

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI NAPOLI FEDERICO II



DOTTORATO DI RICERCA IN
SCIENZE BIOMORFOLOGICHE E CHIRURGICHE

XXXI CICLO

TESI DI DOTTORATO

**IL RUOLO DELL'IMAGING DOPO CHIRURGIA BARIATRICA:
METANALISI SU 7516 PAZIENTI.**

Relatore

Chiar.mo Prof. Mario Musella

Candidato

Dr.ssa Paola Maietta

INDICE

<u>INTRODUZIONE</u>	<u>3</u>
<u>MATERIALI E METODI</u>	<u>7</u>
<i>RICERCA DATI E SELEZIONE DEGLI ARTICOLI</i>	7
<i>RECUPERO DEI DATI E ELEGGIBILITÀ</i>	8
<i>QUALITY ASSESSMENT</i>	8
<i>ANALISI STATISTICA</i>	9
<u>RISULTATI</u>	<u>10</u>
<i>RISULTATI DELLA RICERCA</i>	10
<i>CARATTERISTICHE DELLO STUDIO</i>	10
<i>EFFICACIA DIAGNOSTICA DELLA RADIOLOGIA DEL TRATTO GASTROINTESTINALE SUPERIORE E DELLA TAC</i>	11
<u>DISCUSSIONE</u>	<u>13</u>
<u>TABELLE E FIGURE</u>	<u>21</u>
<u>BIBLIOGRAFIA</u>	<u>33</u>

INTRODUZIONE

L'obesità patologica costituisce uno dei maggiori problemi di salute dei paesi occidentali, è associata a numerose comorbidità ed è una condizione di difficile gestione [1-4]

Il supporto dietetico e le modificazioni comportamentali sono spesso inadeguate a garantire un buon risultato nel trattamento dell'obesità patologica, lasciando la chirurgia bariatrica come unica opzione terapeutica efficace in questi pazienti. E' noto infatti, come seguendo l'approccio chirurgico sia possibile ottenere una perdita di peso durevole, un miglioramento del profilo cardiovascolare, un aumento della fertilità femminile [5] e la remissione del diabete di tipo II (T2DM), determinando, quindi, un miglioramento sostanziale della qualità di vita [1]. Tra le procedure di chirurgia bariatrica attualmente praticate, alcune coinvolgono l'uso delle suturatrici meccaniche. Questi dispositivi, ampiamente utilizzati in chirurgia, sono utili per generare una sutura lineare o per creare un'anastomosi [6]. La Sleeve Gastrectomy (LSG), il bypass gastrico Roux-en-Y (RYGBP), la diversione biliopancreatica con duodenal switch (BPD-DS), il mini bypass gastrico/ bypass a singola anastomosi (MGB-OAGB) e il bypass duodeno-ileale a singola anastomosi (SADI-S) sono tutte procedure in cui le suturatrici lineari sono abitualmente utilizzate [7].

Nonostante le caratteristiche ed i risultati incoraggianti degli interventi bariatrici, le complicanze postoperatorie dovute all'uso delle suturatrici meccaniche, in particolare lo sviluppo di fistole gastriche, rimangono un problema importante da risolvere.

Secondo lo United Kingdom Surgical Infection Study Group, la fistola gastrica è definita come “la fuoriuscita di contenuto endoluminale in un compartimento extraluminale secondaria ad un intervento chirurgico”. Può anche essere definita come una fuoriuscita del contenuto gastrointestinale attraverso una linea di sutura, che può accumularsi attorno all’anastomosi, o uscire attraverso la parete o un drenaggio.

Le fistole possono essere classificate in base a vari parametri, come il tempo d’insorgenza, la presentazione clinica, il sito anatomico, le caratteristiche radiologiche. In base alla presentazione clinica e radiologica, le fistole si distinguono in:

- Tipo A: microperforazioni in assenza di evidenza clinica o radiologica della presenza della fistola
- Tipo B: evidenza radiologica della fistola in assenza di manifestazione clinica della stessa
- Tipo C: evidenza sia clinica che radiologica della presenza della fistola [8]

In base al tempo d’insorgenza possiamo distinguere le fistole in:

- Precoci: dalla prima alla quarta giornata post-operatoria
- Intermedie: dalla quinta alla nona giornata post-operatoria
- Tardive: dalla decima giornata post-operatoria a seguire

Le fistole possono essere asintomatiche ma, nella maggior parte dei casi, sono caratterizzate dalla seguente sintomatologia:

- Tachicardia (> 100 bpm)

- Febbre (> 38,5°C)
- Dolore addominale (VAS score >5) [9]

Sono state suggerite diverse procedure per prevenire la formazione delle fistole e, anche se una meta-analisi svolta da Gagner [10] su 8920 pazienti sottoposti a LSG ha mostrato un'efficacia significativa dei sistemi di rinforzo della linea di sutura gastrica, la problematica rimane controversa, non solo per questo tipo d'intervento ma anche per le altre procedure bariatriche. A favore dell'utilizzo dei sistemi di rinforzo nella prevenzione delle fistole vi sono, infatti, anche altri lavori, quali la metanalisi condotta da Shikora [11] su 56309 pazienti e la review pubblicata da Glaysher [12]. Al contrario, tuttavia, diversi studi confermano l'importanza dei sistemi di rinforzo nel ridurre il sanguinamento della trancia gastrica durante la LSG ma non la percentuale di sviluppo delle fistole [13 – 18]. Inoltre in uno studio controllato randomizzato Musella et al. [19] hanno sottolineato l'importanza dell'utilizzo della colla di fibrina nel ridurre la percentuale di sanguinamento dopo LSG ma tale strumento non risulta essere in grado di ridurre l'incidenza di altre complicanze quali lo sviluppo della fistola gastrica.

La maggior parte dei chirurghi concorda sul fatto che l'identificazione precoce di una fistola è associato a risultati migliori [20]; quindi, alcuni di loro raccomandano l'esecuzione postoperatoria precoce di una serie di radiografie del tratto gastroenterico superiore (UGI) con mezzo di contrasto idrosolubile per consentire il rilevamento della lesione, indipendentemente dalla presentazione clinica del paziente [21, 22].

Un sondaggio pubblicato di recente circa gli interventi chirurgici primari maggiormente eseguiti in tutto il mondo ha dimostrato che LSG e RYGBP costituiscono più dell'85% di tutte le procedure bariatriche [23], seguite dal bendaggio gastrico regolabile (LAGB) con un altro 7.4%.

Poiché il dibattito su quale sia la modalità diagnostica più sensibile e specifica per rilevare la presenza di una fistola è tuttora aperto, abbiamo eseguito una revisione sistematica delle pubblicazioni scientifiche inerenti tale argomento. Lo scopo di questa meta-analisi è dimostrare la mancanza di utilità ed efficacia nel praticare radiografie dell'UGI postoperatorie di routine nei pazienti obesi sottoposti a chirurgia bariatrica soprattutto quando eseguite entro le prime 48 ore dall'intervento chirurgico, e per mostrare se, in caso di sospetto clinico della presenza di una fistola, l'esecuzione di una TAC consenta una diagnosi più conclusiva.

MATERIALI E METODI

La presente meta-analisi ha seguito la Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA) statement [24].

RICERCA DATI E SELEZIONE DEGLI ARTICOLI

E' stata eseguita una ricerca della letteratura scientifica inglese utilizzando i data base PubMed, Cochrane e Web of Science per identificare gli articoli pubblicati tra gennaio 2000 e giugno 2017. La ricerca di tali articoli era limitata agli studi contenenti dati ottenuti sugli esseri umani adulti ed è stata condotta usando le seguenti parole chiave: bariatric surgery, leak, radiology, and Gastrografin® (MeSH terms).

Due revisori (MM e PM) hanno esaminato e selezionato i vari studi in base all'appropriatezza del titolo e poi del testo dell'abstract potenzialmente rilevante.

Successivamente sono state recuperate le pubblicazioni complete a partire dagli abstract selezionati dai revisori, i quali hanno eseguito in maniera indipendente un'ulteriore selezione basata sui criteri di inclusione.

Inoltre, sono state esaminate le bibliografie degli articoli recuperati al fine di ottenere ulteriori citazioni.

RECUPERO DEI DATI E ELEGGIBILITÀ

Ogni studio è stato inizialmente identificato considerando l'autore, la rivista, e l'anno di pubblicazione. L'estrazione dei dati includeva informazioni demografiche e cliniche delle popolazioni in studio (età, sesso, BMI, procedura chirurgica, tempistica e tipologia di imaging e, quando disponibili, complicanze postoperatorie).

Lo studio veniva incluso se comprendeva tutti i seguenti criteri: (1) studi che contenevano più di 50 pazienti; (2) studi riguardanti la Sleeve Gastrectomy laparoscopica (LSG) o Bypass gastrico Roux-en-Y (RYGBP) eseguiti come intervento primario (re interventi esclusi); e (3) studi condotti su pazienti di età compresa tra i 18 ed i 65 anni. Successivamente sono stati eliminati gli studi in duplice.

QUALITY ASSESSMENT

La valutazione della qualità è stata effettuata sulla base dei seguenti parametri: (1) classificazione delle riviste [25] \geq Q2; (2) Radiografie con Gastrografin e/o TAC eseguite entro i primi 7 giorni postoperatori; (3) Radiografie con Gastrografin e/o TAC eseguite nella popolazione generale; e (4) disponibilità di dati su pazienti sintomatici.

Gli studi sono stati definiti di buona qualità se hanno soddisfatto tutti i criteri, come qualità giusta se soddisfano tre criteri, come qualità adeguata se soddisfano due criteri e di qualità scadente negli altri casi. La qualità complessiva dello studio non è stata utilizzata come criterio di inclusione pre-specificato.

ANALISI STATISTICA

Le variabili continue sono state espresse come media \pm deviazione standard e i dati categorici come percentuali. Sensibilità, specificità, valore predittivo positivo (PPV) e valore predittivo negativo (NPV) con i loro intervalli di confidenza al 95% sono stati calcolati utilizzando un metodo esatto per le proporzioni binomiali tramite il metodo di distribuzione F.

Una prima analisi è stata eseguita considerando i pazienti complessivi e una seconda analisi è stata eseguita considerando solo i pazienti sintomatici.

Le stime per entrambe le tecniche sono state calcolate usando il modello a effetti random di DerSimonian e Laird [26]. Il peso di ogni studio è stato calcolato con il metodo della varianza inversa. L'eterogeneità statistica tra gli studi è stata valutata utilizzando le statistiche Q e I² di Cochran [27, 28].

Il confronto tra le radiografie con Gastrografin e le stime TAC è stato eseguito utilizzando il metafor R package. Il Bias di pubblicazione è stato valutato utilizzando il metodo di Egger [29]. Per le analisi statistiche abbiamo adottato il metodo Stata

14.1

RISULTATI

RISULTATI DELLA RICERCA

La ricerca completa della letteratura è rappresentata in Fig. 1. Inizialmente sono stati identificati 1233 citazioni potenzialmente ammissibili. Dopo l'eliminazione di 11 articoli in doppione, i restanti 1222 sono stati selezionati dai ricercatori. Dopo la valutazione dei titoli e degli abstract, sono state eliminate 926 citazioni perché giudicate non rilevanti o non pertinenti. Così, 296 articoli per estenso sono stati valutati per l'ammissibilità da ciascun ricercatore separatamente. Dopo revisione, 278 articoli sono stati esclusi, lasciando in studio 18 articoli che includevano in totale 7516 pazienti [20, 30-46]. Tra questi, dati clinici utili erano presenti solo in 13 articoli per un totale di 5669 pazienti [20, 32-34, 37-41, 43-46].

CARATTERISTICHE DELLO STUDIO

Le caratteristiche dei 18 studi inclusi nell'analisi, insieme con le caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti, sono dettagliate nella Tabella 1a e b.

In dodici studi l'intervento chirurgico eseguito è la sleeve gastrectomy laparoscopica (LSG), mentre negli altri sei viene eseguito il bypass gastrico Roux-en-Y laparoscopico (RYGBP). La numerosità campionaria degli studi varia da 101 a 804 soggetti. L'età media è compresa tra i 35 e i 45 anni, e la percentuale di soggetti di sesso femminile varia dal 66% al 90%. Nel complesso della popolazione presa in

esame, il BMI medio è di 46 kg/m². Abbiamo evidenziato che in media le fistole insorgevano più frequentemente durante la terza giornata post-operatoria (POD) (Fig. 2) con un tasso totale di fistola di 196/7516 pazienti (2.6%). In quei studi in cui erano presenti i dati riguardanti la clinica, i pazienti che mostravano la presenza di una fistola erano 101/123 (82.1%), presentando almeno uno tra febbre, dolore, tachicardia, o leucocitosi.

La qualità degli articoli è stata classificata come buono in 7 studi, giusta di 8 studi, e adeguata in 3 studi.

EFFICACIA DIAGNOSTICA DELLA RADIOGRAFIA DEL TRATTO GASTROINTESTINALE SUPERIORE E DELLA TAC

La figura 3 mostra un forest plot della sensibilità dello studio radiografico dell'UGI. Il pool di sensibilità è stata del 54% (CI 95% 34 - 74), con un alto grado di eterogeneità ($I^2 = 99.8\%$, $p < 0.001$), mentre il forest plot della TC (Fig. 4) ha mostrato un pool di sensibilità del 91% (95% CI 89 - 93) significativamente superiore alla sensibilità dello studio radiografico dell'UGI ($p < 0,01$), con un'elevata eterogeneità ($I^2 = 98.9\%$, $p < 0.001$).

Quando l'analisi si è concentrata su quegli studi che evidenziavano lo stato clinico dei pazienti, il pool di sensibilità della radiografia dell'UGI è stata significativamente inferiore alla sensibilità della TC [49% (CI 95% 31 - 68) vs 94% (CI 95% 92 - 96), $p < 0.01$, rispettivamente] come riportato in fig. 5 e 6. Il test di Egger non ha mostrato un significativo bias di pubblicazione per entrambe le tecniche.

Inoltre, la media VPP ha mostrato una differenza significativa tra lo studio radiografico dell'UGI e la TAC (54 vs 100%, $p < 0.01$, rispettivamente). La specificità media per le radiografie dell'UGI è stata del 98.6%, mentre la specificità media per la TAC è stata del 99.7%; Il VPN medio è stato del 96% e del 98% per le radiografie e la TAC, rispettivamente. Inoltre, non è stata rilevata una differenza tra le due tecniche diagnostiche quando sono stati calcolati la specificità media e il valore predittivo negativo VPN ($p = 0.1$ e $p = 0.5$, rispettivamente). La tabella 2 riassume la sensibilità, la specificità, PPV, e NPV delle due tecniche di imaging.

DISCUSSIONE

Negli ultimi venti anni, due grandi movimenti sono emersi in medicina, destinati a migliorare la cura e la gestione del paziente [47]. Il primo è il movimento medico dell'umanesimo che si concentra sul paziente inteso come persona, evidenziando i singoli valori, gli obiettivi e le preferenze dello stesso rispetto alle decisioni cliniche. Il secondo movimento è la medicina basata sulla pratica, che mira a mettere in evidenza i dati scientifici; in questo caso un gruppo di esperti ha il compito di valutare i migliori dati disponibili sulla patologia in questione e di sviluppare linee guida utili a standardizzare procedure e terapie.

Mentre la medicina basata sull'evidenza (EBM), includendo studi randomizzati, revisioni sistematiche, meta-analisi e linee guida cliniche, costituisce un segno di progresso nel tentativo di stare al passo con le continue innovazioni riguardanti la salute, la professione medica resta ancora legata alla lotta continua tra i principi dell'umanesimo e quelli della medicina basata su dati certi e quindi sulla pratica. Le revisioni sistematiche e le meta-analisi sono considerate importanti strumenti della evidence-based medicine per la valutazione dell'accuratezza clinico-diagnostica di studi randomizzati ed osservazionali, e sono spesso utilizzate per rispondere alle complesse domande che tutt'oggi ci poniamo in diversi ambiti di ricerca [48, 49]. Con la nostra metanalisi ci poniamo, quindi, l'obiettivo di semplificare il decision making riguardo la gestione delle fistole gastriche e/o anastomotiche dopo chirurgia bariatrica.

Lo sviluppo di una fistola dopo la chirurgia bariatrica rimane un evento preoccupante, difficile da gestire, con diverse opzioni di trattamento sperimentate nel corso degli anni. Il tasso di fistola post-operatorio in caso di LSG varia da 0.5 a 7% [50] anche se negli anni si è registrata una diminuzione di incidenza [51], mentre il tasso di fistola dopo RYGBP è stato valutato tra 0.1 e l' 8.3% [52]. Per escludere la presenza di una fistola, la maggior parte dei chirurghi è solita praticare precocemente una serie di radiografie dell'UGI con mezzo di contrasto idrosolubile tipo Gastrografin (Fig.7), tra la prima e la seconda giornata post operatoria, indipendentemente dalle condizioni cliniche dei pazienti [53, 54]. Questo di solito accade quando i chirurghi optano per una dimissione precoce dei pazienti, come riportato in alcuni protocolli di studio, in casi selezionati [55, 56]. In questa senso, le indicazioni circa l'esecuzione di una serie di radiografie con Gastrografin nell'immediato post-operatorio sono molto varie [52]. Nel centro di eccellenza per la chirurgia bariatrica dell'American College of Surgeons, Fridman eseguiva di routine una serie di radiografie con Gastrografin® del tratto gastrointestinale superiore in tutti gli interventi (1946 tra RYGBP e LSG) in POD 1 [57], mentre Gagner, nel suo studio sulla sleeve gastrectomy laparoscopica segnala che su un totale di 130 chirurghi partecipanti, il 45% prescrivono tale esame diagnostico il primo giorno post-operatorio [22].

In particolare, per la LSG, l'atteggiamento di chirurghi nel corso del tempo si è modificato passando dall'uso routinario dello studio radiografico dell'UGI post-operatorio precoce, all'utilizzo della TAC quale studio più selettivo in caso di clinica sospetta per formazione della fistola, come riportato da Mizrahi su 722 pazienti [37].

La ragione di questo cambio di rotta è da ricercarsi nella scarsa sensibilità dello studio radiografico dell'UGI nel rilevare la presenza di una fistola, come riportato negli ultimi anni da diversi studi [58, 59]. La stessa perdita di fiducia verso l'efficacia di tale esame si è diffusa anche tra i chirurghi che solitamente praticavano il RYGBP. Doraiswamy ha descritto una sensibilità post-operatoria dello studio radiografico dell'UGI con Gastrografin del 33% [32], mentre Schiesser ha riportato una sensibilità del 50% con la stessa metodica nella rilevazione della fistola su 804 pazienti sottoposti a RYGBP [34]. Questo ha portato Quartararo, in una recente revisione sistematica, a suggerire l'uso selettivo di tale indagine diagnostica in presenza di sospetto clinico della presenza di una fistola a seguito all'intervento di RYGBP [21].

In un gran numero di esperienze passate, la TAC (Fig.8) del tratto gastroenterico superiore con mezzo di contrasto per os è stata comunque considerata uno strumento diagnostico di secondo livello utile per confermare il verificarsi di una fistola in presenza di sintomi clinici associati ad immagini radiografiche non dirimenti [18, 20, 21, 42, 60]. Questo è stato poi confermato da Bingham in un interessante studio retrospettivo in cui venivano confrontate le due tecniche [43].

Nonostante il fatto che la nostra analisi non abbia dimostrato una differenza significativa nell'espressione dei veri negativi tra l'utilizzo della TAC e quello delle radiografie dell'UGI (Tabella 2), i nostri risultati mostrano chiaramente una sensibilità del 54% per le radiografie dell'UGI e del 91% per la TAC, rispettivamente. Questo dato è anche più evidente quando viene analizzato il sottogruppo dei pazienti sintomatici. In questo caso, infatti, mentre la sensibilità della

TAC aumenta al 94%, la sensibilità delle radiografie diminuisce al 49%, determinando differenze significative in entrambi i gruppi. Inoltre, l'uso routinario dello studio radiografico dell'UGI entro le prime 48 h dall'intervento appare piuttosto inutile. A conferma di ciò, nella nostra analisi abbiamo evidenziato che lo sviluppo delle fistole si è verificato medialmente dopo i primi 3 giorni postoperatori (Fig. 2); quindi, una valutazione radiografica dell'UGI prima di quel momento, come suggerito da alcuni autori [22, 52-54, 57], lascerebbe misconosciute un gran numero di lesioni. Questo dato è stato confermato da Aurora [18], e successivamente da Sakran [60], in particolare per i pazienti sottoposti a LSG, segnalando il manifestarsi delle fistole in seguito alla seconda giornata post operatoria nell' 80% dei casi.

In considerazione di ciò, sembrerebbe corretto l'uso selettivo degli strumenti di imaging solo in caso di sospetto clinico della presenza di una fistola.

Se valutiamo solo il sottogruppo dei pazienti sintomatici, il nostro studio ha identificato 101 pazienti con fistola su 123 (82.1%), presentando almeno un sintomo/segno tra febbre, dolore, tachicardia, o leucocitosi. Questo dato è confermato anche in altri studi. Csendes [9] nel suo studio riporta la presenza di febbre $> 37.5^{\circ}\text{C}$ in più dell'80% dei casi, e l'aumento della proteina C reattiva (CRP) nel 100% dei casi, rispettivamente, mentre Arteaga [42] riporta la presenza di tachicardia oltre 100 bpm, di pressione arteriosa sistolica inferiore ai 100 mmHg, e leucocitosi $>$ di $15.000/\text{mm}^3$. Tali sintomi e segni vengono indicati come variabili indipendenti relative alla presenza di una fistola all'analisi univariata e multivariata.

Avendo come presupposto che un'immediata identificazione della fistola, a prescindere dalla posizione anatomica e dalle manifestazioni cliniche, è associata con un risultato migliore in termini di risoluzione della patologia [20, 60], i nostri dati supportano fortemente un uso immediato della TAC in caso di sospetto per uno svariato numero di ragioni.

Lo studio TAC, infatti, può rilevare un eventuale coinvolgimento addominale che potrebbe essere misconosciuto allo studio radiografico dell'UGI come la presenza di un ascesso intra-addominale, di un'ostruzione post-operatoria, o di un'interruzione lungo la linea di sutura o lungo l'anastomosi digiuno-digiunale nei pazienti sottoposti a RYGBP [61]. Inoltre, per una corretta interpretazione delle radiografie dell'UGI con Gastrografin è necessaria grande esperienza. Durante lo svolgimento di questo esame diagnostico, ai pazienti viene regolarmente chiesto di cambiare posizione, il che può essere fastidioso, soprattutto per i pazienti sintomatici che presentano, quindi, febbre, tachicardia e/o dolore addominale, mentre lo studio TAC è sicuramente meno operatore dipendente e viene eseguito con i pazienti posti soltanto in posizione supina [62].

Un altro aspetto che deve essere attentamente valutato riguarda i costi, soprattutto se si considera il crescente numero di pazienti sottoposti a chirurgia bariatrica in tutto il mondo. In Italia, una TAC dell'addome superiore con mezzo di contrasto per via orale viene rimborsato dagli uffici regionali agli ospedali per circa 140 €, mentre il costo per sei radiografie standard del tratto gastroenterico superiore con mezzo di contrasto per via orale è di circa 50 € [63]. Nonostante i costi maggiori della TAC, è

opportuno ricordare che l'attuale standard di solo sei radiodrammi per singolo studio dell'UGI a volte non è sufficiente ad assicurare l'identificazione di una fistola; inoltre, la TAC è spesso richiesta a seguito di uno studio radiografico non chiaro, rendendo così i costi totali molto simili, o addirittura superiori. In questo caso sarebbe, quindi, economicamente più vantaggioso effettuare la TAC dal primo momento.

Un'ultima osservazione riguarda il totale delle radiazioni a cui i pazienti sarebbero esposti. Se uno studio radiografico dell'UGI richiede una dose di circa 6 mSv, la TAC viene normalmente eseguita con circa 10 mSv. Ma anche in questo caso, dobbiamo considerare che spesso la TAC addominale è in ogni caso richiesta nei casi di sospetto di presenza di fistola, per confermare radiogrammi poco dirimenti o per valutare l'intero coinvolgimento addominale [43].

Nonostante tutti i dati mostrati, tuttavia, anche il nostro studio presenta delle importanti limitazioni. La prima è rappresentata dal fatto che un campione di 7516 pazienti derivanti da 18 studi può essere considerato un numero relativamente piccolo per una meta-analisi; tuttavia, tutti gli studi in cui era stato fatto un confronto tra studio radiografico dell'UGI e TAC per sospetto di una fistola nei pazienti obesi sottoposti a chirurgia bariatrica primaria sono stati inclusi nel presente lavoro. Secondariamente, si deve notare che le caratteristiche cliniche dei pazienti erano presenti solo in 13 studi su 18. Se consideriamo questi dati, la nostra analisi non è in grado di suggerire una corretta strategia d'imaging per quei pazienti, circa il 18%, che hanno sviluppato una fistola rimanendo però asintomatici. Un'altra limitazione riguarda il fatto che il nostro studio non copre il 100% di tutte le procedure di

chirurgia bariatrica, considerando che la LSG ed il RYGBP rappresentano circa 85.5% di tutti gli interventi [23]. L'altro 14.5% degli interventi, compreso il Bendaggio Gastrico Regolabile (LAGB), in cui precedenti studi hanno, tuttavia, fallito nel dimostrare una qualsiasi utilità dello studio radiografico post-operatorio precoce dell'UGI [64], non è stato valutato. Inoltre, gli interventi di chirurgia bariatrica revisionale non sono stati presi in considerazione nella presente meta-analisi.

Questo studio, è di fatto il primo ad avere messo a confronto lo studio radiografico dell'UGI e la TAC in termini di sensibilità, specificità, PPV e NPV nei pazienti sottoposti LSG o RYGBP come chirurgia primaria, ed i risultati che abbiamo ottenuto sulla bassa sensibilità delle radiografie praticate precocemente di routine in seguito ad un intervento chirurgico bariatrico confermano i dati delle precedenti revisioni sistematiche [65].

Anche se una recente position statement dall'ASMBS ha suggerito di lasciare a discrezione dei chirurghi la decisione se eseguire lo studio radiologico di routine o in maniera selettiva [52], i nostri risultati su 7516 pazienti suggeriscono che eseguire nell'immediato post operatorio uno studio radiografico dell'UGI di routine è spesso inutile, dimostrando invece che una TAC addome con mezzo di contrasto per via orale eseguita in maniera selettiva, è sicuramente la scelta più affidabile.

Tuttavia, non tutti i centri in cui viene eseguita la chirurgia bariatrica sono dotati di una strumentazione TAC idonea per i pazienti obesi, o anche super obesi, e questo

generalmente favorisce l'esecuzione di studio radiografico dell'UGI nel sospetto di una fistola. Bisogna comunque sottolineare che, quando disponibile, la TAC presenta chiari vantaggi riguardo lo studio del tratto gastroenterico superiore. Infatti, secondo i nostri risultati, l'esecuzione della TAC sulla base del sospetto clinico deve essere considerata la procedura di prima linea per rilevare una fistola postoperatoria nei pazienti sottoposti ad intervento primario di Sleeve Gastrectomy laparoscopica o RYGBP.



TABELLE E FIGURE



	Gentileschi	Gnecchi	Bingham	Blachar	Carter	Arteaga	Warschkow	Wahby
	<i>et al.</i>	<i>et al.</i>	<i>et al.</i>	<i>et al.</i>	<i>et al.</i>	<i>et al.</i>	<i>et al.</i>	<i>et al.</i>
Patients (n)	120	101	619	463	654	200	410	712
Age (y)	44,6 ± 9,2	50,7	-	45	44	42,8	44	35
Women (%)	85	66,3	-	82	85	72,5	76,8	78
BMI (Kg/m ²)	47,2 ± 6,6	46,26	-	-	50	45.9	46	48
Surgery	LSG	LSG	-	LRYGB	LRYGB	LRYGB/LSG	LRYGB	LSG
Leak (n)	2	2	20	27	8	19	17	10
POD	-	1-3	1-3	1	1	-	3-6	1-2
UGI series	2/2	1/2	17/17	19/22	3/7	12/19	8/14	0/10
CT scan	2/2	0/0	20/20	4/10	4/4	19/19	7/7	10/10
Routine/Selective	-	ROUTINE	-	ROUTINE	ROUTINE	ROUTINE	ROUTINE	ROUTINE
Site of leak	GASTRIC	GJ	-	GJ, REMNANT, BOWEL	GJ	GJ	GJ, REMNANT, GASTRIC POUCH	GJ
Fever (n)	-	2/2	20/20	-	-	-	-	10/10
Pain (n)	-	-	-	-	-	-	-	10/10
Tachycardia (n)	-	-	20/20	-	-	-	-	10/10
Leukocytosis (n)	-	2/2	20/20	-	-	-	-	10/10
Quality assessment	FAIR	FAIR	FAIR	FAIR	FAIR	ADEQUATE	ADEQUATE	GOOD

Table 1a Caratteristiche cliniche e demografiche dei pazienti inclusi nello studio

	<i>Schiesser et al.</i>	<i>Romain et al.</i>	<i>Doraiswamy et al.</i>	<i>Fuks et al.</i>	<i>Mittermair et al.</i>	<i>Moon et al.</i>	<i>Musella et al.</i>	<i>Burgos et al.</i>	<i>Mizrahi et al.</i>	<i>Delhom et al.</i>
Patients (n)	804	126	516	135	153	536	295	214	722	736
Age (y)	41	42 ± 10,8	42	40	43,5	39,5 ± 9,9	-	36,5	41	43
Women (%)	60,3	77,7	89,3	83,7	77,7	-	-	75,7	67,2	75
BMI (Kg/m ²)	45,9	45 ± 6,6	45	48,8	42,3	48,5 ± 10,5	-	37,8 ± 5	43	46,1
Surgery	LRYGB	LRYGB	LRYGB	LSG	LSG	LSG	LSG	LSG	LSG	LSG
Leak (n)	9	4	3	7	3	15	6	7	5	32
POD	3-5	5	2	1	1	-	-	3	1	2-4
UGI series	6/9	1/4	2/3	4/7	0/3	5/15	3/6	2/7	0/5	2/27
CT scan	1/1	3/3	1/1	5/5	3/3	7/15	4/6	5/5	5/5	29/29
Routine/Selective	ROUTINE/SELECTIVE	ROUTINE	ROUTINE	ROUTINE	ROUTINE	SELECTIVE	SELECTIVE	ROUTINE	ROUTINE	ROUTINE
Site of leak	GJ	GJ	GJ	GJ	GASTRIC	GASTRIC	GASTRIC	GASTRIC	GASTRIC	GASTRIC
Fever (n)	9/9	0/4	2/3	1/7	3/3	2/15	5/6	6/7	-	-
Pain (n)	9/9	4/4	2/3	-	3/3	4/15	3/6	7/7	5/5	-
Tachycardia (n)	9/9	0/4	-	-	3/3	-	5/6	4/7	4/5	-
Leukocytosis (n)	-	4/4	-	-	-	-	5/6	4/7	5/5	-
Quality assessment	GOOD	FAIR	GOOD	GOOD	FAIR	GOOD	ADEQUATE	GOOD	GOOD	FAIR

LSG, sleeve gastrectomy laparoscopica; *LRYGB*, bypass gastrico Roux en Y laparoscopico; *GJ*, anastomosi gastro-digiunale.

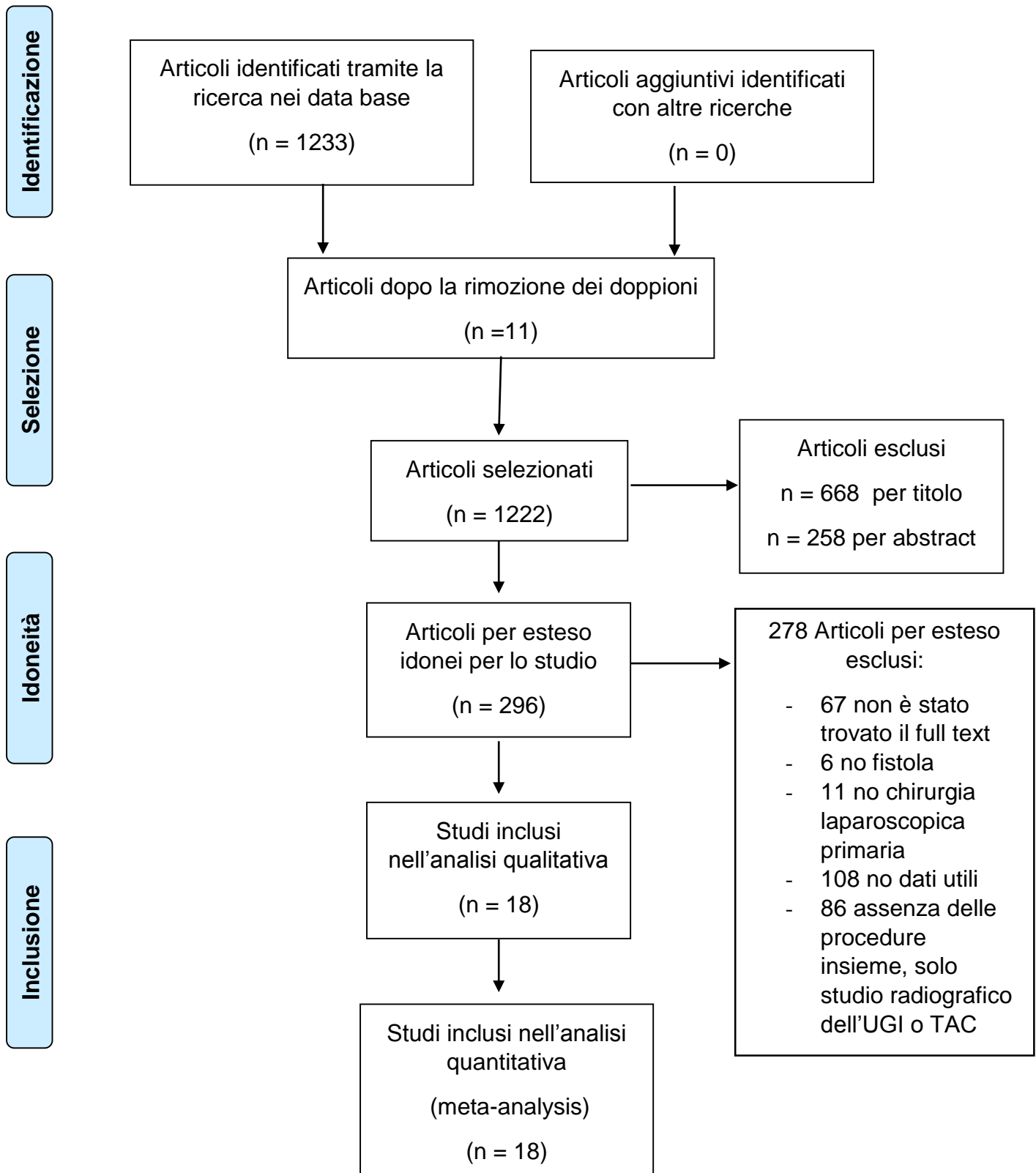
Table 1b Caratteristiche cliniche e demografiche dei pazienti inclusi nello studio

	<i>UGI series</i>	<i>CT scan</i>	<i>p value</i>
<i>Sensitivity, pooled</i>	54%	91%	< 0.001
<i>Specificity, mean</i>	98.6%	99.7%	n.s.
<i>PPV, mean</i>	54%	100%	< 0.001
<i>NPV, mean</i>	96%	98%	n.s.

PPV valore predittivo positivo, NPV valore predittivo negativo, n.s. non significativo

Table 2 Sensibilità, specificità, PPV, and NPV sia dello studio radiografico dell'UGI sia della TAC

Fig. 1 Flowchart della ricerca bibliografica.



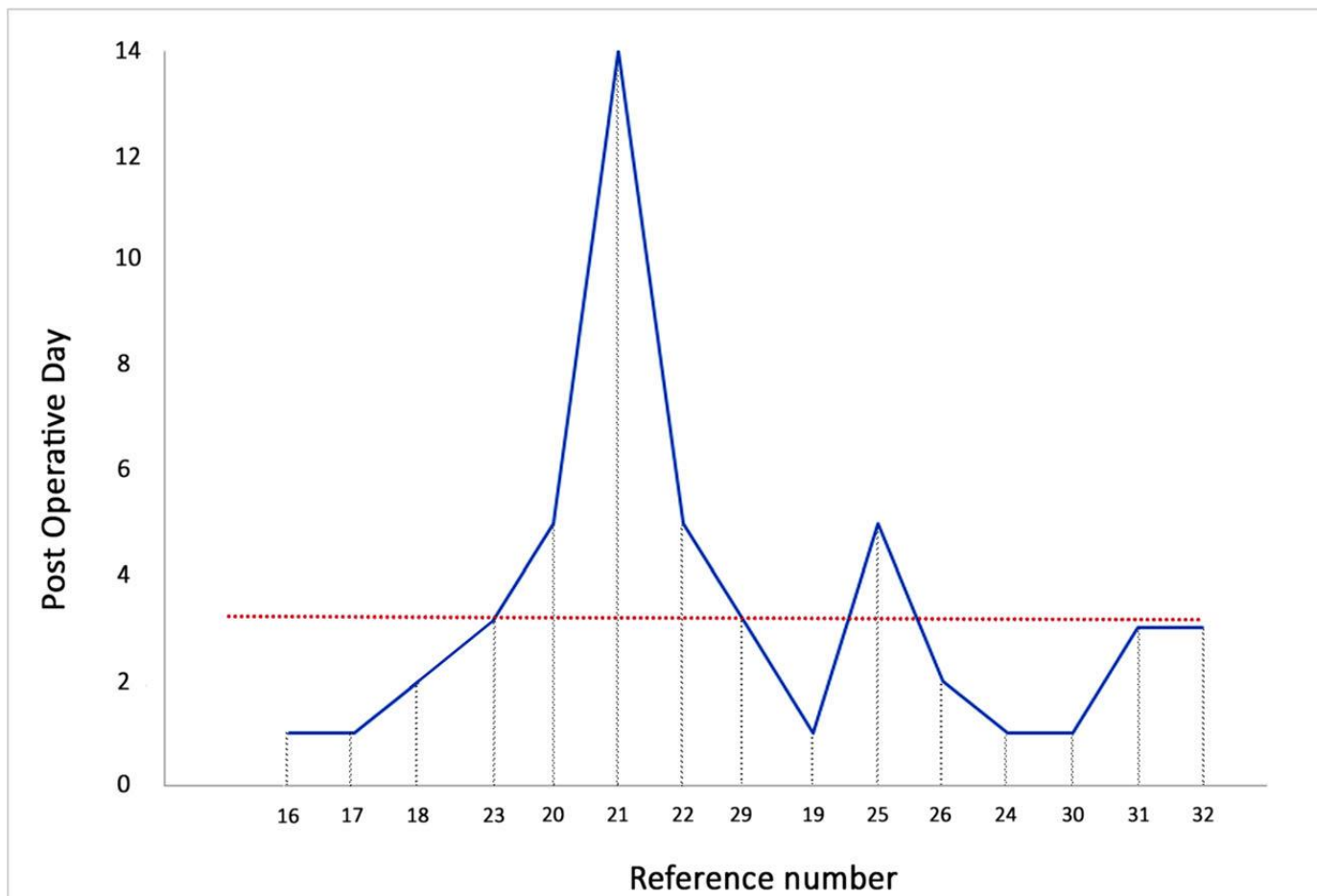


Fig. 2 Giornata post-operatoria media per la comparsa della fistola (linea rossa punteggiata) in rapporto a tutti gli studi presi in esame.

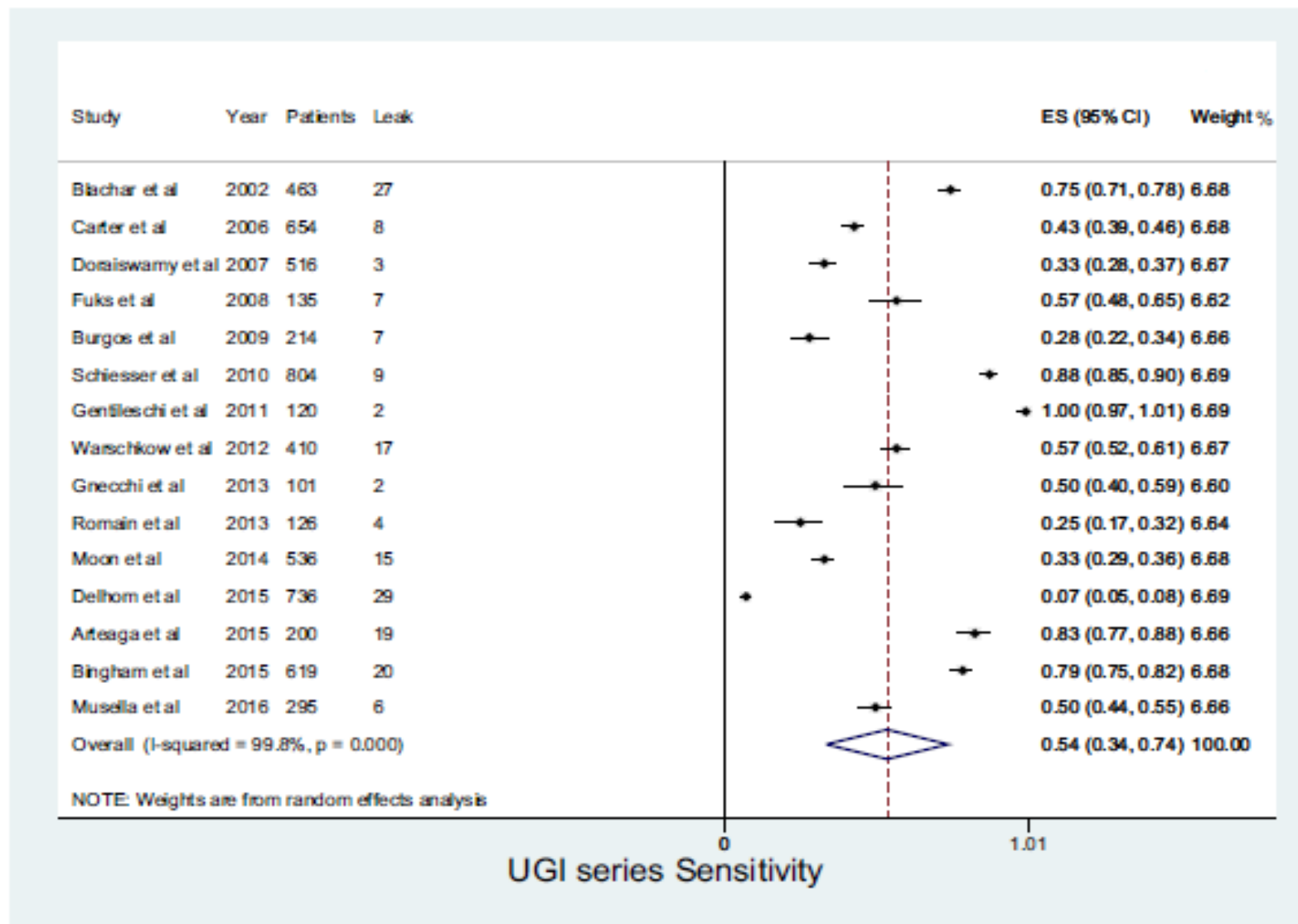


Fig. 3 Sensibilità totale dello studio radiografico dell'UGI negli studi analizzati.

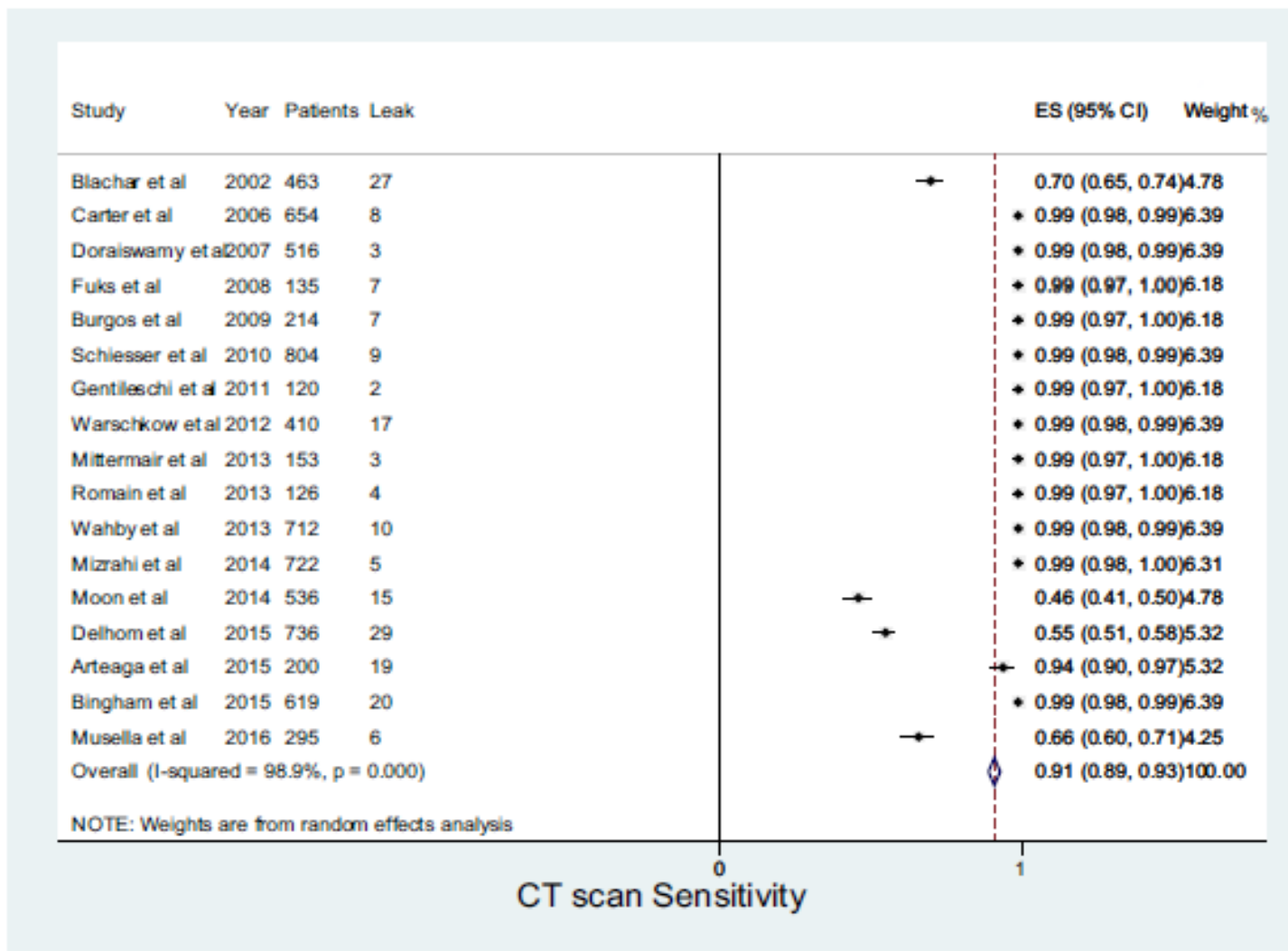


Fig. 4 Sensibilità totale della TAC negli studi analizzati

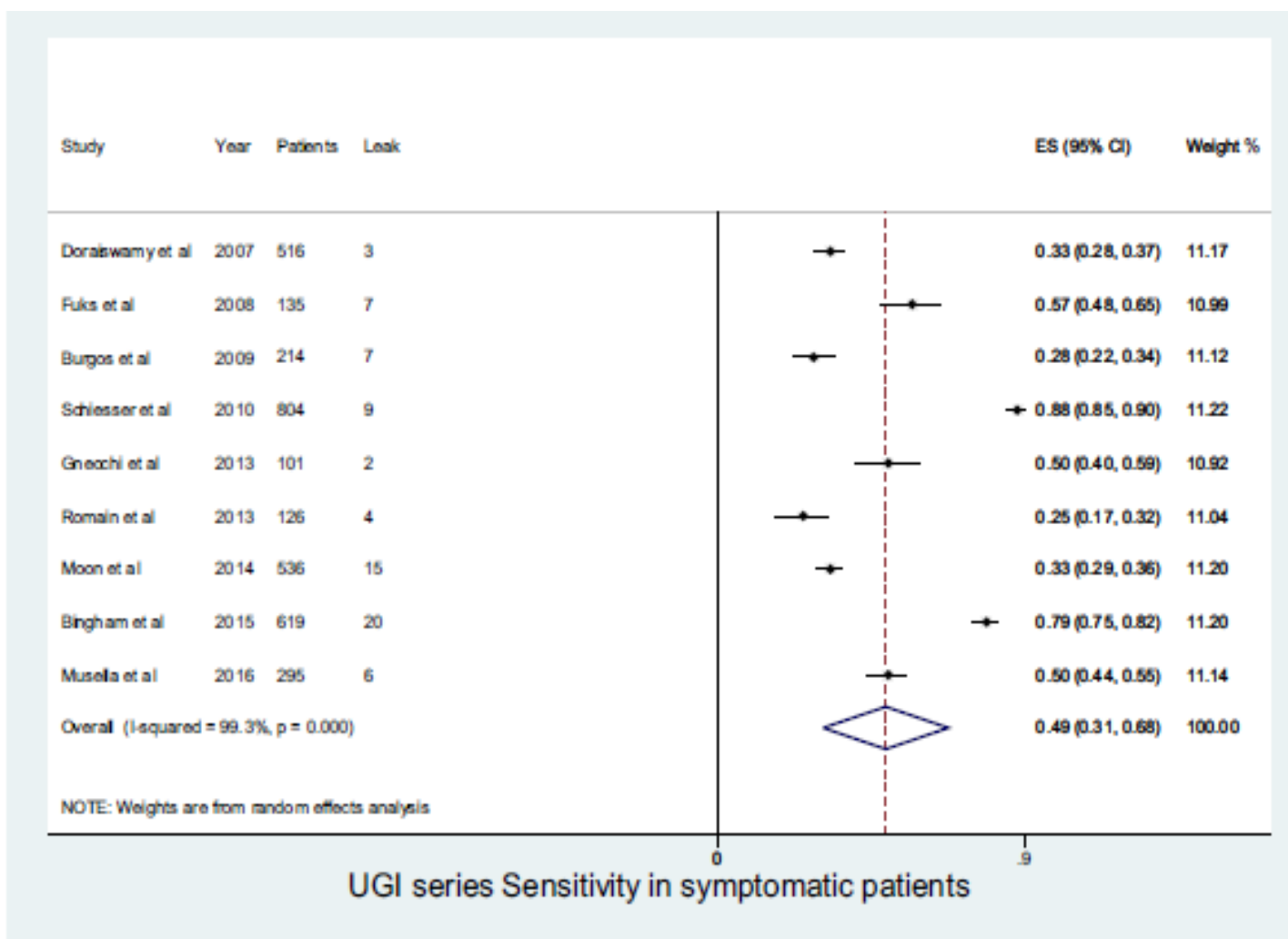


Fig. 5 Sensibilità dello studio radiografico dell'UGI limitata agli studi che riportano il numero di pazienti sintomatici.

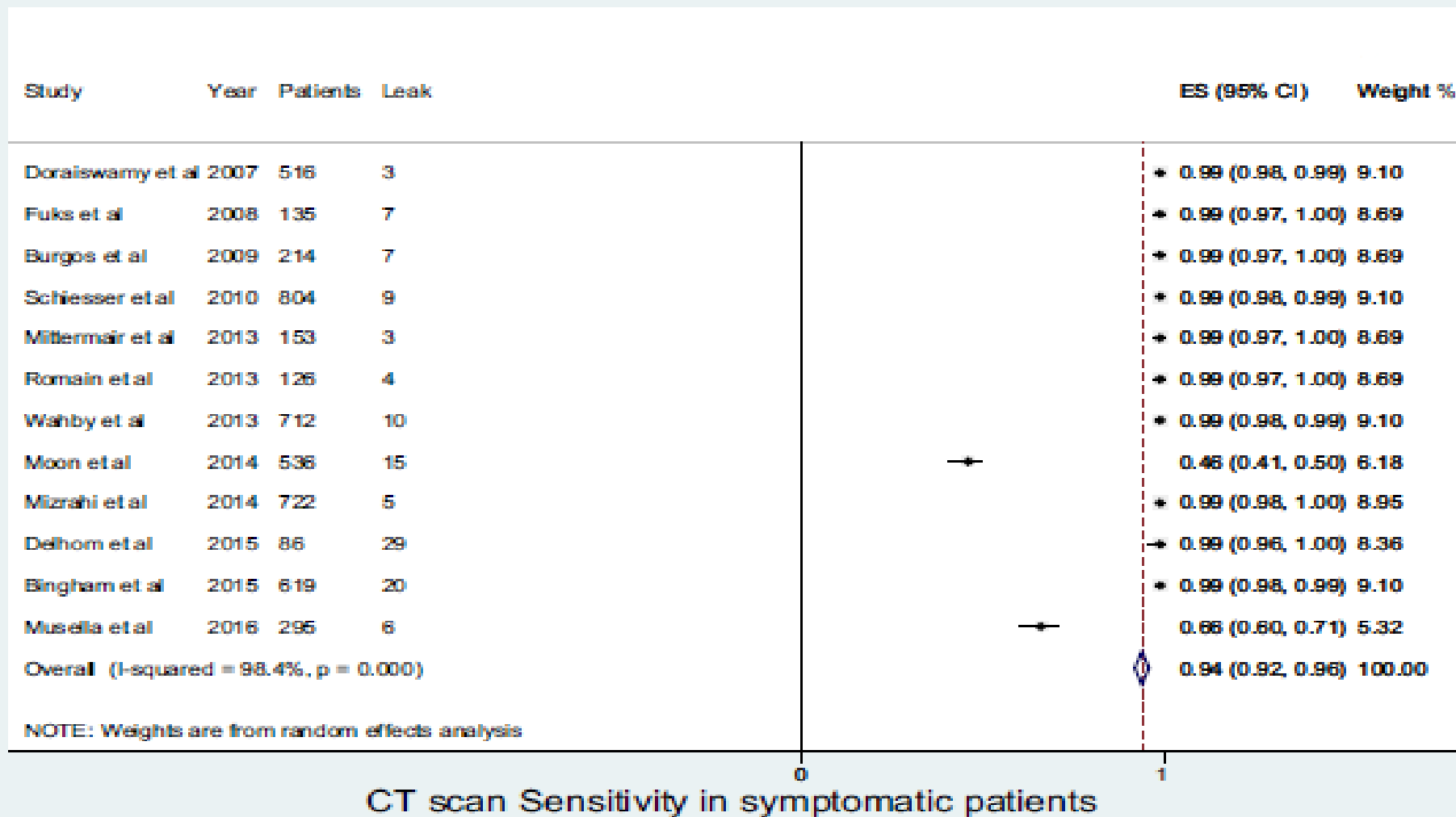


Fig. 6 Sensibilità della TAC limitata agli studi che riportano il numero di pazienti sintomatici.

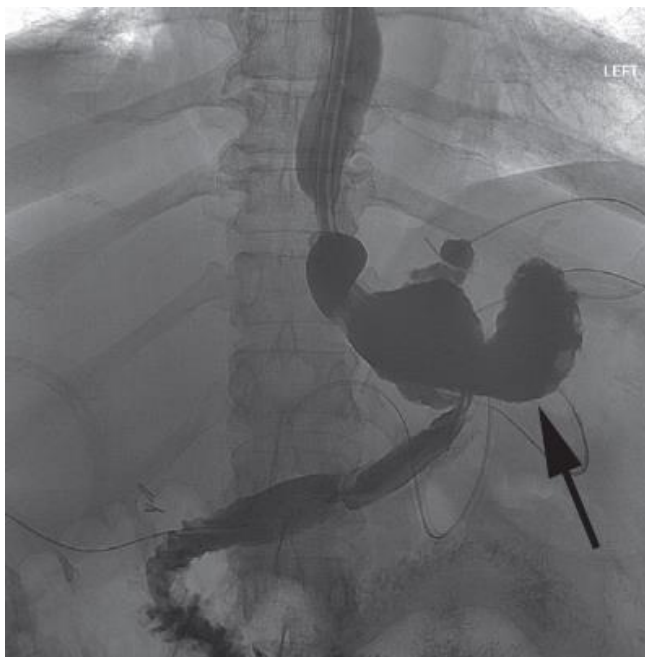


Fig. 7. Studio radiografico dell'UGI che mostra una fistola con fuoriuscita del mezzo di contrasto.

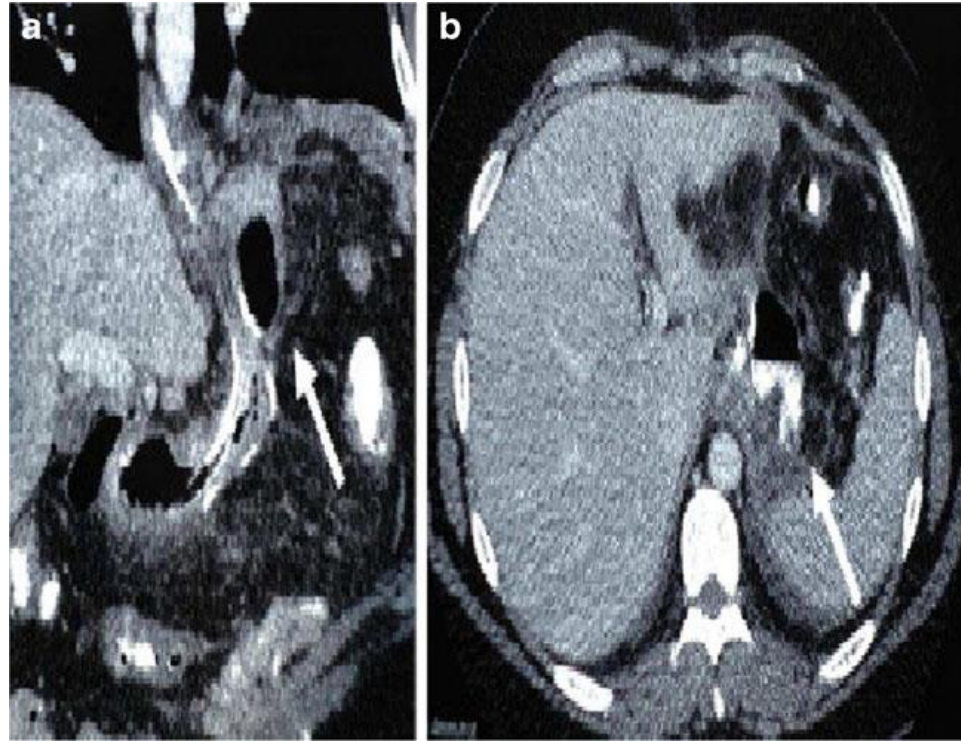


Fig. 8. TAC Addome che mostra una fistola con perdita di contrasto

BIBLIOGRAFIA

1. Bray GA, Frühbeck G, Ryan DH, Wilding JP. Management of obesity. *Lancet*. 2016;387(10031):1947–56.
2. Musella M, Milone M, Bellini M, Sosa Fernandez LM, Leongito M, Milone F. Effect of bariatric surgery on obesity-related infertility, *Surg. Obes. Relat. Dis.* 8 (4) (2012 July-Aug) 445-449.
3. Musella M, Milone M, Bellini M, Fernandez ME, Fernandez LM, Leongito M, Milone F. The potential role of intragastric balloon in the treatment of obese related infertility: personal experience, *Obes. Surg.* 21 (4) (2011 Apr) 426-430.
4. Despres JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature* 444 (7121) (2006 Dec 14) 881-887
5. Milone M, De Placido G, Musella M, Sosa Fernandez LM, Sosa Fernandez LV, Campana G, Di Minno MN, Milone F. Incidence of successful pregnancy after weight loss interventions in infertile women: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Obes Surg.* 2016;26:443–51.
6. Milone M, Elmore U, Di Salvo E, Del Rio P, Bucci L, Ferulano GP, Napolitano C, Angiolini MR, Bracale U, Clemente M, D'ambra M, Luglio G, Musella M, Pace U, Rosati R, Milone F. Intracorporeal versus extracorporeal anastomosis. Results from a multicentre comparative study on 512 right-sided colorectal cancers. *Surg Endosc.* 2015;29:2314–20.

7. <http://www.ifso.com> as accessed July 17, 2017
8. Rached AA, Basile M, El Masri H. Gastric leaks post-sleeve gastrectomy: Review of its prevention and management. *World J. Gastroenterol.* 20 (35) (2014 Oct 14) 13904-13910
9. Csendes A, Braghetto I, Leo'n P, Burgos AM. Management of leaks after laparoscopic sleeve gastrectomy in patients with obesity. *J Gastrointest Surg* 2010; 14:1343–8
10. Gagner M, Buchwald JN. Comparison of laparoscopic sleeve gastrectomy leak rates in four staple-line reinforcement options: a systematic review. *Surg Obes Relat Dis.* 2014;10:713–23.
11. Shikora SA, Mahoney CB. Clinical Benefit of Gastric Staple Line Reinforcement (SLR) in Gastrointestinal Surgery: a Meta-analysis. *Obes Surg.* 2015 Jul;25(7):1133-41. doi: 10.1007/s11695-015-1703-x.
12. Glaysher M, Khan OA, Mabvuure NT, Wan A, Reddy M, Vasilikostas G. Staple line reinforcement during laparoscopic sleeve gastrectomy: Does it affect clinical outcomes? *Int J Surg.* 2013;11(4):286-9. doi: 10.1016/j.ijsu.2013.02.015.
13. Choi YY, Bae J, Hur KY, Choi D, Kim YJ. Reinforcing the Staple Line During Laparoscopic Sleeve Gastrectomy: Does It Have Advantages? A Meta-analysis. *Obes. Surg.* (2012) 22:1206–1213 doi: 10.1007/s11695-012-0674-4
14. Parikh M, Issa R, McCrillis A, Saunders JK, Ude-Welcome A and Gagner M. Surgical Strategies That May Decrease Leak After Laparoscopic Sleeve Gastrectomy.

A Systematic Review and Meta-Analysis of 9991 Cases. *Ann Surg* 2013;257: 231–237

15. Wang Z, Xie H, Feng J, Dai X, Li Z, Lu Q. The efficacy of staple line reinforcement during laparoscopic sleeve gastrectomy: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Surg.* 2016 Jan; 25:145-52. doi: 10.1016/j.ijso.2015.12.007

16. Chen B, Kiriakopoulos A, Tsakayannis D, Wachtel MS, Linos D, Frezza EE. Reinforcement Does Not Necessarily Reduce the Rate of Staple Line Leaks After Sleeve Gastrectomy. A Review of the Literature and Clinical Experiences. *Obes. Surg.* (2009) 19:166–172 doi: 10.1007/s11695-008-9668-7

17. Knapps J, Ghanem M, Clements J, Merchant AM. A Systematic Review of Staple-Line Reinforcement in Laparoscopic Sleeve Gastrectomy. *JLS* (2013) 17:390–399

18. Aurora AL, Khaitan L, Saber AA. Sleeve gastrectomy and the risk of leak: a systematic analysis of 4,888 patients. *Surg Endosc.* 2012;26:1509–15.

19. Musella M, Milone M, Maietta P, Bianco P, Pisapia A, Gaudio D. A laparoscopic sleeve gastrectomy: efficacy of fibrin sealant in reducing postoperative bleeding. A randomized controlled trial. *Updates Surg* (2014) 66:197-201 doi: 10.1007/s13304-014-0257-0

20. Musella M, Milone M, Bianco P, Maietta P, Galloro G. Acute leaks following laparoscopic sleeve gastrectomy: early surgical repair according to a management algorithm. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2016;26:85–91.

21. Quartararo G, Facchiano E, Scaringi S, Liscia G, Lucchese M. Upper gastrointestinal series after Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity: effectiveness in leakage detection. A systematic review of the literature. *Obes Surg.* 2014;24:1096–101.
22. Gagner M, Deitel M, Erickson AL, Crosby RD. Survey on laparoscopic sleeve gastrectomy (LSG) at the fourth international consensus summit on sleeve gastrectomy. *Obes Surg.* 2013;23:2013–7.
23. Angrisani L, Santonicola A, Iovino P, Vitiello A, Zundel N, Buchwald H, Scopinaro N. Bariatric surgery and endoluminal procedures: IFSO Worldwide Survey 2014. *Obes Surg.* 2017;27:2279–89.
24. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group.. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009;6:e1000097.
25. <http://www.scimagojr.com/journalrank> as accessed July 17, 2017
26. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials.* 1986;7:177–88.
27. Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a metaanalysis. *Stat Med.* 2002;21:1539–58.
28. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ.* 2003;327:557–60.

29. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ*. 1997;315:629–34
30. Blachar A, Federle MP, Pealer KM, Ikramuddin S, Schauer PR. Gastrointestinal complications of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass surgery: clinical and imaging findings. *Radiology*. 2002;223(3):625–32.
31. Carter JT, Tafreshian S, Campos GM, Tiwari U, Herbella F, Cello JP, Patti MG, Rogers SJ, Posselt AM. Routine upper GI series after gastric bypass does not reliably identify anastomotic leaks or predict stricture formation. *Surg Endosc*. 2007;21:2172–7.
32. Doraiswamy A, Rasmussen JJ, Pierce J, Fuller W, Ali MR. The utility of routine postoperative upper GI series following laparoscopic gastric bypass. *Surg Endosc*. 2007;21:2159-62.
33. Fuks D, Verhaeghe P, Brehant O, Sabbagh C, Dumont F, Riboulot M, Delcenserie R, Regimbeau JM. Results of laparoscopic sleeve gastrectomy: a prospective study in 135 patients with morbid obesity. *Surgery*. 2009;145:106–13.
34. Schiesser M, Guber J, Wildi S, Guber I, Weber M, Muller MK. Utility of routine versus selective upper gastrointestinal series to detect anastomotic leaks after laparoscopic gastric bypass. *Obes Surg*. 2011;21(8):1238–42.
35. Gentileschi P, Camperchioli I, D'Ugo S, Benavoli D, Gaspari AL. Staple-line reinforcement during laparoscopic sleeve gastrectomy using three different techniques: a randomized trial. *Surg Endosc*. 2012;26(9):2623–9.

36. Warschkow R, Tarantino I, Folie P, Beutner U, Schmied BM, Bisang P, Schultes B, Thurnheer M. C-reactive protein 2 days after laparoscopic gastric bypass surgery reliably indicates leaks and moderately predicts morbidity. *J Gastrointest Surg.* 2012;16:1128–35.
37. Gnecchi M, Bella G, Pino AR, Staltari I, Di Leo N, Polli NA, Drudi FM. Usefulness of x-ray in the detection of complications and side effects after laparoscopic sleeve gastrectomy. *Obes Surg.* 2013;23:456–9.
38. Mittermair R, Sucher R, Perathoner A. Results and complications after laparoscopic sleeve gastrectomy. *Surg Today.* 2014;44:1307–12.
39. Romain B, Chemaly R, Meyer N, Chilintseva N, Triki E, Brigand C, Rohr S. Diagnostic markers of postoperative morbidity after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass for obesity. *Langenbeck's Arch Surg.* 2014;399:503–8.
40. Wahby M, Salama AF, Elezaby AF, Belgrami F, Abd Ellatif ME, El-Kaffas HF, Al-Katary M. Is routine postoperative gastrografen study needed after laparoscopic sleeve gastrectomy? Experience of 712 cases. *Obes Surg.* 2013;23:1711–7.
41. Moon RC, Shah N, Teixeira AF, Jawad MA. Management of staple line leaks following sleeve gastrectomy. *Surg Obes Relat Dis.* 2015;11:54–9.
42. Arteaga-González I, Martín-Malagón A, Martín-Pérez J, Carrillo-Pallarés A. Usefulness of clinical signs and diagnostic tests for suspected leaks in bariatric surgery. *Obes Surg.* 2015;25:1680–4.

43. Bingham J, Shawhan R, Parker R, Wigboldy J, Sohn V. Computed tomography scan versus upper gastrointestinal fluoroscopy for diagnosis of staple line leak following bariatric surgery. *Am J Surg.* 2015;209:810–4.
44. Mizrahi I, Tabak A, Grinbaum R, Beglaibter N, Eid A, Simanovsky N, Hiller N. The utility of routine postoperative upper gastrointestinal swallow studies following laparoscopic sleeve gastrectomy. *Obes Surg.* 2014;24(9):1415–9.
45. Delhom E, Nougaret S, Nocca D, Skali M, Pierredon MA, Guiu B, Gallix B. Routine postoperative upper gastrointestinal fluoroscopy after laparoscopic sleeve gastrectomy: is there still a utility? *Diagn Interv Imaging.* 2015;96:947–51.
46. Burgos AM, Braghetto I, Csendes A, Maluenda F, Korn O, Yarmuch J, Gutierrez L. Gastric leak after laparoscopic-sleeve gastrectomy for obesity. *Obes Surg.* 2009;19:1672–7.
47. Hartzband P, Groopman J. Keeping the patient in the equation--humanism and health care reform. *N Engl J Med* 2009; 361:554-555.
48. Petrie A, Bulman JS, Osborn JF. Further statistics in dentistry Part 8: Systematic reviews and meta-analyses. *Br Dent J* 2003; 194:73-78.
49. Crowther MA, Cook DJ. Trials and tribulations of systematic reviews and metaanalyses. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2007; 2007:493-497.
50. Carandina S, Tabbara M, Bossi M, Valenti A, Polliand C, Genser L, Barrat C. Staple line reinforcement during laparoscopic sleeve gastrectomy: absorbable

monofilament, barbed suture, fibrin glue, or nothing? Results of a prospective randomized study. *J Gastrointest Surg.* 2016;20:361–6.

51. Gagner M. Decreased incidence of leaks after sleeve gastrectomy and improved treatments. *Surg Obes Rel Dis.* 2014;10:611–2.

52. Kim J, Azagury D, Eisenberg D, De Maria E, Campos GM. American Society for Metabolic and Bariatric Surgery Clinical Issues Committee. ASMBS position statement on prevention, detection, and treatment of gastrointestinal leak after gastric bypass and sleeve gastrectomy, including the roles of imaging, surgical exploration, and non operative management. *Surg Obes Relat Dis.* 2015;11:739–48.

53. Madan AK, Stoecklein HH, Ternovits CA, Tichansky DS, Phillips JC. Predictive value of upper gastrointestinal studies versus clinical signs for gastrointestinal leaks after laparoscopic gastric bypass. *Surg Endosc.* 2007;21:194–6.

54. Leslie DB, Dorman RB, Anderson J, Serrot FJ, Kellogg TA, Buchwald H, Sampson BK, Slusarek BM, Ikramuddin S. Routine upper gastrointestinal imaging is superior to clinical signs for detecting gastrojejunal leak after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. *J Am Coll Surg.* 2012;214:208–13.

55. Rebibo L, Dhahri A, Badaoui R, Dupont H, Regimbeau JM. Laparoscopic sleeve gastrectomy as day-case surgery (without overnight hospitalization). *Surg Obes Relat Dis.* 2015;11:335–42.

56. Khorgami Z, Petrosky JA, Andalib A, Aminian A, Schauer PR, Brethauer SA. Fast track bariatric surgery: safety of discharge on the first postoperative day after bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis*. 2017;13:273–80.
57. Fridman A, Moon R, Cozacov Y, Ampudia C, Lo Menzo E, Szomstein S, Rosenthal RJ. Procedure-related morbidity in bariatric surgery: a retrospective short- and mid-term follow-up of a single institution of the American College of Surgeons Bariatric Surgery Centers of Excellence. *J Am Coll Surg*. 2013;217:614–20.
58. Brockmeyer JR, Simon TE, Jacob RK, Husain F, Choi Y. Upper gastrointestinal swallow study following bariatric surgery: institutional review and review of the literature. *Obes Surg*. 2012;22:1039–43.
59. Terterov D, Leung PH, Twells LK, Gregory DM, Smith C, Boone D, Pace D. The usefulness and costs of routine contrast studies after laparoscopic sleeve gastrectomy for detecting staple line leaks. *Can J Surg*. 2017;60:335–41.
60. Sakran N, Goitein D, Raziell A, Keidar A, Beglaibter N, Grinbaum R, Matter I, Alfici R, Mahajna A, Waksman I, Shimonov M, Assalia A. Gastric leaks after sleeve gastrectomy: a multicenter experience with 2,834 patients. *Surg Endosc*. 2013;27:240–5.
61. Esmailzadeh H, Powell W, Lourie D. Use of computed tomography in diagnosis of major postoperative gastrointestinal complications of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Am Surg*. 2004;70:964–6.

62. Carucci LR, TurnerMA, Yu J. Imaging evaluation following Roux en-Y gastric bypass surgery for morbid obesity. *Radiol Clin N Am*. 2007; 45:247–60.
63. http://salute.regione.emilia-romagna.it/documentazione/nomenclatore-tariffario-rer/nomenclatore_tariffario-nov/view as accessed August 28, 2017.
64. Bertelson NL, Myers JA. Routine postoperative upper gastrointestinal fluoroscopy is unnecessary after laparoscopic adjustable gastric band placement. *Surg Endosc*. 2010;24:2188–91.
65. Mbadiwe T, Prevatt E, Duerinckx A, Cornwell E 3rd, Fullum T, Davis B. Assessing the value of routine upper gastrointestinal contrast studies following bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Am J Surg*. 2015;209:616–22.