

## **PROGETTO: “NIGUARDA BARIATRIC TEAM: OLTRE L’OBESITA’”**

### Razionale

L’obesità, patologia cronica, evolutiva e recidivante, a eziologia multifattoriale, è definita da un indice di massa corporea (BMI, Body Mass Index) superiore a  $30 \text{ kg/m}^2$  ed è caratterizzata da un patologico accumulo di tessuto adiposo sottocutaneo e viscerale, con conseguenti gravi ripercussioni sulla salute dell’individuo affetto.

Con l’aumentare del BMI aumenta anche il rischio di patologie correlate all’obesità, quali malattie cardiovascolari, soprattutto cardiopatia ischemica e stroke, metaboliche e muscolo-scheletriche. Inoltre, l’obesità è un fattore di rischio indipendente sia per l’insorgenza di malattia da reflusso gastro-esofageo (GERD) e le sue complicanze (esofagite, esofago di Barrett, adenocarcinoma dell’esofago), sia per lo sviluppo di ernie ventrali, primitive e recidive.

Se le indicazioni alla chirurgia bariatrica e i suoi risultati a medio-lungo termine sul calo ponderale e sulla risoluzione delle sue comorbidità sono ormai ben chiare e consolidate, alcune tematiche in seno alla comunità bariatrica sono ancora fortemente dibattute, due delle quali oggetto di studio nel nostro progetto di ricerca: il GERD dopo sleeve gastrectomy e il trattamento chirurgico dell’ernia ventrale dell’obeso candidato a chirurgia bariatrica. Sono questi due aspetti della patologia obesità sulle quali il dibattito è ancora acceso, sia per quel che riguarda la scelta del trattamento chirurgico più adeguato, che per i risultati a medio-lungo termine.

La Chirurgia Generale Oncologica e Mininvasiva dell’Ospedale Niguarda, coadiuvata da un team multidisciplinare, che vede coinvolti numerosi specialisti, quali dietologo, dietista, psicologo, anestesista bariatrico, diabetologo, cardiologo, è dedicata da anni alla gestione e alla cura dell’obesità, da lieve a severa, a 360°. L’equipe di Chirurgia Bariatrica annovera oltre 400 interventi bariatrici su soggetti affetti da obesità moderata e grave, anche combinati ad altre procedure chirurgiche, per il trattamento sincrono di altre patologie. Il percorso è ben codificato da un PDTA aziendale e si snoda attraverso valutazioni ambulatoriali, che conferiscono l’idoneità a procedere con intervento bariatrico, ed esami diagnostici, standard e mirati sulle problematiche di ciascun individuo. Il percorso prevede anche un follow-up postoperatorio, sia di tipo nutrizionale che chirurgico, per valutare i risultati dell’intervento in termini di calo ponderale, evoluzione delle patologie obesità-correlate ed eventuali problematiche chirurgiche.

Negli ultimi 3 anni i numeri dei pazienti afferenti al Centro, Centro di Eccellenza SICOB dal 2019, sono notevolmente aumentati e con essi anche la tipologia e la complessità delle procedure chirurgiche. Il Team Bariatrica ha quindi sviluppato una conoscenza approfondita della patologia, delle sue complicanze e delle opzioni di trattamento chirurgico, per far fronte ai sempre più complessi casi da trattare. Insieme a procedure tradizionali quali sleeve gastrectomy e gastric bypass, l’equipe chirurgica ha sviluppato competenze tecniche nell’esecuzione di one-anastomosis gastric bypass (Mini-bypass), Single-anastomosi gastric bypass con sleeve gastrectomy (SADI-S), ReDo Surgery (revisione e conversione di precedenti interventi bariatrici per fallimento o complicanza chirurgica), procedure combinate di chirurgia bariatrica e colecistectomia, plastica di ernia ventrale, plastica di ernia iatale, ma anche asportazione di cisti ovariche e, in un futuro prossimo, correzione chirurgica dei disturbi funzionali del pavimento pelvico.

Imprescindibile dalla pratica clinica è quindi l'approfondimento e la ricerca scientifica.

Il GERD e l'ernia ventrale nell'obeso rappresentano due problematiche estremamente rilevanti nel paziente obeso che si rivolge al Niguarda e dalla letteratura attuale non emergono forti evidenze a favore di una strategia chirurgica ben definita.

Il nostro progetto di ricerca è incentrato sulla proposta di algoritmi decisionali sulla gestione dei soggetti obesi con GERD e/o ernia ventrale candidati a chirurgia bariatrica, elaborati sia sulla base delle evidenze scientifiche attuali che sulla revisione critica della nostra esperienza, e sulla loro validazione, attraverso la raccolta sistematica dei dati e l'analisi dei risultati raggiunti.

### 1. *Obesità e GERD.*

La prevalenza del GERD nella popolazione obesa è stimata intorno al 22%, valore di gran lunga superiore rispetto alla popolazione normopeso. La chirurgia bariatrica è indicata nel trattamento dell'obesità moderata e grave ed è efficace nel controllo della malattia da reflusso. Le due procedure chirurgiche più eseguite sono la sleeve gastrectomy e il bypass gastrico. A dispetto della sua crescente popolarità e diffusione, uno dei principali svantaggi della sleeve gastrectomy è la potenziale insorgenza di GERD o il peggioramento di un reflusso preesistente, probabilmente dovuti alle nuove caratteristiche anatomiche del tubulo gastrico. Di contro, il bypass gastrico offre una valida alternativa ai soggetti obesi con GERD, soprattutto severo.

Tuttavia, allo stato attuale le evidenze scientifiche presenti in letteratura sono alquanto discordanti alcune pubblicazioni indicano la sleeve gastrectomy come la causa di un "de novo" GERD o di peggioramento di un GERD preesistente, altre invece ne riportano un importante miglioramento. La causa di tale discordanza è da ricercare nell'estrema eterogeneità degli studi a nostra disposizione per quel che riguarda i differenti metodi di definizione e diagnosi della malattia da reflusso, la valutazione della sua severità, la esigua numerosità campionaria, la retrospettività delle analisi, l'elevato tasso di drop-out, il breve follow-up postoperatorio.

Nasce quindi l'esigenza di studiare in modo sistematico e conforme alle linee guida il GERD, in modo tale da avere una diagnosi di certezza, scegliere per il paziente obeso l'intervento chirurgico più adatto e valutarne i risultati a medio-lungo termine. Per questo motivo, in accordo con i criteri di Lione, abbiamo elaborato un algoritmo decisionale (Algoritmo 1) che preveda lo studio del GERD sospetto (indagato mediante la somministrazione del questionario GERDQ) con EGDS, manometria esofagea ad alta risoluzione (HRM) e 24h-pH impedenziometria, quest'ultima riconosciuta come il gold standard nella diagnosi di GERD. I pazienti obesi con diagnosi certa di GERD saranno sottoposti a gastric bypass, in caso contrario a sleeve gastrectomy o SADI-S sulla base della valutazione bariatrica multidisciplinare. Tutti i pazienti saranno rivalutati a 12 e 24 mesi con la somministrazione del GERDQ, con EGDS, HRM e 24h-pH impedenziometria

In corso vi è anche un trial clinico randomizzato, dal titolo "Reflux disease after gastric Bypass versus Sleeve gastrectomy in morbid obese patients: an italian monocentric randomized clinical Study (ReBvSS)", già approvato dal Comitato Etico dell'Ospedale Niguarda, con l'obiettivo di chiarire se il GERD, definito da valori alterati di DeMeester Score ottenuti dopo esecuzione preoperatoria di pH-impedenziometria delle 24 h, peggiora nei soggetti obesi sottoposti sleeve gastrectomy più che dopo bypass gastrico.

## 2. *Obesità ed ernia ventrale.*

L'obesità rappresenta un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di ernie ventrali (VH, ventral hernia), primitive e recidive, e di complicanze associate al loro trattamento chirurgico, soprattutto in termini di infezioni del sito chirurgico (SSI) e di recidiva del difetto, per la quale il BMI rappresenta il principale fattore prognostico. Negli Stati Uniti, circa il 60% dei pazienti sottoposti a riparazione di un difetto di parete hanno un BMI > 30 kg/m<sup>2</sup> e circa l'8% dei pazienti obesi sono portatori di ernia ventrale al momento dell'intervento di chirurgia bariatrica.

Il trattamento chirurgico dell'ernia ventrale nel soggetto obeso candidato a chirurgia bariatrica è un argomento molto discusso in letteratura. Gli aspetti più salienti del dibattito riguardano il corretto timing della plastica, il tipo di intervento e di approccio chirurgico, in funzione delle caratteristiche del difetto, del grado di obesità e delle condizioni cliniche generali dell'individuo obeso. L'obiettivo, sotteso a tale scelta, è quello di raggiungere i migliori outcomes post operatori, sia per quanto riguarda la riduzione del rischio di complicanze a breve termine (SSI, morbidità postoperatoria), che per quanto riguarda il rischio di recidiva.

Il trattamento chirurgico comprende la possibilità di approcciare il difetto di parete contestualmente all'intervento bariatrico o di differire la plastica dopo adeguato calo ponderale ottenuto a seguito di chirurgia bariatrica. Ciascun tipo di strategia è caratterizzata da vantaggi e svantaggi, anche se negli ultimi anni le evidenze scientifiche rassicurano sulla sicurezza ed efficacia del trattamento combinato.

Al pari della problematica GERD, anche per quanto riguarda questo argomento la letteratura scarseggia di evidenze scientifiche forti, per l'estrema eterogeneità degli studi, caratterizzati da retrospettività delle analisi, esigua numerosità campionaria, notevole varietà di difetti di parete (ernie primitive, incisionali, recidive) e conseguenti procedure chirurgiche.

Dall'analisi retrospettiva della nostra casistica sono emersi buoni outcomes postoperatori in favore di un approccio all'ernia ventrale combinato a chirurgia bariatrica, soprattutto se con tecnica laparoscopica, a scapito di un trattamento differito, gravato da un elevato tasso di reintervento per complicanza su difetto non trattato. Tuttavia, la scelta di una o dell'altra strategia non può prescindere dalla valutazione multidisciplinare di molteplici parametri, correlati all'ernia ventrale e al soggetto obeso.

Partendo da questi risultati e dalla revisione della letteratura al momento disponibile, siamo giunti ad elaborare un algoritmo decisionale (Algoritmo 2) il quale, tenendo conto di tutti i parametri in gioco, possa indirizzare l'equipe chirurgica verso la scelta terapeutica più idonea. Uno studio prospettico osservazionale potrà validare o confutare tale algoritmo. Il protocollo di studio verrà sottoposto al Comitato Etico dell'Ospedale.

### **Proposta:**

#### **Obiettivi**

- Validazione di algoritmo decisionale di fronte a diagnosi certa di GERD nei pazienti obesi candidati a chirurgia bariatrica
- Validazione dell'algoritmo decisionale inerente la gestione del paziente obeso con difetto di parete candidato a chirurgia bariatrica
- Valutazione dell'appropriatezza della gestione terapeutica di ogni singolo paziente.

## **Materiali e Metodi.**

Per la gestione dei pazienti obesi affetti da GERD, il protocollo prevede l'arruolamento di 128 pazienti obesi candidabili a chirurgia bariatrica, che rispettino tutti i criteri di inclusione descritti nel protocollo, in 24 mesi, previa diagnosi di GERD attraverso la somministrazione del questionario GERDQ e l'esecuzione di EGDS, 24-h-pH impedenziometria e manometria esofagea ad alta risoluzione in fase preoperatoria, a 12 e 24 mesi dall'intervento.

Per la gestione del paziente obeso con ernia ventrale, tutti i pazienti obesi candidati a chirurgia bariatrica con difetto di parete addominale saranno valutati per le caratteristiche dell'obesità e del difetto di parete e, sulla base all'algoritmo decisionale, verranno avviati verso l'iter terapeutico più adeguato, tenendo ben presente la necessità di trattare in modo sicuro ed efficace ciascun paziente. Tutti i pazienti verranno sottoposti, nel periodo preoperatorio, al percorso bariatrico multidisciplinare previsto dal PDTA aziendale, per il raggiungimento dell'idoneità a chirurgia bariatrica, e a TAC addome senza contrasto per lo studio del difetto nel preoperatorio. Verranno raccolti il valore di BMI, la sintomatologia e le caratteristiche del difetto preoperatoriamente, il tipo di intervento chirurgico e i dati intraoperatori. La morbilità postoperatoria sarà valutata a 30 giorni dall'intervento. I risultati sulla gestione del difetto di parete e sull'efficacia della chirurgia bariatrica (come da follow-up previsto da PDTA aziendale) saranno raccolti a 6, 12 e 24 mesi dall'intervento.

Entrambi gli algoritmi decisionali saranno allegati a questa proposta.

Tutti i dati preoperatori, intraoperatori e postoperatori dei pazienti arruolati saranno collezionati prospetticamente, inseriti in una raccolta dati informatizzata (REDCAP) e analizzati con gli opportuni metodi statistici, al fine di confermare o smentire l'ipotesi formulata nei protocolli di studio.

La raccolta di tutte le variabili in studio avverrà seguendo la Case Report Form (CRF).

## **Indicatori**

- Completezza del 100% dei dati raccolti attraverso REDCAP
- Drop-out <10% tramite sistematica revisione dei pazienti cadenzata in calendario follow-up
- Schede QoL, espresse in BAROS score, complete per almeno l'80%

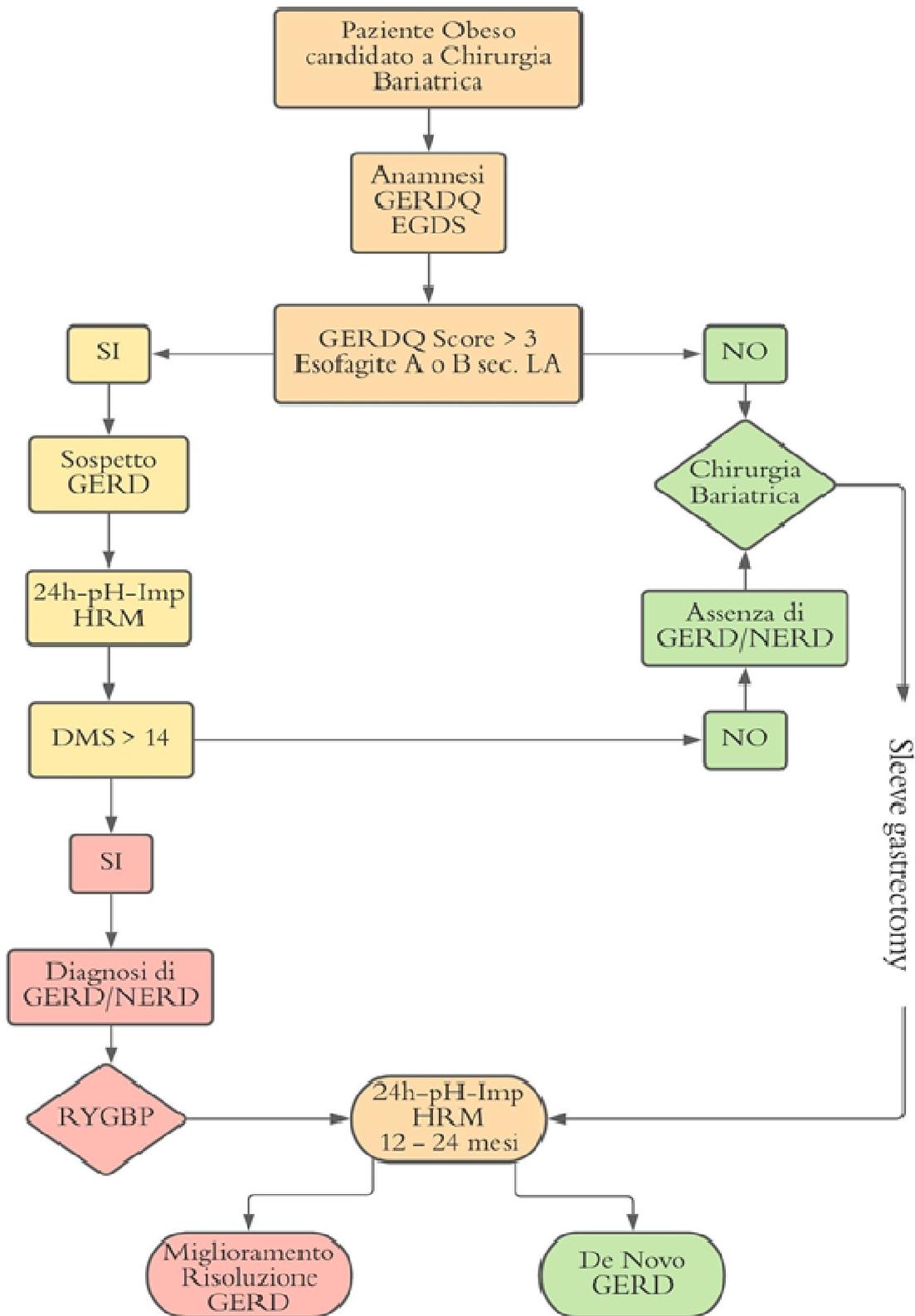
## Costo del Progetto.

Euro 60.000,00.

## Riferimenti Bibliografici.

1. De Luca M, Angrisani L, Himpens J, et al. Indications for surgery for obesity and weight-related diseases: position statements from the International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders (IFSO). *Obes Surg.* 2016;26:1659–1696.
2. Rebecchi F, Allaix ME, Patti MG, et al. Gastroesophageal reflux disease and morbid obesity: to sleeve or not to sleeve? *World J Gastroenterol.* 2017;23:2269–2275.
3. Gagner M, Hutchinson C, Rosenthal R. Fifth International Consensus Conference: current status of sleeve gastrectomy. *Surg Obes Relat Dis.* 2016;12:750–756.
4. Georgia D, Stamatina T, Maria N, et al. 24-h multichannel intraluminal impedance PH-metry 1 year after laparoscopic sleeve gastrectomy: an objective assessment of gastroesophageal reflux disease. *Obes Surg.* 2017;27:749–753.
5. Derek Yeung, Penney, Ashrafian, Darzi, Ashrafian. Does sleeve gastrectomy expose the distal esophagus to severe reflux? A systematic review and meta-analysis. *Ann Surg* 2020;271:257–265.
6. Peterli R, Wo lnerhanssen BK, Peters T, et al. Effect of laparoscopic sleeve gastrectomy vs laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass on weight loss in patients with morbid obesity: the SM-BOSS randomized clinical trial. *JAMA.* 2018;319:255–265.
7. Zhao H, Jiao L. Comparative analysis for the effect of Roux-en-Y gastric bypass vs sleeve gastrectomy in patients with morbid obesity: Evidence from 11 randomized clinical trials (meta- analysis). *Int J Surg.* 2019;72:216-223. doi:10.1016/j.ijso.2019.11.013
8. Gyawali CP, Kahrilas PJ, Savarino E, et al. Modern diagnosis of GERD: the Lyon consensus. *Gut* 2018; 67(7):1351–1362.
9. Menzo EL, Hinojosa M, Carbonell A, Krpata D, Carter J, Rogers AM. American Society for Metabolic and Bariatric Surgery and American Hernia Society consensus guideline on bariatric surgery and hernia surgery. *Surg Obes Relat Dis.* 2018;14(9):1221-1232. doi:10.1016/j.soard.2018.07.005.
10. Praveen Raj P, Bhattacharya S, Saravana Kumar S, Parthasarathi R, Cumar B, Palanivelu C. Morbid obesity with ventral hernia: is concomitant bariatric surgery with laparoscopic ventral hernia mesh repair the best approach? An experience of over 150 cases. *Surg Obes Relat Dis.* 2019 Jul;15(7):1098-1103. doi: 10.1016/j.soard.2019.04.027. Epub 2019 May 2. PMID: 31201111.
11. Lazzati A, Nassif GB, Paolino L. Concomitant Ventral Hernia Repair and Bariatric Surgery: a Systematic Review. *Obes Surg.* 2018 Sep;28(9):2949-2955. doi: 10.1007/s11695-018-3366-x. PMID: 29951782.

Algoritmo Decisionale 1: Obesità e GERD.



Algoritmo Decisionale 2: Obesità e Parete.

