (5 studi), solo chirurgia (uno studio), non descritto (tre studi). La qualità metodologica degli studi primari varia da alta a bassa; non tutti gli studi aggiustano per fattori di confondimento. Per una descrizione dettagliata degli studi inclusi si veda la tabella delle caratteristiche degli studi inclusi.</p>					<p>Il panel ha espresso un giudizio di effetto moderato con particolare riferimento alla significativa riduzione del dolore.</p>																
	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Esiti</th> <th colspan="2">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Effetto relativo (95% CI)</th> <th rowspan="2">N° dei partecipanti (studi)</th> <th rowspan="2">Certeza delle prove (GRADE)</th> <th rowspan="2">Commenti</th> </tr> <tr> <th>Rischio con altre tecniche di riempimento</th> <th>Rischio con lipofilling</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Soddisfazione per il risultato valutato con: BREAST-Q (punteggi più alti sono correlati a risultati migliori) Scala da: 0 a 100</td> <td>La media soddisfazione per il risultato era 66</td> <td>MD 9.03 maggiore (11.79 inferiore a 29.86 maggiore)</td> <td>-</td> <td>2063 (2 studi osservazionali)^{1,2}</td> <td>⊕○○○ Molto bassa^{a,b}</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>						Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)	Commenti	Rischio con altre tecniche di riempimento	Rischio con lipofilling	Soddisfazione per il risultato valutato con: BREAST-Q (punteggi più alti sono correlati a risultati migliori) Scala da: 0 a 100	La media soddisfazione per il risultato era 66	MD 9.03 maggiore (11.79 inferiore a 29.86 maggiore)	-	2063 (2 studi osservazionali) ^{1,2}	⊕○○○ Molto bassa ^{a,b}	
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)	Commenti																
	Rischio con altre tecniche di riempimento	Rischio con lipofilling																				
Soddisfazione per il risultato valutato con: BREAST-Q (punteggi più alti sono correlati a risultati migliori) Scala da: 0 a 100	La media soddisfazione per il risultato era 66	MD 9.03 maggiore (11.79 inferiore a 29.86 maggiore)	-	2063 (2 studi osservazionali) ^{1,2}	⊕○○○ Molto bassa ^{a,b}																	

follow up: 12 mesi						
Soddisfazione per il risultato valutato con: BREAST-Q (punteggi più alti sono correlati a risultati migliori; Scala da: 0 a 100) follow up: 12 mesi	Uno studio ha riportato i dati sulla soddisfazione delle pazienti in modo narrativo. Nello specifico, le pazienti del gruppo lipofilling (n=46) hanno ottenuto risultati postoperatori significativamente migliori rispetto alle pazienti del gruppo di controllo (n=24) per quanto riguarda i seguenti aspetti: la capacità di indossare abiti più aderenti; la morbidezza del seno ricostruito; la simmetria (seni di dimensioni uguali rispetto all'altro); l'aspetto e la sensazione al tatto del seno ricostruito; increspature/irregolarità dell'impianto percepite dalle pazienti. ³		-	(1 studio osservazionale) ³	⊕○○○ Molto bassa ^{a,c}	
Impatto psicologico valutato con: BREAST-Q (punteggi più alti sono correlati a risultati migliori) Scala da: 0 a 100 follow up: 12 mesi	La media impatto psicologico era 75.07	MD 0.62 inferiore (8.75 inferiore a 7.51 maggiore)	-	2063 (2 studi osservazionali) ^{1,2}	⊕○○○ Molto bassa ^{a,b}	
Impatto psicologico valutato con: BREAST-Q (punteggi più alti sono correlati a risultati migliori; Scala da: 0 a 100) follow up: 12 mesi	Uno studio ha riportato i dati sull'impatto psicologico dell'intervento in modo narrativo. In particolare, le pazienti del gruppo lipofilling (n=46) hanno ottenuto risultati postoperatori significativamente migliori rispetto alle pazienti del gruppo di controllo (n=24) per quanto riguarda il benessere psicosociale e il benessere fisico: torace e parte superiore del corpo. ³		-	(1 studio osservazionale) ³	⊕○○○ Molto bassa ^{a,c}	
Riduzione del dolore valutato con: scala analogica visiva (VAS) (riduzione media percentuale) Scala da: 0 a 10	La media riduzione del dolore era 9.61	MD 19.82 maggiore (10.81 maggiore a 28.82 maggiore)	-	430 (5 studi osservazionali) ⁴	⊕⊕○○ Bassa	

follow up: intervallo 3 mesi a 2.5 anni	<ol style="list-style-type: none"> 1. Qureshi, Ali A., Odom, Elizabeth B., Parikh, Rajiv P., Myckatyn, Terence M., Tenenbaum, Marissa M.. Patient-Reported Outcomes of Aesthetics and Satisfaction in Immediate Breast Reconstruction After Nipple-Sparing Mastectomy With Implants and Fat Grafting. <i>Aesthetic Surgery Journal</i>; 2017. 2. Bennett, Katelyn G., Qi, Ji, Kim, Hyungjin M., Hamill, Jennifer B., Wilkins, Edwin G., Mehrara, Babak J., Kozlow, Jeffrey H.. Association of Fat Grafting With Patient-Reported Outcomes in Postmastectomy Breast Reconstruction. <i>JAMA Surgery</i>; 2017. 3. Cogliandro, Annalisa, Barone, Mauro, Tenna, Stefania, Morelli Coppola, Marco, Persichetti, Paolo. The Role of Lipofilling After Breast Reconstruction: Evaluation of Outcomes and Patient Satisfaction with BREAST-Q. <i>Aesthetic Plastic Surgery</i>; 2017. 4. Samuels, Sabrina, Adeboye, Teniola, Zafar, Abdal Qadir, Katsura, Chie, Izard, Charlie, Shahrokhi, Nazanin, Rahman, Shafiq. Autologous Fat Grafting for Post-mastectomy Pain Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Cureus</i>; 2023. <p>a. abbassato di un livello per rischio di bias: dati non aggiustati per fattori di confondimento b. abbassato di un livello per imprecisione: i 95%CI includono apprezzabili benefici e apprezzabili danni c. abbassato di due livelli per imprecisione: numero di pazienti < 100</p>	
---	---	--

Effetti indesiderabili
 Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																
<ul style="list-style-type: none"> ● Trivial ○ Small ○ Moderate ○ Large ○ Varies ○ Don't know 	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2" style="background-color: #0056b3; color: white;">Esiti</th> <th colspan="2" style="background-color: #d3d3d3;">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> <th rowspan="2" style="background-color: #d3d3d3;">Effetto relativo (95% CI)</th> <th rowspan="2" style="background-color: #d3d3d3;">N° dei partecipanti (studi)</th> <th rowspan="2" style="background-color: #d3d3d3;">Certezza delle prove (GRADE)</th> <th rowspan="2" style="background-color: #d3d3d3;">Commenti</th> </tr> <tr> <th style="background-color: #d3d3d3;">Rischio con altre tecniche di riempimento</th> <th style="background-color: #d3d3d3;">Rischio con lipofilling</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Complicanze nel sito donatore</td> <td colspan="2">frequenza di complicanze: 12% (IC 95% 0 - 33%)₁</td> <td>-</td> <td>(21 studi osservazionali)¹</td> <td>⊕○○○ Molto bassa^a</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti	Rischio con altre tecniche di riempimento	Rischio con lipofilling	Complicanze nel sito donatore	frequenza di complicanze: 12% (IC 95% 0 - 33%) ₁		-	(21 studi osservazionali) ¹	⊕○○○ Molto bassa ^a		
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)					Certezza delle prove (GRADE)	Commenti								
	Rischio con altre tecniche di riempimento	Rischio con lipofilling																
Complicanze nel sito donatore	frequenza di complicanze: 12% (IC 95% 0 - 33%) ₁		-	(21 studi osservazionali) ¹	⊕○○○ Molto bassa ^a													

follow up: intervallo 5.1 mesi a 68 mesi					
---	--	--	--	--	--

1. Wederfoort, Jamilla L. M., Hebels, Sophie A., Heuts, Esther M., van der Hulst, René R. W. J., Piatkowski, Andrzej A.. Donor site complications and satisfaction in autologous fat grafting for breast reconstruction: A systematic review. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*; 2022.

a. abbassato di 2 livelli per mancanza di riproducibilità dei risultati ; I^o: 99%

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti
	Rischio con altre tecniche di riempimento	Rischio con lipofilling				
Recidiva locale follow up: intervallo 5 anni a 14 anni	Popolazione in studio		OR 1.16 (0.61 a 2.23)	738 (3 studi osservazionali) ^{1,2,3}	⊕○○○ Molto bassa ^a	
	7 per 100	8 per 100 (4 a 14)				
Recidiva locale follow up: intervallo 3 anni a 10 anni	Bassa		HR 0.87 (0.64 a 1.16) [Recidiva locale]	6713 (10 non-randomised studies) ⁴	⊕⊕○○ Bassa	
	0 per 100	NaN per 100 (-- a --)				

1. Stumpf, Camile Cesa, Zucatto, Ângela Erguy, Cavalheiro, José Antônio Crespo, de Melo, Marcia Portela, Cericato, Rodrigo, Damin, Andréa Pires Souto, Biazús, Jorge Villanova. Oncologic safety of immediate autologous fat grafting for reconstruction in breast-conserving surgery. *Breast Cancer Research and Treatment*; 2020.
2. Tukiama, Ricardo, Vieira, René A. C., Facina, Gil, da Cunha Leal, Plínio, Zucca-Matthes, Gustavo. Oncologic Safety of Autologous Fat Grafting after Breast Cancer Surgical Treatment: A Matched Cohort Study. *Plastic & Reconstructive Surgery*; 2021.
3. Casarrubios, Jose M., Francés, Mónica, Fuertes, Victor, Singer, Margit, Navarro, Carlos, García Duque, Orlando, Fernández-Palacios, Javier. Oncological outcomes of lipofilling in breast reconstruction: a matched cohort study with 250 patients. *Gland Surgery*; 2021.
4. Goncalves, Rodrigo, Mota, Bruna Salani, Sobreira-Lima, Bruno, Ricci, Marcos Desidério, Soares, José Maria, Munhoz, Alexandre Mendonça, Baracat, Edmund Chada, Filassi, José Roberto. The oncological safety of autologous fat grafting: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*; 2022.

	a. abbassato di un livello per imprecisione: i 95%CI includono apprezzabili benefici e apprezzabili danni	
<p>Qualità delle prove Qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?</p>		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ● Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies 	<p>Complessivamente la certezza dell'evidenza è stata giudicata molto bassa. Tutte le evidenze derivano da studi osservazionali. Inoltre, la certezza è stata abbassata per: rischio di bias (dati non aggiustati per fattori di confondimento), mancanza di riproducibilità dei risultati ($I^2 > 90\%$), e imprecisione (95%CI includono apprezzabili benefici e apprezzabili danni oppure numero di pazienti < 100).</p>	
<p>Valori C'è certezza o variabilità nel valore attribuito agli esiti principali?</p>		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or 	<p>È stata condotta una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase fino al 4 dicembre 2023. Dopo la rimozione dei duplicati, sono stati individuati 86 record. Nessun studio è stato trovato.</p>	<p>Il panel ritiene che la quasi totalità delle donne dia maggiore importanza al rischio di recidiva rispetto agli effetti desiderabili</p>

variability ○ Probably no important uncertainty or variability ● No important uncertainty or variability		
Bilancio degli effetti Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ○ Probably favors the intervention ● Favors the intervention ○ Varies ○ Don't know		

Risorse necessarie Qual è l'entità delle risorse necessarie (costi)?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Large costs ○ Moderate costs ● Negligible costs and savings ○ Moderate savings ○ Large savings ○ Varies ○ Don't know 	<p>È stata condotta una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase fino al 27 dicembre 2023. Dopo la rimozione dei duplicati, sono stati individuati 58 record. Nessuna evidenza è stata trovata.</p>	<p>Il panel ha ritenuto che i costi dell'intervento siano complessivamente contenuti e in stretta dipendenza del numero delle sedute operatorie necessarie. Le procedure sono all'interno del percorso riabilitativo della paziente con patologia oncologica mammaria.</p> <p>il panel ritiene che, a fronte di costi ridotti dell'intervento, anche i risparmi in termini di riduzione dei costi sociali e sanitari sono minimi</p>
Qualità delle prove relative alle risorse necessarie Qual è la qualità delle prove relative alle risorse necessarie (costi)?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ● No included studies 		

Costo-efficacia		
L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ○ Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ● No included studies 	<p>È stata condotta una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase fino al 27 dicembre 2023. Dopo la rimozione dei duplicati, sono stati individuati 58 record.</p> <p>Nessuna evidenza è stata trovata.</p>	
Equità		
Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Reduced ○ Probably reduced ● Probably no impact ○ Probably 	<p>È stata condotta una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase fino al 4 dicembre 2023.</p> <p>Dopo la rimozione dei duplicati, sono stati individuati 86 record.</p> <p>Nessun studio è stato trovato.</p>	<p>Il panel ritiene che l'intervento non introduca problemi di equità in quanto i centri di senologia e di chirurgia plastica sono distribuiti in modo omogeneo su tutto il territorio nazionale</p>

increased ○ Increased ○ Varies ○ Don't know		
Accettabilità L'intervento è accettabile per i principali stakeholder?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probably no ● Probably yes ○ Yes ○ Varies ○ Don't know	È stata condotta una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase fino al 4 dicembre 2023. Dopo la rimozione dei duplicati, sono stati individuati 86 record. Nessun studio è stato trovato.	Il panel ha ritenuto che la necessità di ripetere l'intervento potrebbe costituire un elemento limitativo
Fattibilità È fattibile l'implementazione dell'intervento?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probably no ○ Probably yes ● Yes ○ Varies ○ Don't know	È stata condotta una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase fino al 4 dicembre 2023. Dopo la rimozione dei duplicati, sono stati individuati 86 record. Nessun studio è stato trovato.	L'intervento è facilmente eseguibile senza tecnologie avanzate. È però necessaria un'adeguata competenza nel campo della chirurgia plastica e chirurgia senologica.

SUMMARY OF JUDGEMENTS

	GIUDIZI						
PROBLEMA	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
EFFETTI DESIDERABILI	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know

	GIUDIZI						
EFFETTI INDESIDERABILI	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
QUALITÀ DELLE PROVE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALORI	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
RISORSE NECESSARIE	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
QUALITÀ DELLE PROVE RELATIVE ALLE RISORSE NECESSARIE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
COSTO-EFFICACIA	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies
EQUITÀ	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCETTABILITÀ	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FATTIBILITÀ	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison ○	Conditional recommendation for the intervention ●	Strong recommendation for the intervention ○
---	--	---	---	---

CONCLUSIONI

Recommendation

In soggetti operati per patologia oncologica mammaria, Il panel suggerisce di effettuare il lipofilling rispetto ad altre tecniche di riempimento

Justification

Subgroup considerations

Il panel ritiene che la sicurezza oncologica della procedura sembra essere adeguata sia nei pazienti andati incontro a mastectomia che a chirurgia conservativa. Tuttavia, viene sottolineata la necessità di un adeguato intervallo libero da malattia e un corretto follow-up radiologico in particolare nei pazienti sottoposti a chirurgia conservativa

Implementation considerations

Il panel ritiene necessaria la progressiva standardizzazione della tecnica chirurgica e l'utilizzo di tecniche oggettive di monitoraggio della ritenzione del volume di grasso innestato, come ad esempio la Risonanza Magnetica nucleare (RMN)

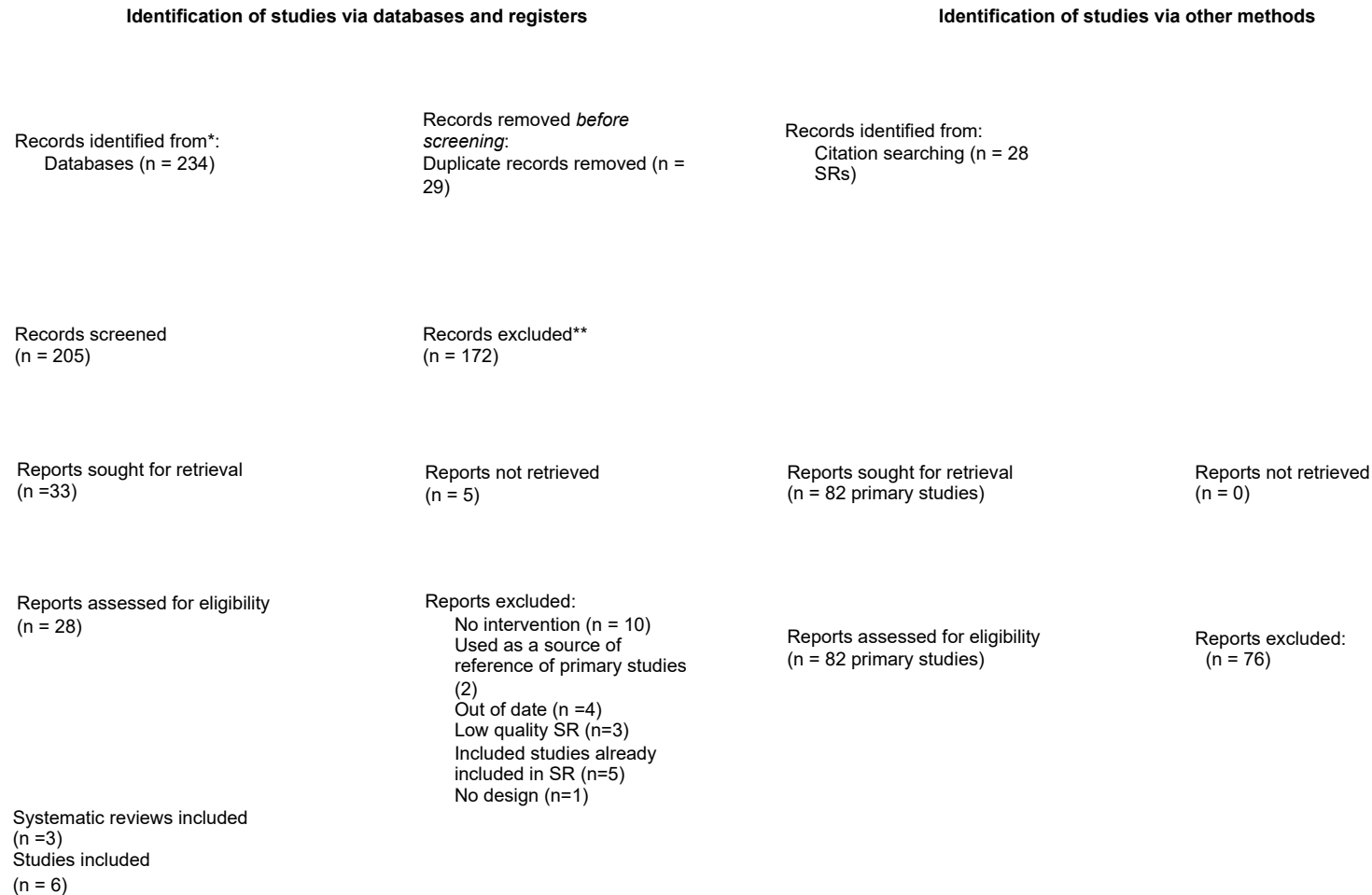
Monitoring and evaluation

Research priorities

REFERENCES SUMMARY

1. Goncalves, Rodrigo, Mota, Bruna Salani, Sobreira-Lima, Bruno, Ricci, Marcos Desidério, Soares, José Maria, Munhoz, Alexandre Mendonça, Baracat, Edmund Chada, Filassi, José Roberto. The oncological safety of autologous fat grafting: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*; 2022.
2. Samuels, Sabrina, Adeboye, Teniola, Zafar, Abdal Qadir, Katsura, Chie, Izard, Charlie, Shahrokhi, Nazanin, Rahman, Shafiq. Autologous Fat Grafting for Post-mastectomy Pain Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus*; 2023.
3. Wederfoort, Jamilla L. M., Hebels, Sophie A., Heuts, Esther M., van der Hulst, René R. W. J., Piatkowski, Andrzej A.. Donor site complications and satisfaction in autologous fat grafting for breast reconstruction: A systematic review. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*; 2022.
4. Bennett, Katelyn G., Qi, Ji, Kim, Hyungjin M., Hamill, Jennifer B., Wilkins, Edwin G., Mehrara, Babak J., Kozlow, Jeffrey H.. Association of Fat Grafting With Patient-Reported Outcomes in Postmastectomy Breast Reconstruction. *JAMA Surgery*; 2017.
5. Casarrubios, Jose M., Francés, Mónica, Fuertes, Victor, Singer, Margit, Navarro, Carlos, García Duque, Orlando, Fernández-Palacios, Javier. Oncological outcomes of lipofilling in breast reconstruction: a matched cohort study with 250 patients. *Gland Surgery*; 2021.
6. Cogliandro, Annalisa, Barone, Mauro, Tenna, Stefania, Morelli Coppola, Marco, Persichetti, Paolo. The Role of Lipofilling After Breast Reconstruction: Evaluation of Outcomes and Patient Satisfaction with BREAST-Q. *Aesthetic Plastic Surgery*; 2017.
7. Qureshi, Ali A., Odom, Elizabeth B., Parikh, Rajiv P., Myckatyn, Terence M., Tenenbaum, Marissa M.. Patient-Reported Outcomes of Aesthetics and Satisfaction in Immediate Breast Reconstruction After Nipple-Sparing Mastectomy With Implants and Fat Grafting. *Aesthetic Surgery Journal*; 2017.
8. Stumpf, Camile Cesa, Zucatto, Ângela Erguy, Cavalheiro, José Antônio Crespo, de Melo, Marcia Portela, Cericato, Rodrigo, Damin, Andréa Pires Souto, Biazús, Jorge Villanova. Oncologic safety of immediate autologous fat grafting for reconstruction in breast-conserving surgery. *Breast Cancer Research and Treatment*; 2020.
9. Tukiama, Ricardo, Vieira, René A. C., Facina, Gil, da Cunha Leal, Plínio, Zucca-Matthes, Gustavo. Oncologic Safety of Autologous Fat Grafting after Breast Cancer Surgical Treatment: A Matched Cohort Study. *Plastic & Reconstructive Surgery*; 2021.

PRISMA 2020 flow diagram for new systematic reviews which included searches of databases, registers and other sources



*Consider, if feasible to do so, reporting the number of records identified from each database or register searched (rather than the total number across all databases/registers).

**If automation tools were used, indicate how many records were excluded by a human and how many were excluded by automation tools.

Tabella studi esclusi PICO 1

Referenza		Motivo di esclusione
1.	Al Qurashi AA, Siddiqi AK, Alghamdi AA, Aljalfan AAN, Almenhali AA, Al Jabr FA, Rashid AM, Almas T, Menezes RG. Effectiveness of Autologous Fat Transfer in the Treatment of Scar-Related Conditions: A Systematic Review and Meta-analysis. <i>Aesthetic Plast Surg.</i> 2022 Oct;46(5):2564-2572. doi: 10.1007/s00266-022-02869-9. Epub 2022 Apr 11. PMID: 35411408.	Revisione sistematica di bassa qualità
2.	Amiri R, Khalili M, Iranmanesh B, Ahramiyanpour N, Karvar M, Aflatoonian M. The innovative application of autologous biofillers in aesthetic dermatology. <i>Ital J Dermatol Venerol.</i> 2023 Aug;158(4):321-327. doi: 10.23736/S2784-8671.23.07485-6. Epub 2023 May 11. PMID: 37166751.	No intervento di interesse
3.	Boureaux E, Chaput B, Bannani S, Herlin C, De Runz A, Carloni R, Mortemousque B, Mouriaux F, Watier E, Bertheuil N. Eyelid fat grafting: Indications, operative technique and complications; a systematic review. <i>J Craniomaxillofac Surg.</i> 2016 Apr;44(4):374-80. doi: 10.1016/j.jcms.2015.12.013. Epub 2016 Jan 18. PMID: 26880013.	No intervento di interesse
4.	Condé-Green A, Kotamarti V, Nini KT, Wey PD, Ahuja NK, Granick MS, Lee ES. Fat Grafting for Gluteal Augmentation: A Systematic Review of the Literature and Meta-Analysis. <i>Plast Reconstr Surg.</i> 2016 Sep;138(3):437e-446e. doi: 10.1097/PRS.0000000000002435. PMID: 27556618.	No intervento di interesse
5.	De Decker M, De Schrijver L, Thiessen F, Tondu T, Van Goethem M, Tjalma WA. Breast cancer and fat grafting: efficacy, safety and complications-a systematic review. <i>Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.</i> 2016 Dec;207:100-108. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.10.032. Epub 2016 Oct 28. PMID: 27835828.2016	Revisione sistematica non aggiornata
6.	Khouri AN, Adidharma W, MacEachern M, Haase SC, Waljee JF, Cederna PS, Strong AL. The Current State of Fat Grafting in the Hand: A Systematic Review for Hand Diseases. <i>Hand (N Y).</i> 2023 Jun;18(4):543-552. doi: 10.1177/15589447211066347. Epub 2022 Feb 8. PMID: 35130761; PMCID: PMC10233632.	No intervento di interesse
7.	Krastev TK, Jonasse Y, Kon M. Oncological safety of autologous lipoaspirate grafting in breast cancer patients: a systematic review. <i>Ann Surg Oncol.</i> 2013 Jan;20(1):111-9. doi: 10.1245/s10434-012-2565-2. Epub 2012 Aug 10. PMID: 22878615.	Studi primari già considerati in revisione sistematica inclusa
8.	Krastev TK, Beugels J, Hommes J, Piatkowski A, Mathijssen I, van der Hulst R. Efficacy and Safety of Autologous Fat Transfer in Facial Reconstructive Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. <i>JAMA Facial Plast Surg.</i> 2018 Sep 1;20(5):351-360. doi: 10.1001/jamafacial.2018.0102. PMID: 29596574; PMCID: PMC5876814.	No intervento di interesse
9.	Krastev TK, Schop SJ, Hommes J, Piatkowski AA, Heuts EM, van der Hulst RRWJ. Meta-analysis of the oncological safety of autologous fat transfer after breast cancer. <i>Br J Surg.</i> 2018 Aug;105(9):1082-1097. doi: 10.1002/bjs.10887. Epub 2018 Jun 5. PMID: 29873061; PMCID: PMC6055707.	Revisione sistematica di bassa qualità
10.	Krastev TK, Schop SJ, Hommes J, Piatkowski A, van der Hulst RRWJ. Autologous fat transfer to treat fibrosis and scar-	Studi primari già considerati in

	related conditions: A systematic review and meta-analysis. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2020 Nov;73(11):2033-2048. doi: 10.1016/j.bjps.2020.08.023. Epub 2020 Aug 20. PMID: 32948494.	revisione sistemática inclusa
11.	Largo RD, Tchang LA, Mele V, Scherberich A, Harder Y, Wettstein R, Schaefer DJ. Efficacy, safety and complications of autologous fat grafting to healthy breast tissue: a systematic review. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2014 Apr;67(4):437-48. doi: 10.1016/j.bjps.2013.11.011. Epub 2013 Dec 12. PMID: 24394754.	Revisione sistemática non aggiornata
12.	Molina-Burbano F, Smith JM, Ingargiola MJ, Motakef S, Sanati P, Lu J, Taub PJ, Hill ME. Fat Grafting to Improve Results of Facelift: Systematic Review of Safety and Effectiveness of Current Treatment Paradigms. Aesthet Surg J. 2021 Jan 1;41(1):1-12. doi: 10.1093/asj/sjaa002. PMID: 31907534.	No intervento di interesse
13.	Riyat H, Touil LL, Briggs M, Shokrollahi K. Autologous fat grafting for scars, healing and pain: a review. Scars Burn Heal. 2017 Sep 18;3:2059513117728200. doi: 10.1177/2059513117728200. PMID: 29799544; PMCID: PMC5965331.	Studi primari già considerati in revisione sistemática inclusa
14.	Rubin JP, Coon D, Zuley M, Toy J, Asano Y, Kurita M, Aoi N, Harii K, Yoshimura K. Mammographic changes after fat transfer to the breast compared with changes after breast reduction: a blinded study. Plast Reconstr Surg. 2012 May;129(5):1029-1038. doi: 10.1097/PRS.0b013e31824a2a8e. PMID: 22261561.	No disegno di studio
15.	Rubin JP, Coon D, Zuley M, Toy J, Asano Y, Kurita M, Aoi N, Harii K, Yoshimura K. Mammographic changes after fat transfer to the breast compared with changes after breast reduction: a blinded study. Plast Reconstr Surg. 2012 May;129(5):1029-1038. doi: 10.1097/PRS.0b013e31824a2a8e. PMID: 22261561.	Revisione sistemática utilizzata come fonte di referenze
16.	Simorre M, Chaput B, Voglimacci Stephanopoli M, Garrido I, Soule-Tholy M, Leguevaque P, Vaysse C. Transfert de tissu adipeux en reconstruction mammaire: y a-t-il des populations à risque? Revue systématique de la littérature [Lipofilling in breast reconstruction: is there any population with higher risk of local recurrence? Literature systematic review]. Gynecol Obstet Fertil. 2015 Apr;43(4):309-18. French. doi: 10.1016/j.gyobfe.2015.02.003. Epub 2015 Mar 23. PMID: 25813431.	Revisione sistemática non aggiornata
17.	Tayeh S, Muktar S, Wazir U, Carmichael AR, Al-Fardan Z, Kasem A, Hamdi M, Mokbel K. Is Autologous Fat Grafting an Oncologically Safe Procedure following Breast Conserving Surgery for Breast Cancer? A Comprehensive Review. J Invest Surg. 2022 Feb;35(2):390-399. doi: 10.1080/08941939.2020.1852343. Epub 2020 Dec 11. PMID: 33302753.	Studi primari già considerati in revisione sistemática inclusa
18.	Tukiama R, Vieira RAC, Moura ECR, Oliveira AGC, Facina G, Zucca-Matthes G, Neto JN, de Oliveira CMB, Leal PDC. Oncologic safety of breast reconstruction with autologous fat grafting: A systematic review and meta-analysis. Eur J Surg Oncol. 2022 Apr;48(4):727-735. doi: 10.1016/j.ejso.2021.12.017. Epub 2021 Dec 22. PMID: 34972623.	Revisione sistemática utilizzata come fonte di referenze
19.	van Dongen JA, Langeveld M, van de Lande LS, Harmsen MC, Stevens HP, van der Lei B. The Effects of Facial Lipografting on Skin Quality: A Systematic Review. Plast	No intervento di interesse

	Reconstr Surg. 2019 Nov;144(5):784e-797e. doi: 10.1097/PRS.00000000000006147. PMID: 31688753.	
20.	Vermeersch N, De Fré M, Verhoeven V, Hunter JE, Tondu T, Thiessen FEF. Autologous fat transfer for hand rejuvenation: A systematic review on technique and outcome. JPRAS Open. 2022 Mar 11;32:182-194. doi: 10.1016/j.jpra.2022.03.001. PMID: 35449731; PMCID: PMC9018121.	No intervento di interesse
21.	Waked K, Colle J, Doornaert M, Cocquyt V, Blondeel P. Systematic review: The oncological safety of adipose fat transfer after breast cancer surgery. Breast. 2017 Feb;31:128-136. doi: 10.1016/j.breast.2016.11.001. Epub 2016 Nov 10. PMID: 27837706.	Studi primari già considerati in revisione sistematica inclusa
22.	Walocko FM, Eber AE, Kirsner RS, Badiavas E, Nouri K. Systematic review of the therapeutic roles of adipose tissue in dermatology. J Am Acad Dermatol. 2018 Nov;79(5):935-944. doi: 10.1016/j.jaad.2018.06.010. Epub 2018 Jun 11. PMID: 29902544.	No intervento di interesse
23.	Wazir U, El Hage Chehade H, Headon H, Oteifa M, Kasem A, Mokbel K. Oncological Safety of Lipofilling in Patients with Breast Cancer: A Meta-analysis and Update on Clinical Practice. Anticancer Res. 2016 Sep;36(9):4521-8. doi: 10.21873/anticancer.10999. PMID: 27630291.	Revisione sistematica non aggiornata
24.	Wu Q, Chen S, Peng W, Chen D. Current perspectives on cell-assisted lipotransfer for breast cancer patients after radiotherapy. World J Surg Oncol. 2023 Apr 17;21(1):133. doi: 10.1186/s12957-023-03010-z. Erratum in: World J Surg Oncol. 2023 Aug 22;21(1):256. doi: 10.1186/s12957-023-03134-2. PMID: 37069583; PMCID: PMC10108507.	Revisione sistematica di bassa qualità
25.	Yang F, Ji Z, Peng L, Fu T, Liu K, Dou W, Li J, Li Y, Long Y, Zhang W. Efficacy, safety and complications of autologous fat grafting to the eyelids and periorbital area: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2021 Apr 1;16(4):e0248505. doi: 10.1371/journal.pone.0248505. PMID: 33793573; PMCID: PMC8016360.	No intervento di interesse

Caratteristiche degli studi inclusi

Study id	Included studies and bibliographic search	Participants	Intervention	Comparator	Follow up	Outcomes and results	Risk of bias/methodological quality
Goncalves 2022	<p>included RCTs, cohort studies, case-control studies evaluating women with breast cancer who underwent surgery followed by immediate or delayed breast reconstruction with autologous fat grafting (AFG), with control groups in which breast reconstruction did not include AFG.</p> <p>Medline (via PubMed), EMBASE (via OVID), LILACS (Latin American and Caribbean Health Sciences Literature and Cochrane Library</p>	<p>n. 8541 mean age: NR breast surgery indications: invasive breast carcinoma: 77.8% carcinoma in situ: 16.3%, prophylactic reasons: 5.9%</p>	<p>surgery followed by immediate or delayed breast reconstruction with autologous fat grafting (AFG) (n=2932)</p>	<p>breast reconstruction did not include AFG (n=5609)</p>	<p>≥60 months: 7 studies 40 - 60 months: 5 studies <40 months: 3 studies</p>	<p>disease free survival: HR 0.90 (95%CI 0.65 to 1.25) [Systemic or local progression] moderate certainty (downgraded for risk of bias)</p>	<p>Quality of the review: high RoB primary studies: assessed by the Downs and Black instrument (good: score 20 to 25, fair score 15 to 19, poor < 14 score) ‘good’: 9 studies, ‘fair’: 5 studies ‘poor’: 1 study</p>

	up to January 2021 15 studies included (4 case controls, 1 cross sectional, 9 cohort studies)						
Krastev 2018	40 case series and 19 cohort studies, undertaken between 1983 and 2016 included women receiving AFT for breast reconstruction after surgery for breast cancer. This systematic review adhered to the standards of the PRISMA statement ¹³ . A comprehensive, reproducible electronic search was conducted in PubMed, EMBASE and the Cochrane Library	4292 unique patients with breast cancer, with a mean age of 50 (95 per cent c.i. 48 to 51).	surgery followed by breast reconstruction with autologous fat transfer (n=1049)	breast reconstruction did not include AFT(n=3076)	Mean follow-up was 5·7 years from the date of primary cancer surgery and 2·7 years after autologous fat transfer	Meta-analysis of matched cohorts revealed an incidence rate difference of -0·15 (95 per cent c.i. - 0·36 to 0·07) per cent per year, which was not statistically significant (P = 0·419). This finding was confirmed in the pooled results of the remaining cohorts and case series.	Quality of the review: Moderate RoB primary studies: Studies were assessed for the risk of overlap and bias according to methodological standards of the Cochrane Handbook of Systematic Reviews of Interventions.

<p>Samuels 2023</p>	<p>The search strategy retrieved 1055 studies in total. Of these, six studies were identified that met the eligibility criteria (2=RCT and 4=Cohort study). The intervention group underwent autologous fat grafting to the breast, while the control group did not receive any intervention.</p> <p>MEDLINE, Google Scholar, Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL), and the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). The search was run on 15 April 2023. No language restrictions were applied in search strategies</p>	<p>538 unique patients with breast cancer. Mean age not reported in total but reported by study.</p>	<p>surgery followed by breast reconstruction with autologous fat grafting (AFG) (n=334)</p>	<p>Only surgery (n=204)</p>	<p>NR</p>	<p>The primary outcome measure was the mean percentage reduction in the VAS pain score. The mean percentage reduction in VAS score was 19.8 (10.82, 28.82; p < 0.0001)</p>	<p>Quality of the review: Moderate RoB primary studies: The Newcastle-Ottawa quality assessment tool was used to assess the quality of the included observational studies. The Cochrane Collaboration Tool was used to assess the risk of bias in randomised controlled trials</p>
-------------------------	--	--	---	-----------------------------	-----------	---	--

<p>Wederfoort 2022</p>	<p>This systematic review aims to review the current literature regarding donor site complications and donor site satisfaction following AFT for total breast reconstruction.</p> <p>A comprehensive literature search was conducted in the following databases to identify all eligible studies: PubMed, Web of Science, Embase, Cochrane, TRIP pro, and Prospero. The searches were conducted on October 19, 2020.</p> <p>A total of 21 studies were included in the qualitative synthesis. All studies were cohort studies, of which seven</p>	<p>2241 patients with breast cancer, with a mean age of 45 (range: 16-55)</p>	<p>AFT adhering to the Coleman method was performed in all studies.</p>	<p>Four studies included a control group that differed in irradiation status or placed volume.</p>	<p>Mean follow-up varied from 5,1 to 68,0 months.</p>	<p>The most frequently reported complication was ecchymosis (268 cases), followed by pain (122 cases), haematoma (58 cases), irregularities (12 cases), burns (four cases), and infection (three cases). Seroma, perforation of abdominal viscera, and scar disunity were predefined complications but did not occur</p>	<p>Quality of the review: High RoB primary studies: All studies that were found to be eligible for inclusion were assessed for their potential risk of bias. The tool for assessing the risk of bias is the revised RTI Item Bank for observational studies of exposures or interventions</p>
----------------------------	---	---	---	--	---	--	---

	were prospective cohort studies; the other 14 studies were retrospective cohort studies.						
--	--	--	--	--	--	--	--

APPENDICE C

EtD e PRISMA FLOW PICO 2

ETD PICO 2

In soggetti con depressioni o asimmetrie del viso, dovrebbe il lipofilling essere effettuato rispetto ad altre tecniche di riempimento?	
POPOLAZIONE:	ricostruzione faccia
INTERVENTO:	lipofilling
CONFRONTO:	altre tecniche di riempimento
ESITI PRINCIPALI:	Soddisfazione per il risultato; Soddisfazione per il risultato; Soddisfazione per il risultato; Aumento volumetrico; Aumento volumetrico (materiale); Aumento volumetrico (guancia); Tasso di infezione; Tasso di infezione; Necessità di reintervento; Complicazioni post-intervento;
SETTING:	ospedaliero
PROSPETTIVA:	
BACKGROUND:	
CONFLITTI DI INTERESSE:	Nessun conflitto di interesse dichiarato.

VALUTAZIONE

Problema		
Il problema è una priorità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know		

Effetti desiderabili																						
Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi																						
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA					CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																
<ul style="list-style-type: none"> ○ Trivial ○ Small ○ Moderate ○ Large ○ Varies ● Don't know 	<p>È stata condotta una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline, Embase , Cochrane Library fino al 4 dicembre 2023 limitando la ricerca a revisioni sistematiche e studi controllati randomizzati. Dopo la rimozione dei duplicati, sono stati individuati 205 record. 44 articoli sono stati considerati potenzialmente rilevanti e acquisiti in full text. Non sono stati individuati studi randomizzati. Le revisioni potenzialmente rilevanti sono state valutate per la rispondenza al quesito clinico, la valutazione degli esiti di interesse, la qualità metodologica utilizzando la checklist AMSTAR 2, l’aggiornamento della ricerca bibliografica, la sovrapposizione degli studi primari inclusi. Sono state considerate sole le revisioni di migliore qualità, più aggiornate e che includevano un maggior numero di studi. Alcune revisioni sono state utilizzate solo come fonte di referenze di studi primari rilevanti, che sono stati acquisiti in full text. Attraverso questo processo di selezione, sono state individuate tre revisioni sistematiche (1, 2, 3) sul quesito di interesse, che sono state utilizzate come fonte di studi primari rilevanti. Sono stati considerati 7 studi primari (4, 5, 6, 7, 8, 9, 10).</p> <p>Tre studi erano retrospettivi, i rimanenti erano studi di coorte prospettici. Nessuno studio ha aggiustato per i fattori di confondimento.</p> <p>Cinque studi includono pazienti HIV positivi con lipodistrofia facciale conseguente alla terapia antiretrovirale. Uno studio include pazienti con Barraquer–Simons (BS) and Parry–Romberg (PR) syndromes. Uno studio include partecipanti con invecchiamento della pelle del viso. L'età media varia da 28 a 55 anni.</p> <p>I trattamenti di confronto variano negli studi e includono: ricostruzione con free flap (uno studio), riempitivo non riassorbibile Aquamid (uno studio), Bio-alcamid (2 studi), acido ialuronico (uno studio), silicone (uno studio), Newfill (uno studio), Sculptra (uno studio), infiltrazioni di polyacrylamide o acido poliacetico (uno studio).</p> <p>Per una descrizione dettagliata degli studi si veda la tabella delle caratteristiche degli studi inclusi.</p>					<p>Il panel constata che la maggior parte degli studi reperiti sono datati e effettuano confronti con trattamenti che non sono più autorizzati (Aquamid, silicone liquido, formacryl, Bioalcamid). Il panel sottolinea inoltre che l'esito "aumento volumetrico" è stato misurato negli studi reperiti con metodiche operatore dipendente (ecografia e immagini 3D).</p>																
	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Esiti</th> <th colspan="2">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Effetto relativo (95% CI)</th> <th rowspan="2">N° dei partecipanti (studi)</th> <th rowspan="2">Certezza delle prove (GRADE)</th> <th rowspan="2">Commenti</th> </tr> <tr> <th>Rischio con altre tecniche di riempimento</th> <th>Rischio con lipofilling</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Soddisfazione per il risultato valutato con: Numero di soggetti soddisfatti/molto</td> <td>Popolazione in studio 50 per 100</td> <td>78 per 100 (39 a 100)</td> <td>RR 1.55 (0.78 a 3.07)</td> <td>262 (3 studi osservazionali)^{1,2,3}</td> <td>⊕○○○ Molto bassa^{a,b,c}</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>						Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti	Rischio con altre tecniche di riempimento	Rischio con lipofilling	Soddisfazione per il risultato valutato con: Numero di soggetti soddisfatti/molto	Popolazione in studio 50 per 100	78 per 100 (39 a 100)	RR 1.55 (0.78 a 3.07)	262 (3 studi osservazionali) ^{1,2,3}	⊕○○○ Molto bassa ^{a,b,c}	
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti																
	Rischio con altre tecniche di riempimento	Rischio con lipofilling																				
Soddisfazione per il risultato valutato con: Numero di soggetti soddisfatti/molto	Popolazione in studio 50 per 100	78 per 100 (39 a 100)	RR 1.55 (0.78 a 3.07)	262 (3 studi osservazionali) ^{1,2,3}	⊕○○○ Molto bassa ^{a,b,c}																	

soddisfatti follow up: intervallo 1 anni a 6.3 anni						
Soddisfazione per il risultato valutato con: Scala analogica visiva (punteggi più alti sono correlati a risultati migliori; Scala da: 1 a 10) follow up: intervallo 12 mesi a 21 mesi	Due studi che hanno valutato il livello di soddisfazione per il risultato tramite questionario non riportano le deviazioni standard dei punteggi medi di soddisfazione, impedendo così la sintesi dei risultati attraverso una meta-analisi. Complessivamente, il gruppo trattato con lipofilling (n=38) nei due studi ha ottenuto un punteggio medio di soddisfazione (8.5) simile a quello del gruppo controllo (n=54, media=7.85). 4,5		-	(2 studi osservazionali) ^{4,5}	⊕○○○ Molto bassa ^{a,d}	
Soddisfazione per il risultato valutato con: Scala analogica visiva (punteggi più alti sono correlati a risultati migliori)) Scala da: 0 a 100 follow up: 48 settimane	La media soddisfazione per il risultato era 6.37	MD 0.47 inferiore (1.12 inferiore a 0.18 maggiore)	-	275 (1 studio osservazionale) ⁶	⊕○○○ Molto bassa ^{a,c}	
Aumento volumetrico valutato con: cc; mm follow up: intervallo 11 mesi a 12 mesi	La media aumento volumetrico era 9.31 SD	SMD 0.75 SD inferiore (2.52 inferiore a 1.03 maggiore)	-	287 (2 studi osservazionali) ^{4,6}	⊕○○○ Molto bassa ^{a,b,c}	
Aumento volumetrico (materiale) valutato con: cc follow up: 12 mesi	La media aumento volumetrico (materiale) era 3.4 SD	MD 12.4 SD inferiore (20.95 inferiore a 3.85 inferiore)	-	12 (1 studio osservazionale) ⁴	⊕○○○ Molto bassa ^{a,d}	
Aumento volumetrico (guancia) valutato con: mm follow up: 48 settimane	La media aumento volumetrico (guancia) era 9.50	MD 0.08 maggiore (0.74 inferiore a 0.9 maggiore)	-	275 (1 studio osservazionale) ⁶	⊕○○○ Molto bassa ^a	
<p>1. Schmitz, Serge, Weis, Charles, Morley, Steven, DeMey, Albert, Dabernig, Jörg. Treatment of facial lipodystrophy syndromes. Lipofilling versus free flap surgery. European Journal of Plastic Surgery; 2008.</p>						

	<ol style="list-style-type: none"> 2. Mori, A., Lo Russo, G., Agostini, T., Pattarino, J., Vichi, F., Dini, M.. Treatment of human immunodeficiency virus-associated facial lipoatrophy with lipofilling and submalar silicone implants. <i>Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery</i>; 2006. 3. Liang, Zhi-Jie, Lu, Xiang, Li, De-Quan, Liang, Yi-Dan, Zhu, Dan-Dan, Wu, Fang-Xiao, Yi, Xiao-Lin, He, Ning, Huang, Yan-Qing, Tang, Chao, Li, Hong-mian. Precise Intradermal Injection of Nanofat-Derived Stromal Cells Combined with Platelet-Rich Fibrin Improves the Efficacy of Facial Skin Rejuvenation. <i>Cellular Physiology and Biochemistry</i>; 2018. 4. Nelson, Lisa, Stewart, Kenneth J.. Psychological morbidity and facial volume in HIV lipodystrophy: Quantification of treatment outcome. <i>Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery</i>; 2012. 5. Nelson, L., Stewart, K. J.. Experience in the treatment of HIV-associated lipodystrophy. <i>Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery</i>; 2008. 6. Orlando, G., Guaraldi, G., De Fazio, D., Rottino, A., Grisotti, A., Blini, M., De Santis, G., Pedone, A., Spaggiari, A., Baccarani, A., Vandelli, M., De Paola, M., Comelli, D., Nardini, G., Beghetto, B., Squillace, N., Esposito, R.. Long-Term Psychometric Outcomes of Facial Lipoatrophy Therapy: Forty-Eight-Week Observational, Nonrandomized Study. <i>AIDS Patient Care and STDs</i>; 2007. <ol style="list-style-type: none"> a. abbassato di un livello per rischio di bias: dati non aggiustati per fattori di confondimento b. abbassato di un livello per mancanza di riproducibilità dei risultati ; I²>80% c. abbassato di un livello per imprecisione: i 95%CI includono apprezzabili benefici e apprezzabili danni d. abbassato di due livelli per imprecisione: numero di pazienti < 100 	
--	---	--

Effetti indesiderabili																																										
Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi																																										
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA					CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																																				
<ul style="list-style-type: none"> ○ Trivial ○ Small ○ Moderate ○ Large ○ Varies ● Don't know 	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Esiti</th> <th colspan="2">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Effetto relativo (95% CI)</th> <th rowspan="2">N° dei partecipanti (studi)</th> <th rowspan="2">Certeza delle prove (GRADE)</th> <th rowspan="2">Commenti</th> </tr> <tr> <th>Rischio con altre tecniche di riempimento</th> <th>Rischio con lipofilling</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Tasso di infezione follow up: intervallo 1 anni a 4 anni</td> <td colspan="2">Popolazione in studio</td> <td rowspan="2">RR 0.83 (0.14 a 4.87)</td> <td rowspan="2">243 (2 studi osservazionali)^{1,2}</td> <td rowspan="2">⊕○○○ Molto bassa^a</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td></td> <td>2 per 100</td> <td>2 per 100 (0 a 11)</td> </tr> <tr> <td>Tasso di infezione follow up: intervallo 11 mesi a 12 mesi</td> <td colspan="2">Due studi riportano dati parziali sul numero di pazienti che hanno sviluppato un'infezione dopo il trattamento, ragione per cui non è stato possibile inserirli in meta-analisi. Nello specifico, Orlando (2007) riporta che un solo paziente ha sviluppato un'infezione nel gruppo di controllo (n=221), mentre non fornisce dati sul numero di pazienti con infezione nel gruppo trattato con lipofilling (n=54). Al contrario, Rauso (2011) fornisce dati sul gruppo trattato con lipofilling (n=14), riportando che nessun paziente ha sviluppato un'infezione, ma non riporta dati sul gruppo di controllo (n=9). <small>3,4</small></td> <td>-</td> <td>(2 studi osservazionali)^{3,4}</td> <td>⊕○○○ Molto bassa^{a,b}</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Necessità di reintervento follow up: intervallo 11 mesi a 21 mesi</td> <td colspan="2">Tre studi riportano dati sul numero di pazienti che hanno necessitato di un reintervento nel solo gruppo trattato con lipofilling (Nelson 2008, Orlando 2007, Rauso 2011). Complessivamente, 19 pazienti su 94 trattati con lipofilling hanno necessitato di un reintervento. Non sono fornite informazioni sullo stesso outcome nel gruppo controllo (n=248). <small>3,4,5</small></td> <td>-</td> <td>(3 studi osservazionali)^{3,4,5}</td> <td>⊕○○○ Molto bassa^{a,b}</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Complicazioni post-intervento follow up:</td> <td colspan="2">Due studi riportano dati sul numero di pazienti che hanno sviluppato complicazioni dopo il trattamento. Nello specifico, Rauso (2011) riporta nessuna complicazione nel gruppo trattato con</td> <td>-</td> <td>(2 studi osservazionali)^{3,6}</td> <td>⊕○○○ Molto bassa^{a,b}</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)	Commenti	Rischio con altre tecniche di riempimento	Rischio con lipofilling	Tasso di infezione follow up: intervallo 1 anni a 4 anni	Popolazione in studio		RR 0.83 (0.14 a 4.87)	243 (2 studi osservazionali) ^{1,2}	⊕○○○ Molto bassa ^a			2 per 100	2 per 100 (0 a 11)	Tasso di infezione follow up: intervallo 11 mesi a 12 mesi	Due studi riportano dati parziali sul numero di pazienti che hanno sviluppato un'infezione dopo il trattamento, ragione per cui non è stato possibile inserirli in meta-analisi. Nello specifico, Orlando (2007) riporta che un solo paziente ha sviluppato un'infezione nel gruppo di controllo (n=221), mentre non fornisce dati sul numero di pazienti con infezione nel gruppo trattato con lipofilling (n=54). Al contrario, Rauso (2011) fornisce dati sul gruppo trattato con lipofilling (n=14), riportando che nessun paziente ha sviluppato un'infezione, ma non riporta dati sul gruppo di controllo (n=9). <small>3,4</small>		-	(2 studi osservazionali) ^{3,4}	⊕○○○ Molto bassa ^{a,b}		Necessità di reintervento follow up: intervallo 11 mesi a 21 mesi	Tre studi riportano dati sul numero di pazienti che hanno necessitato di un reintervento nel solo gruppo trattato con lipofilling (Nelson 2008, Orlando 2007, Rauso 2011). Complessivamente, 19 pazienti su 94 trattati con lipofilling hanno necessitato di un reintervento. Non sono fornite informazioni sullo stesso outcome nel gruppo controllo (n=248). <small>3,4,5</small>		-	(3 studi osservazionali) ^{3,4,5}	⊕○○○ Molto bassa ^{a,b}		Complicazioni post-intervento follow up:	Due studi riportano dati sul numero di pazienti che hanno sviluppato complicazioni dopo il trattamento. Nello specifico, Rauso (2011) riporta nessuna complicazione nel gruppo trattato con		-	(2 studi osservazionali) ^{3,6}	⊕○○○ Molto bassa ^{a,b}		<p>Nel caso di lipofilling è più appropriato parlare di interventi successivi programmati più che di necessità di reintervento. Non è da considerarsi un effetto indesiderabile.</p> <p>Sulla base dell' esperienza clinica il panel riporta che ci possono essere complicanze (cisti oleose) la cui frequenza è però dipendente dalla corretta esecuzione della tecnica.</p>
	Esiti		Effetto assoluto anticipato* (95% CI)						Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)	Commenti																														
		Rischio con altre tecniche di riempimento	Rischio con lipofilling																																							
	Tasso di infezione follow up: intervallo 1 anni a 4 anni	Popolazione in studio		RR 0.83 (0.14 a 4.87)	243 (2 studi osservazionali) ^{1,2}	⊕○○○ Molto bassa ^a																																				
		2 per 100	2 per 100 (0 a 11)																																							
Tasso di infezione follow up: intervallo 11 mesi a 12 mesi	Due studi riportano dati parziali sul numero di pazienti che hanno sviluppato un'infezione dopo il trattamento, ragione per cui non è stato possibile inserirli in meta-analisi. Nello specifico, Orlando (2007) riporta che un solo paziente ha sviluppato un'infezione nel gruppo di controllo (n=221), mentre non fornisce dati sul numero di pazienti con infezione nel gruppo trattato con lipofilling (n=54). Al contrario, Rauso (2011) fornisce dati sul gruppo trattato con lipofilling (n=14), riportando che nessun paziente ha sviluppato un'infezione, ma non riporta dati sul gruppo di controllo (n=9). <small>3,4</small>		-	(2 studi osservazionali) ^{3,4}	⊕○○○ Molto bassa ^{a,b}																																					
Necessità di reintervento follow up: intervallo 11 mesi a 21 mesi	Tre studi riportano dati sul numero di pazienti che hanno necessitato di un reintervento nel solo gruppo trattato con lipofilling (Nelson 2008, Orlando 2007, Rauso 2011). Complessivamente, 19 pazienti su 94 trattati con lipofilling hanno necessitato di un reintervento. Non sono fornite informazioni sullo stesso outcome nel gruppo controllo (n=248). <small>3,4,5</small>		-	(3 studi osservazionali) ^{3,4,5}	⊕○○○ Molto bassa ^{a,b}																																					
Complicazioni post-intervento follow up:	Due studi riportano dati sul numero di pazienti che hanno sviluppato complicazioni dopo il trattamento. Nello specifico, Rauso (2011) riporta nessuna complicazione nel gruppo trattato con		-	(2 studi osservazionali) ^{3,6}	⊕○○○ Molto bassa ^{a,b}																																					

<p>intervallo 1 anni a 6.3 anni</p>	<p>lipofilling (n=14), mentre non fornisce informazioni sull'occorrenza di complicazioni nel gruppo di controllo (n=9). Al contrario, Schmitz (2008) riporta che nel gruppo di controllo 2 pazienti su 7 hanno sviluppato complicazioni post-intervento, ma non fornisce dati sulle complicazioni nel gruppo trattato con lipofilling (n=12). <small>3,6</small></p>					
<ol style="list-style-type: none"> 1. Mori, A., Lo Russo, G., Agostini, T., Pattarino, J., Vichi, F., Dini, M.. Treatment of human immunodeficiency virus-associated facial lipoatrophy with lipofilling and submalar silicone implants. <i>Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery</i>; 2006. 2. Liang, Zhi-Jie, Lu, Xiang, Li, De-Quan, Liang, Yi-Dan, Zhu, Dan-Dan, Wu, Fang-Xiao, Yi, Xiao-Lin, He, Ning, Huang, Yan-Qing, Tang, Chao, Li, Hong-mian. Precise Intradermal Injection of Nanofat-Derived Stromal Cells Combined with Platelet-Rich Fibrin Improves the Efficacy of Facial Skin Rejuvenation. <i>Cellular Physiology and Biochemistry</i>; 2018. 3. Rauso, Raffaele, Curinga, Giuseppe, Santillo, Vincenzo, Corvo, Giovanni, Tartaro, Gianpaolo. Comparison Between Lipofilling and a Nonabsorbable Filler for Facial Wasting Rehabilitation in HIV-Positive Patients. <i>Journal of Craniofacial Surgery</i>; 2011. 4. Orlando, G., Guaraldi, G., De Fazio, D., Rottino, A., Grisotti, A., Blini, M., De Santis, G., Pedone, A., Spaggiari, A., Baccarani, A., Vandelli, M., De Paola, M., Comelli, D., Nardini, G., Beghetto, B., Squillace, N., Esposito, R.. Long-Term Psychometric Outcomes of Facial Lipoatrophy Therapy: Forty-Eight-Week Observational, Nonrandomized Study. <i>AIDS Patient Care and STDs</i>; 2007. 5. Nelson, L., Stewart, K. J.. Experience in the treatment of HIV-associated lipodystrophy. <i>Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery</i>; 2008. 6. Schmitz, Serge, Weis, Charles, Morley, Steven, DeMey, Albert, Dabernig, Jörg. Treatment of facial lipodystrophy syndromes. Lipofilling versus free flap surgery. <i>European Journal of Plastic Surgery</i>; 2008. <p>a. abbassato di un livello per rischio di bias: dati non aggiustati per fattori di confondimento b. abbassato di due livelli per imprecisione: numero di eventi insufficiente a causa di dati incompleti</p>						

Qualità delle prove Qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ● Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies 	<p>Complessivamente la certezza dell'evidenza è stata giudicata molto bassa. Tutte le evidenze derivano da studi osservazionali. Inoltre, la certezza è stata abbassata per: rischio di bias (dati non aggiustati per fattori di confondimento), mancanza di riproducibilità dei risultati ($I^2 > 80\%$), e imprecisione (95%CI includono apprezzabili benefici e apprezzabili danni o numero di pazienti < 100 o numero di eventi insufficiente a causa di dati incompleti).</p>	
Valori C'è certezza o variabilità nel valore attribuito agli esiti principali?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability ● Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability 	<p>È stata condotta una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase fino al 4 dicembre 2023. Dopo la rimozione dei duplicati, sono stati individuati 86 record. Nessun studio è stato trovato.</p>	<p>Il panel ritiene che vi possa essere incertezza nel paziente, seppur non importante, in quanto il lipofilling viene eseguito in sala operatoria mentre le altre tecniche di riempimento con materiali riassorbibili (es. acido ialuronico) possono essere effettuate in regime ambulatoriale.</p>

Bilancio degli effetti		
Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ○ Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ● Don't know 		
Risorse necessarie		
Qual è l'entità delle risorse necessarie (costi)?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Large costs ○ Moderate costs ○ Negligible costs and savings ○ Moderate savings ○ Large savings ○ Varies 	<p>È stata condotta una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase fino al 27 dicembre 2023. Dopo la rimozione dei duplicati, sono stati individuati 58 record. Nessuna evidenza è stata trovata.</p>	

<ul style="list-style-type: none"> ● Don't know 		
<p>Qualità delle prove relative alle risorse necessarie Qual è la qualità delle prove relative alle risorse necessarie (costi)?</p>		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ● No included studies 		

Costo-efficacia		
L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ○ Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ● No included studies 	<p>È stata condotta una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase fino al 27 dicembre 2023. Dopo la rimozione dei duplicati, sono stati individuati 58 record. Nessuna evidenza è stata trovata.</p>	
Equità		
Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Reduced ○ Probably reduced ○ Probably no impact ○ Probably increased ○ Increased ○ Varies ● Don't know 	<p>È stata condotta una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase fino al 4 dicembre 2023. Dopo la rimozione dei duplicati, sono stati individuati 86 record. Nessun studio è stato trovato.</p>	

Accettabilità		
L'intervento è accettabile per i principali stakeholder?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input checked="" type="radio"/> Don't know 	<p>È stata condotta una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase fino al 4 dicembre 2023. Dopo la rimozione dei duplicati, sono stati individuati 86 record. Nessun studio è stato trovato.</p>	
Fattibilità		
È fattibile l'implementazione dell'intervento?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input checked="" type="radio"/> Don't know 	<p>È stata condotta una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase fino al 4 dicembre 2023. Dopo la rimozione dei duplicati, sono stati individuati 86 record. Nessun studio è stato trovato.</p>	

SUMMARY OF JUDGEMENTS

PROBLEMA	GIUDIZI						
	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
EFFETTI DESIDERABILI	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
EFFETTI INDESIDERABILI	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know

	GIUDIZI						
QUALITÀ DELLE PROVE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALORI	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
RISORSE NECESSARIE	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
QUALITÀ DELLE PROVE RELATIVE ALLE RISORSE NECESSARIE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
COSTO-EFFICACIA	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies
EQUITÀ	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCETTABILITÀ	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FATTIBILITÀ	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison ○	Conditional recommendation for the intervention ○	Strong recommendation for the intervention ○
---	--	---	--	---

CONCLUSIONI

Recommendation

I membri del panel si trovano concordi nel ritenere che, vista la carenza delle evidenze disponibili (pochi studi controllati, la maggior parte dei quali di confronto con tecniche di riempimento non più autorizzate, numero di partecipanti esiguo, misure di esito operatore dipendente) non vi siano i presupposti per formulare una raccomandazione per la pratica clinica.

Justification

Subgroup considerations

Implementation considerations

Monitoring and evaluation

Research priorities

Il panel sottolinea la necessità di una validazione basata sull'evidenza dell'innesto di grasso nella ricostruzione del viso. Nonostante la crescente popolarità e i potenziali benefici, la procedura richiede ulteriori ricerche rigorose per standardizzare gli approcci e ottimizzare i risultati dei pazienti. Per stabilire il ruolo dell'innesto di grasso rispetto ad altre tecniche di ricostruzione facciale, sono essenziali studi comparativi e studi clinici ben strutturati, attraverso una selezione attenta della popolazione di studio e del gruppo di controllo.

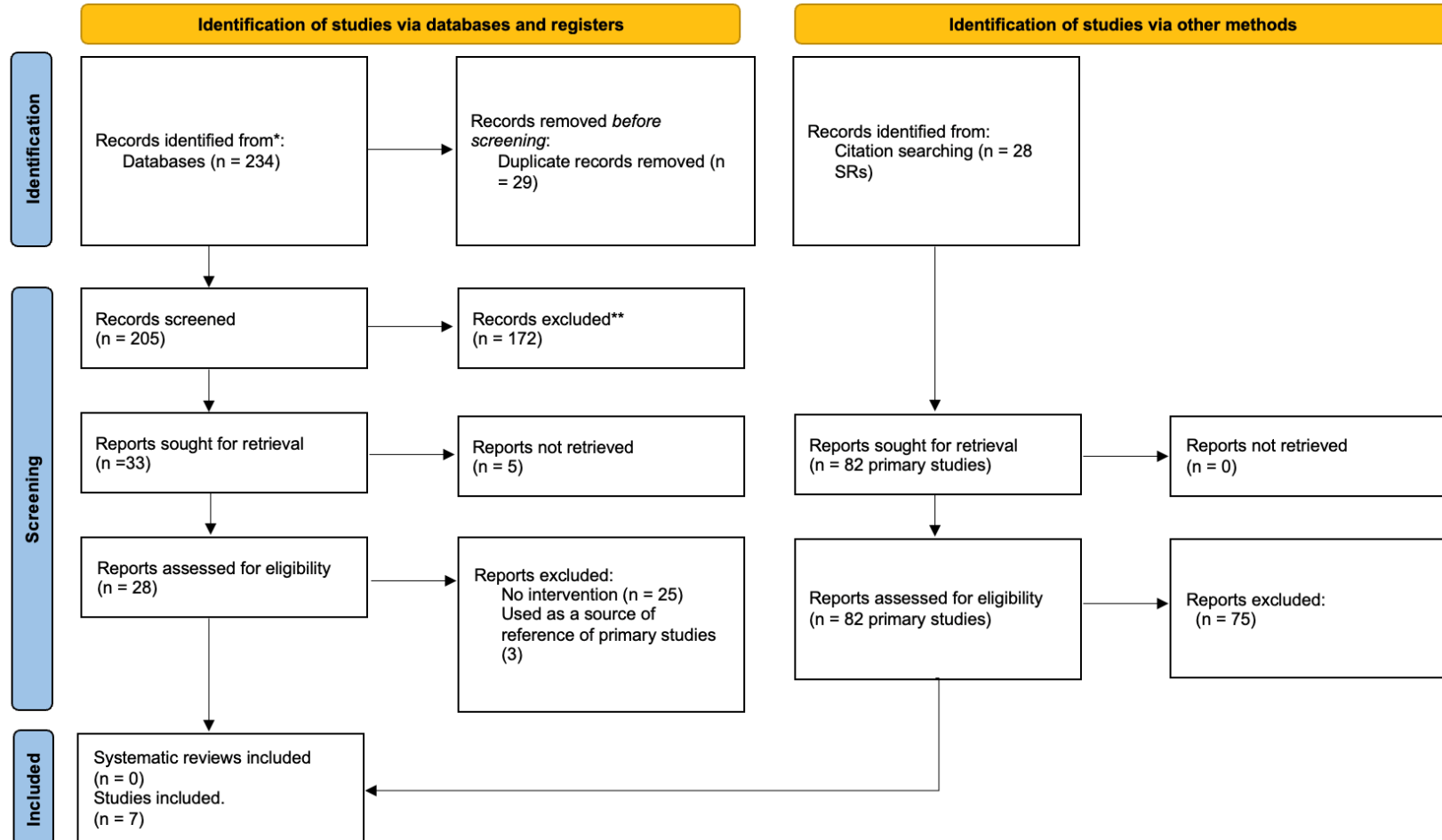
In particolare, si rendono necessari studi controllati con aggiustamento per i fattori confondenti, possibilmente prospettici e randomizzati, che confrontino i risultati dell'innesto di grasso con opzioni alternative (ad esempio, filler dermici riassorbibili, impianti) in termini di durata, soddisfazione del paziente e rapporto costo-efficacia.

Il panel sottolinea inoltre l'importanza di sviluppare strumenti affidabili ed accessibili per misurare gli esiti e validare l'efficacia dell'innesto di tessuto adiposo, promuovendo una ricerca basata su strumenti di analisi volumetrica oggettivi e validati, come la Risonanza Magnetica Nucleare (RMN), per analizzare la ritenzione di volume e la simmetria. Allo stesso tempo si ritiene essenziale integrare misure di esito riferite dal paziente (PROM) validate, per quantificare la soddisfazione, la qualità della vita e l'impatto psicologico.

REFERENCES SUMMARY

1. Molina-Burbano, Felipe, Smith, J. Michael, Ingargiola, Michael J., Motakef, Saba, Sanati, Paymon, Lu, Jocelyn, Taub, Peter J., Hill, Michael E.. Fat Grafting to Improve Results of Facelift: Systematic Review of Safety and Effectiveness of Current Treatment Paradigms. *Aesthetic Surgery Journal*; 2021.
2. Krastev, Todor K., Beugels, Jip, Hommes, Juliette, Piatkowski, Andrzej, Mathijssen, Irene, van der Hulst, Rene. Efficacy and Safety of Autologous Fat Transfer in Facial Reconstructive Surgery. *JAMA Facial Plastic Surgery*; 2018.
3. van Dongen, Joris A., Langeveld, Mirte, van de Lande, Lara S., Harmsen, Martin C., Stevens, Hieronymus P., van der Lei, Berend. The Effects of Facial Lipografting on Skin Quality: A Systematic Review. *Plastic & Reconstructive Surgery*; 2019.
4. Schmitz, Serge, Weis, Charles, Morley, Steven, DeMey, Albert, Dabernig, Jörg. Treatment of facial lipodystrophy syndromes. Lipofilling versus free flap surgery. *European Journal of Plastic Surgery*; 2008.
5. Rauso, Raffaele, Curinga, Giuseppe, Santillo, Vincenzo, Corvo, Giovanni, Tartaro, Gianpaolo. Comparison Between Lipofilling and a Nonabsorbable Filler for Facial Wasting Rehabilitation in HIV-Positive Patients. *Journal of Craniofacial Surgery*; 2011.
6. Liang, Zhi-Jie, Lu, Xiang, Li, De-Quan, Liang, Yi-Dan, Zhu, Dan-Dan, Wu, Fang-Xiao, Yi, Xiao-Lin, He, Ning, Huang, Yan-Qing, Tang, Chao, Li, Hong-mian. Precise Intradermal Injection of Nanofat-Derived Stromal Cells Combined with Platelet-Rich Fibrin Improves the Efficacy of Facial Skin Rejuvenation. *Cellular Physiology and Biochemistry*; 2018.
7. Mori, A., Lo Russo, G., Agostini, T., Pattarino, J., Vichi, F., Dini, M.. Treatment of human immunodeficiency virus-associated facial lipoatrophy with lipofilling and submalar silicone implants. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*; 2006.
8. Nelson, L., Stewart, K. J.. Experience in the treatment of HIV-associated lipodystrophy. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*; 2008.
9. Nelson, Lisa, Stewart, Kenneth J.. Psychological morbidity and facial volume in HIV lipodystrophy: Quantification of treatment outcome. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*; 2012.
10. Orlando, G., Guaraldi, G., De Fazio, D., Rottino, A., Grisotti, A., Blini, M., De Santis, G., Pedone, A., Spaggiari, A., Baccarani, A., Vandelli, M., De Paola, M., Comelli, D., Nardini, G., Beghetto, B., Squillace, N., Esposito, R.. Long-Term Psychometric Outcomes of Facial Lipoatrophy Therapy: Forty-Eight-Week Observational, Nonrandomized Study. *AIDS Patient Care and STDs*; 2007.

PRISMA 2020 flow diagram for new systematic reviews which included searches of databases, registers and other sources



*Consider, if feasible to do so, reporting the number of records identified from each database or register searched (rather than the total number across all databases/registers).

**If automation tools were used, indicate how many records were excluded by a human and how many were excluded by automation tools.

From: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n7. doi: 10.1136/bmj.n71. For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>

Tabella studi esclusi Q2

Referenza		Motivo di esclusione
1.	Al Qurashi AA, Siddiqi AK, Alghamdi AA, Aljalfan AAN, Almenhali AA, Al Jabr FA, Rashid AM, Almas T, Menezes RG. Effectiveness of Autologous Fat Transfer in the Treatment of Scar-Related Conditions: A Systematic Review and Meta-analysis. <i>Aesthetic Plast Surg.</i> 2022 Oct;46(5):2564-2572. doi: 10.1007/s00266-022-02869-9. Epub 2022 Apr 11. PMID: 35411408.	Revisione sistematica di bassa qualità
2.	Amiri R, Khalili M, Iranmanesh B, Ahramiyanpour N, Karvar M, Aflatoonian M. The innovative application of autologous biofillers in aesthetic dermatology. <i>Ital J Dermatol Venerol.</i> 2023 Aug;158(4):321-327. doi: 10.23736/S2784-8671.23.07485-6. Epub 2023 May 11. PMID: 37166751.	No intervento di interesse
3.	Boureaux E, Chaput B, Bannani S, Herlin C, De Runz A, Carloni R, Mortemousque B, Mouriaux F, Watier E, Bertheuil N. Eyelid fat grafting: Indications, operative technique and complications; a systematic review. <i>J Craniomaxillofac Surg.</i> 2016 Apr;44(4):374-80. doi: 10.1016/j.jcms.2015.12.013. Epub 2016 Jan 18. PMID: 26880013.	No intervento di interesse
4.	Condé-Green A, Kotamarti V, Nini KT, Wey PD, Ahuja NK, Granick MS, Lee ES. Fat Grafting for Gluteal Augmentation: A Systematic Review of the Literature and Meta-Analysis. <i>Plast Reconstr Surg.</i> 2016 Sep;138(3):437e-446e. doi: 10.1097/PRS.0000000000002435. PMID: 27556618.	No intervento di interesse
5.	De Decker M, De Schrijver L, Thiessen F, Tondu T, Van Goethem M, Tjalma WA. Breast cancer and fat grafting: efficacy, safety and complications-a systematic review. <i>Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.</i> 2016 Dec;207:100-108. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.10.032. Epub 2016 Oct 28. PMID: 27835828.2016	Revisione sistematica non aggiornata
6.	Goncalves R, Mota BS, Sobreira-Lima B, Ricci MD, Soares JM Jr, Munhoz AM, Baracat EC, Filassi JR. The oncological safety of autologous fat grafting: a systematic review and meta-analysis. <i>BMC Cancer.</i> 2022 Apr 11;22(1):391. doi: 10.1186/s12885-022-09485-5. PMID: 35410265; PMCID: PMC9004160.	No intervento di interesse
7.	Khouri AN, Adidharma W, MacEachern M, Haase SC, Waljee JF, Cederna PS, Strong AL. The Current State of Fat Grafting in the Hand: A Systematic Review for Hand Diseases. <i>Hand (N Y).</i> 2023 Jun;18(4):543-552. doi: 10.1177/15589447211066347. Epub 2022 Feb 8. PMID: 35130761; PMCID: PMC10233632.	No intervento di interesse
8.	Krastev TK, Jonasse Y, Kon M. Oncological safety of autologous lipoaspirate grafting in breast cancer patients: a systematic review. <i>Ann Surg Oncol.</i> 2013 Jan;20(1):111-9. doi: 10.1245/s10434-012-2565-2. Epub 2012 Aug 10. PMID: 22878615.	Studi primari già considerati in revisione sistematica inclusa
9.	Krastev TK, Beugels J, Hommes J, Piatkowski A, Mathijssen I, van der Hulst R. Efficacy and Safety of Autologous Fat Transfer in Facial Reconstructive Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. <i>JAMA Facial Plast Surg.</i> 2018 Sep 1;20(5):351-360. doi: 10.1001/jamafacial.2018.0102. PMID: 29596574; PMCID: PMC5876814.	No intervento di interesse

10.	Krastev TK, Schop SJ, Hommes J, Piatkowski AA, Heuts EM, van der Hulst RRWJ. Meta-analysis of the oncological safety of autologous fat transfer after breast cancer. <i>Br J Surg.</i> 2018 Aug;105(9):1082-1097. doi: 10.1002/bjs.10887. Epub 2018 Jun 5. PMID: 29873061; PMCID: PMC6055707.	Revisione sistemática di bassa qualità
11.	Krastev TK, Schop SJ, Hommes J, Piatkowski A, van der Hulst RRWJ. Autologous fat transfer to treat fibrosis and scar-related conditions: A systematic review and meta-analysis. <i>J Plast Reconstr Aesthet Surg.</i> 2020 Nov;73(11):2033-2048. doi: 10.1016/j.bjps.2020.08.023. Epub 2020 Aug 20. PMID: 32948494.	Studi primari già considerati in revisione sistemática inclusa
12.	Largo RD, Tchang LA, Mele V, Scherberich A, Harder Y, Wettstein R, Schaefer DJ. Efficacy, safety and complications of autologous fat grafting to healthy breast tissue: a systematic review. <i>J Plast Reconstr Aesthet Surg.</i> 2014 Apr;67(4):437-48. doi: 10.1016/j.bjps.2013.11.011. Epub 2013 Dec 12. PMID: 24394754.	Revisione sistemática non aggiornata
13.	Molina-Burbano F, Smith JM, Ingargiola MJ, Motakef S, Sanati P, Lu J, Taub PJ, Hill ME. Fat Grafting to Improve Results of Facelift: Systematic Review of Safety and Effectiveness of Current Treatment Paradigms. <i>Aesthet Surg J.</i> 2021 Jan 1;41(1):1-12. doi: 10.1093/asj/sjaa002. PMID: 31907534.	No intervento di interesse
14.	Riyat H, Touil LL, Briggs M, Shokrollahi K. Autologous fat grafting for scars, healing and pain: a review. <i>Scars Burn Heal.</i> 2017 Sep 18;3:2059513117728200. doi: 10.1177/2059513117728200. PMID: 29799544; PMCID: PMC5965331.	Studi primari già considerati in revisione sistemática inclusa
15.	Rubin JP, Coon D, Zuley M, Toy J, Asano Y, Kurita M, Aoi N, Harii K, Yoshimura K. Mammographic changes after fat transfer to the breast compared with changes after breast reduction: a blinded study. <i>Plast Reconstr Surg.</i> 2012 May;129(5):1029-1038. doi: 10.1097/PRS.0b013e31824a2a8e. PMID: 22261561.	No disegno di studio
16.	Samuels S, Adeboye T, Zafar AQ, Katsura C, IZard C, Shahrokhi N, Rahman S. Autologous Fat Grafting for Post-mastectomy Pain Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Cureus.</i> 2023 Nov 18;15(11):e49017. doi: 10.7759/cureus.49017. PMID: 38024082; PMCID: PMC10676735.	No intervento di interesse
17.	Simorre M, Chaput B, Voglimacci Stephanopoli M, Garrido I, Soule-Tholy M, Leguevaque P, Vaysse C. Transfert de tissu adipeux en reconstruction mammaire: y a-t-il des populations à risque? Revue systématique de la littérature [Lipofilling in breast reconstruction: is there any population with higher risk of local recurrence? Literature systematic review]. <i>Gynecol Obstet Fertil.</i> 2015 Apr;43(4):309-18. French. doi: 10.1016/j.gyobfe.2015.02.003. Epub 2015 Mar 23. PMID: 25813431.	Revisione sistemática non aggiornata
18.	Schop SJ, Joosen MEM, Wolswijk T, Heuts EM, van der Hulst RRWJ, Piatkowski de Grzymala AA. Quality of life after autologous fat transfer additional to prosthetic breast reconstruction in women after breast surgery: A systematic review. <i>Eur J Surg Oncol.</i> 2021 Apr;47(4):772-777. doi: 10.1016/j.ejso.2020.10.021. Epub 2020 Nov 4. PMID: 33243607.	No intervento di interesse
19.	Tayeh S, Muktar S, Wazir U, Carmichael AR, Al-Fardan Z, Kasem A, Hamdi M, Mokbel K. Is Autologous Fat Grafting an Oncologically Safe Procedure following Breast Conserving Surgery for Breast Cancer? A Comprehensive Review. <i>J Invest</i>	Studi primari già considerati in revisione

	Surg. 2022 Feb;35(2):390-399. doi: 10.1080/08941939.2020.1852343. Epub 2020 Dec 11. PMID: 33302753.	sistemica inclusa
20.	Tukiama R, Vieira RAC, Moura ECR, Oliveira AGC, Facina G, Zucca-Matthes G, Neto JN, de Oliveira CMB, Leal PDC. Oncologic safety of breast reconstruction with autologous fat grafting: A systematic review and meta-analysis. Eur J Surg Oncol. 2022 Apr;48(4):727-735. doi: 10.1016/j.ejso.2021.12.017. Epub 2021 Dec 22. PMID: 34972623.	Revisione sistemica utilizzata come fonte di referenze
21.	van Dongen JA, Langeveld M, van de Lande LS, Harmsen MC, Stevens HP, van der Lei B. The Effects of Facial Lipografting on Skin Quality: A Systematic Review. Plast Reconstr Surg. 2019 Nov;144(5):784e-797e. doi: 10.1097/PRS.00000000000006147. PMID: 31688753.	No intervento di interesse
22.	Vermeersch N, De Fré M, Verhoeven V, Hunter JE, Tondu T, Thiessen FEF. Autologous fat transfer for hand rejuvenation: A systematic review on technique and outcome. JPRAS Open. 2022 Mar 11;32:182-194. doi: 10.1016/j.jptra.2022.03.001. PMID: 35449731; PMCID: PMC9018121.	No intervento di interesse
23.	Waked K, Colle J, Doornaert M, Cocquyt V, Blondeel P. Systematic review: The oncological safety of adipose fat transfer after breast cancer surgery. Breast. 2017 Feb;31:128-136. doi: 10.1016/j.breast.2016.11.001. Epub 2016 Nov 10. PMID: 27837706.	Studi primari già considerati in revisione sistemica inclusa
24.	Walocko FM, Eber AE, Kirsner RS, Badiavas E, Nouri K. Systematic review of the therapeutic roles of adipose tissue in dermatology. J Am Acad Dermatol. 2018 Nov;79(5):935-944. doi: 10.1016/j.jaad.2018.06.010. Epub 2018 Jun 11. PMID: 29902544.	No intervento di interesse
25.	Wazir U, El Hage Chehade H, Headon H, Oteifa M, Kasem A, Mokbel K. Oncological Safety of Lipofilling in Patients with Breast Cancer: A Meta-analysis and Update on Clinical Practice. Anticancer Res. 2016 Sep;36(9):4521-8. doi: 10.21873/anticancer.10999. PMID: 27630291.	Revisione sistemica non aggiornata
26.	Wederfoort JLM, Hebels SA, Heuts EM, van der Hulst RRWJ, Piatkowski AA. Donor site complications and satisfaction in autologous fat grafting for breast reconstruction: A systematic review. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2022 Apr;75(4):1316-1327. doi: 10.1016/j.bjps.2022.01.029. Epub 2022 Jan 25. PMID: 35165073	No intervento di interesse
27.	Wu Q, Chen S, Peng W, Chen D. Current perspectives on cell-assisted lipotransfer for breast cancer patients after radiotherapy. World J Surg Oncol. 2023 Apr 17;21(1):133. doi: 10.1186/s12957-023-03010-z. Erratum in: World J Surg Oncol. 2023 Aug 22;21(1):256. doi: 10.1186/s12957-023-03134-2. PMID: 37069583; PMCID: PMC10108507.	Revisione sistemica di bassa qualità
28.	Yang F, Ji Z, Peng L, Fu T, Liu K, Dou W, Li J, Li Y, Long Y, Zhang W. Efficacy, safety and complications of autologous fat grafting to the eyelids and periorbital area: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2021 Apr 1;16(4):e0248505. doi: 10.1371/journal.pone.0248505. PMID: 33793573; PMCID: PMC8016360.	No intervento di interesse

Caratteristiche degli studi inclusi

Study ID	Study design	participants	Intervention	comparator	Follow up	Outcomes	Risk of bias/methodological quality
Liang 2018	Prospective matched cohort study	231 patients with aging facial skin. mean age: 28.5 years; female: 88%	N: 103. nanofat and intradermal platelet-rich fibrin injection (PRF)	N: 128. hyaluronic acid (HA) injection matched for age and sex	1 year	Patients satisfaction Infection Any adverse event	Moderate quality
Mori 2006	prospective cohort study	12 patients HIV positive treated with HAART with facial lipoatrophy who received surgical submalar correction Age range: 32-55 years; female: 33%	n. lipofilling following Coleman’s technique	n: patients in whom the facial lipofilling could not be attempted because of advanced subcutaneous body fat atrophy. Bilateral malar silicone implants	2 years	Patients satisfaction Infection	Moderate quality
Nelson 2008	Retrospective cohort study	44 patients HIV positive with facial lipodystrophy mean age: NR female: NR	N: 26 Coleman fat injections	n. 10 patients treated with Newfill n:8 patients were treated with Bio-alcamid,	Up to 14 months	Patients satisfaction Need of reintervention	High quality
Nelson 2012	Retrospective matched cohort study	48 patients HIV positive with facial lipodystrophy.	n:12 Autologous Fat Grafting associated or not with other methods	16 patients had Bio-alcamid, 20	1 year	Psychological impact Patients satisfaction	moderate quality

		Mean age: 45 years Type of surgery: BCS: 52.4% Mastectomy: 47.6% Histology: Invasive ductal: 92.9% Invasive lobular: 4.8 % Ductal in situ: 2.4%	of breast reconstruction	patients received Sculptra		Volume increase	
Orlando 2007	prospective cohort study	299 patients HIV positive with facial lipodystrophy treated with HAART. Mean age: 46 years. Female: 29%	N: 54 facial lipofilling 24 after an initial lipofilling needed poly lactic acid injections to correct cheek asymmetry	91 without residual subcutaneous fat received poly lactic acid infiltrations, 130 polyacrylamide infiltrations	1 year	Patients satisfaction Need of reintervention Infection Volume increase	Moderate quality
Rauso 2011	prospective cohort study	23 patients HIV positive with facial lipodystrophy treated with HAART. Mean age: 44 years Female: 21.7%	N:14 facial lipofilling	N: 9 nonabsorbable filler, Aquamid reconstruction	1 year	Need of reintervention Infection Any complication	Moderate quality
Schmitz 2008	retrospective cohort study	18 patients with facial lipodystrophy: Barraquer– Simons (BS) (7	N:12 autologous fat injection (three classic lipofilling, nine lipostructure)	n. 7 free flap surgery	5 years	number of operations satisfaction any complication	Moderate quality

		cases) and Parry–Romberg (PR) Syndromes (11 cases) Mean age: 31 years Female: NR					
--	--	---	--	--	--	--	--

APPENDICE D

REVISIONE ESTERNA

NOME REVISORE	COMMENTI REVISORE	OPINIONE DEL PANEL
Dott. Claudio Cannistrà	<p>Credo che non é ancora sufficientemente chiarita la metodologia più biologicamente più corretta per il prelievo del tessuto adiposo, il suo trattamento e la tecnica di ridiffusione nella zona da ricostruire.</p> <p>Per quanto riguarda i costi benefici non so se nella bibliografia è stato preso in considerazione lo studio multicentrico di R. Kouri, Rigotti et al (Tissue engineered breast reconstruction with brava assisted fat grafting..PRSJ 2015:135(3) 643) a mio avviso interessante non per l’ utilizzazione del suo sistema Brava(potrebbe essere interpretato come un metodo di promulgazione), ma per il n. di pazienti analizzati, e perché analizza anche i costi dei tre tipi di intervento chirurgico DIEP/TRAM, Protesi e lipofilling. I valori che riporta indicano che il costo della ricostruzione autologa è inferiore nettamente agli altri tipi di ricostruzione.</p> <p>Aggiungerei per le sensazioni riferite nelle mia esperienza personale dai miei pazienti trattati, che quelli ricostruiti con protesi considerano il periodo di malattia non concluso perché la presenza della protesi e la necessità dei controlli periodici dello stato della protesi rappresenta psicologicamente per loro come uno status di convalescenza continua, non solo legati alla presenza del corpo estraneo che sostituisce la propria mammella ma/e soprattutto perché sono a conoscenza degli eventuali interventi chirurgici che dovranno affrontare nel corso della loro vita per sostituire il materiale protesico, soprattutto nelle pazienti giovani. Viceversa i pazienti ricostruiti con tessuto autologo alla fine dell’iter terapeutico considerano terminato questo periodo</p>	<p>Il panel condivide l’opinione di dover condurre una revisione sistematica della letteratura al fine di produrre delle raccomandazioni in caso di sufficienti evidenze a supporto, nell’ambito specifico dei metodi di prelievo del tessuto adiposo, del trattamento e delle tecniche di ridiffusione nella zona da trattare. Tali raccomandazioni potrebbero standardizzare i processi chirurgici che ad oggi risultano affetti da cospicua variabilità.</p> <p>Il panel condivide inoltre che sarebbe utile arricchire le raccomandazioni di questa linea guida, come peraltro già previsto dalla metodologia GRADE, con considerazioni di costo-efficacia. Al momento dalla revisione sistematica condotta per la raccomandazione numero 1 non sono state riscontrate evidenze scientifiche sufficienti tali da permettere al panel di orientarsi verso una direzione di favoreggiamento verso una procedura piuttosto che un’altra, in termini di costo-efficacia.</p>

	<p>buio della loro vita fermo restando la necessita di effettuare i controlli periodici post operatori, e le riflessioni che tutte mi fanno, la ricostruzione del loro seno si è accompagnata ad una miglioramento della loro silhouette, quindi psicologicamente sono ancor più gratificati perché la sofferenza fisica degli interventi per il prelievo del tessuto adiposo ha permesso un ritorno allo stato naturale della loro mammella ed un miglioramento globale della loro immagine..</p> <p>Comunque le raccomandazioni proposte nel manoscritto che ho avuto la possibilità di leggere sono a mio avviso chiare, ma un consensus più preciso con un inquadramento più biologicamente e clinicamente corretto credo sarà necessario prevedere nel futuro.</p> <p>Proporrei al comitato di attivare uno studio interservizio al fine di valutare le differenti procedure effettuate nei vari centri, analizzare insieme i benefici ed i costi e proporre quindi una procedura comune che ci permetterebbe di dare un risultato sicuro ed omogeneo nei vari centri di senologia.</p>	<p>Ulteriore pregio delle Linee Guida di pratica clinica, in generale, è quello di permettere di determinare quali siano i vuoti letterari in modo da promuovere la ricerca, non solo per quanto attiene alle questioni puramente cliniche ma anche come in questo caso, per quanto riguarda l’analisi economica di costo-efficacia.</p> <p>Il commento del revisore non comporta per il panel la necessità di dover apportare modifiche alla raccomandazione 1.</p>
<p>Dott. Claudio Cannistrà</p>	<p>Nella mia pratica clinica ho effettuato il lipofilling della regione cervicale in differenti patologie dalla Parry Romberg alle deformazioni post traumatiche.</p> <p>In considerazione della vascolarizzazione della regione ricevente la possibilità di trattare con il tessuto adiposo le deformità di questa regione sono molto più interessanti per la stabilità del risultato e per la sicurezza del gesto chirurgico.</p> <p>La probabile scarsa disponibilità di materiale in merito è legata a mio avviso perché le dismorfie del viso post traumatiche e patologiche o malformative sono trattate maggiormente dai chirurghi maxillo facciali che</p>	<p>Il panel prende atto del contributo del revisore, rimarcando l’intenzione di voler produrre ulteriori raccomandazioni relative agli ambiti più specifici delle tecniche dell’impiego del tessuto adiposo in chirurgia plastica ricostruttiva rigenerativa ed estetica.</p>

	<p>con l’evoluzione della specialità hanno convogliato verso i loro ambulatori questi pazienti.</p> <p>Credo che la standardizzazione della tecnica in generale su basi biologiche ci permetterebbe di favorire con sicurezza questa procedura relativamente sicura se effettuata con tutte le necessarie precauzioni, ed in grado di dare dei risultati permanenti eccezionalmente naturali.</p>	<p>Il commento del revisore non comporta per il panel la necessità di dover apportare modifiche alla raccomandazione 1.</p>
Valerio Cervelli	Nessuna proposta di modifica.	
Carlotta Scarpa	Nessuna proposta di modifica.	

APPENDICE E

CONFLITTI DI INTERESSE