

Alma Mater Studiorum – Università di Bologna

DOTTORATO DI RICERCA IN
SCIENZE CARDIO-NEFRO-TORACICHE

Ciclo XXX

Settore Concorsuale: 06/E1

Settore Scientifico Disciplinare: MED/21

**TERAPIA CHIRURGICA DELL'ACALASIA SCOMPENSATA:
PREVALENZA E FATTORI DI RISCHIO PER LO SVILUPPO DEL
CARCINOMA ESOFAGEO, RISULTATI CLINICO-FUNZIONALI A
LUNGO TERMINE DELLA CHIRURGIA CONSERVATIVA E
DELL'ESOFAGECTOMIA**

Presentata da: Dott.ssa Valentina Tassi

Coordinatore Dottorato

Supervisore

Prof. Domenico Gaetano Gargiulo

Prof. Niccolò Daddi

Esame finale anno 2018

INDICE

Acalasia e acalasia scompensata, note generali	pag. 3
Acalasia scompensata e cancro epidermoidale	pag. 9
Le opzioni chirurgiche	pag. 11
Scopo dello studio	pag. 12
Materiale e metodi	pag. 13
Risultati	pag. 21
Discussione	pag. 31
Bibliografia	pag. 34
Iconografia	pag. 41

L'ACALASIA DELL'ESOFAGO

L'acalasia è un disordine della motilità esofagea ad eziologia sconosciuta caratterizzato da disfagia, rigurgito di cibo non digerito, sintomi respiratori e perdita di peso [1,2]. Il meccanismo responsabile dell'acalasia sembra essere la degenerazione del plesso nervoso mioenterico [3]. Il termine *acalasia* deriva dal greco "a-khalasis" riferito all'incapacità di rilasciamento dello sfintere esofageo inferiore, in particolare dopo l'atto deglutitorio [2]. La prima descrizione di questa patologia risale al 1674 ed è attribuita a Sir Thomas Willis [4].

L'acalasia è una patologia rara, con incidenza media di 0.03-1.63 casi per 100 000 persone [1]. Colpisce in egual misura i maschi e le femmine di tutte le età, con una maggiore frequenza tra i 30 e i 60 anni [3,5]. La forma di *acalasia* più comune è quella idiopatica, ma esistono altre eziopatogenesi meno comuni quali quella virale, autoimmune o degenerativa; altri casi riconoscono una predisposizione ereditaria [6,7]. Nei pazienti con *acalasia* è stata documentata la denervazione del muscolo liscio dell'esofago [8]. La riduzione o la perdita dei neuroni inibitori a livello dello sfintere esofageo inferiore determina l'incremento della pressione basale ed il mancato rilasciamento in risposta all'atto deglutitorio [9]. La riduzione dei neuroni inibitori lungo il corpo dell'esofago porta alla perdita progressiva della peristalsi e favorisce la dilatazione del viscere [2].

Clinica

Il corredo sintomatologico risulta essere piuttosto aspecifico, per tale motivo l'acalasia viene spesso diagnosticata molti anni dopo l'insorgenza dei sintomi. Disfagia, dolore toracico e rigurgito sono i sintomi più frequentemente riscontrati. La *disfagia*, presente in oltre il 90% dei casi, compare precocemente sia per i solidi che per i liquidi ed è peggiorata dallo stress emotivo. E' descritta dal

paziente come una difficoltà a deglutire il pasto, accompagnata da senso di ripienezza e peso [10]. Il *rigurgito*, che si manifesta nel 65% dei casi, è dovuto alla stasi di grandi volumi di saliva e di cibo non digerito nell'esofago. Si manifesta spesso durante il sonno, favorito dalla posizione clinostatica [1]. La *pirosi ed il dolore retrosternale*, riferiti dal 20-50% dei pazienti, possono erroneamente portare alla diagnosi di reflusso gastroesofageo, contribuendo al ritardo nella diagnosi. Si presentano più frequentemente nella fase iniziale della malattia, quando ancora l'esofago non è dilatato [11]. *Fenomeni di aspirazione* del materiale che ristagna in esofago, durante il decubito, possono presentarsi con accessi di tosse notturna [12]. Il decorso della malattia è in genere cronico e può portare a denutrizione ed importante calo ponderale [13].

Nel 1960 Ellis descrisse tre stadi nella storia naturale dell'acalasia. Il primo stadio definito "esordio" è caratterizzato da comparsa di dolore retrosternale, disfagia e rigurgito. Il secondo stadio o "periodo silente" si manifesta con un miglioramento della sintomatologia dovuto alla dilatazione dell'esofago. Lo stadio "finale" si raggiunge dopo circa 20 anni dall'esordio della malattia, si caratterizza per progressivo peggioramento dei sintomi con perdita di peso e frequenti fenomeni di aspirazione secondari alla massiva dilatazione e tortuosità dell'esofago [14].

Diagnosi

La *manometria esofagea* è il "gold standard" per la diagnosi dell'acalasia [1,2]. Le caratteristiche manometriche indispensabili per la diagnosi di acalasia sono: l'assenza di peristalsi nel corpo esofageo ed il rilassamento incompleto dello sfintere esofageo inferiore [15]. Ulteriori alterazioni, non costantemente presenti sono: l'aumento della pressione basale intraesofagea e la presenza di contrazioni sincrone di ampiezza aumentata nel corpo esofageo (acalasia vigorosa) [3]. La manometria convenzionale con sistema a perfusione registra le pressioni in più punti dell'esofago distanti 3-5 cm uno dall'altro; con l'introduzione della manometria ad alta risoluzione, che rileva le

pressioni ad intervalli di 1 cm, si riescono ad ottenere misurazioni molto più accurate [16,17]. L'acalasia esofagea può essere classificata in tre tipi in base alle caratteristiche manometriche della contrattilità del corpo esofageo [9]. Il primo tipo, o forma classica, è caratterizzato da aperistalsi completa, il II tipo da pressurizzazione di tutto l'esofago (>20% delle deglutizioni) ed il III tipo da contrazioni esofagee premature (>20% delle deglutizioni). Quest'ultima forma di acalasia è quella più difficile da trattare [18].

L'esofagografia con pasto baritato mostra dilatazione del corpo dell'esofago con ristagno di materiale endoluminale (livello idroaereo) ed il passaggio filiforme del mezzo di contrasto attraverso il cardias stenotico con una caratteristica immagine "a coda di topo" o "a becco di uccello"[19]. Ai tre stadi clinici sopra descritti corrispondono tre stadi radiologici. Nel primo stadio il diametro dell'esofago è inferiore a 4 cm, nel secondo è compreso tra 4 e 6 cm e nel terzo stadio l'esofago è notevolmente dilatato (diametro > 6 cm), assume un aspetto tortuoso con la giunzione esofago gastrica inginocchiata al di fuori dell'asse esofageo e viene pertanto definito "sigmoideo" [13,14]. La radiografia con pasto baritato è inoltre uno strumento molto utile nel postoperatorio per valutare l'efficacia del trattamento [3,19,20].

L'esofagogastroduodenoscopia nelle fasi iniziali di malattia risulta spesso negativa; tardivamente si può riconoscere la dilatazione del lume esofageo, la presenza di ingesti e l'esofagite con mucosa tipicamente ad aspetto "acciottolato" [2]. Nel paziente con disfagia, l'endoscopia risulta essere un esame indispensabile per escludere la presenza di malattia da reflusso gastroesofageo, esofagite eosinofila, patologie strutturali dell'esofago e stenosi neoplastiche [3].

Terapia

Il trattamento dell'acalasia, che non ha intento curativo ma è finalizzato all'attenuazione dei sintomi, si basa sulla dilatazione endoscopica o sulla miotomia chirurgica [19,20,21]. I pazienti in

cui queste procedure sono controindicate, trovano giovamento nella terapia endoscopica con tossina botulinica o nella terapia medica[9].

L'intervento chirurgico consiste nella *miotomia* associata ad una plastica antireflusso [20,22]. La sezione dello strato muscolare a livello dell'esofago distale e dello sfintere esofageo inferiore è stata descritta per la prima volta dal chirurgo tedesco Heller nel 1913 [23]. Questa procedura, con poche variazioni tecniche, è tuttora considerata il cardine del trattamento chirurgico dell'acalasia esofagea. Originariamente la miotomia longitudinale veniva praticata sia anteriormente che posteriormente, per via toracotomica. Nel 1923 Zaaijer modificò la tecnica chirurgica sacrificando la miotomia posteriore [24]. Negli anni successivi molti chirurghi hanno preferito associare alla miotomia sul versante anteriore una plastica antireflusso per via laparotomica. Con la diffusione della chirurgia mininvasiva, nel 1991 Cushieri ha riportato la sua esperienza con l'approccio videolaparoscopico e nel 1992 Pellegrini ha descritto la miotomia esofagea VATS [25,26]. Successivamente si è preferito eseguire una sola miotomia sul versante anteriore associata a plastica antireflusso per via laparotomica. L'intervento più frequentemente praticato, ad oggi, è una miotomia longitudinale anteriore estesa per circa 6 cm sul versante esofageo e 2 cm al cardias associato ad una fundoplicatio parziale anteriore secondo la tecnica di Dor [19,20,21,22]. Questa tecnica è sicura, con mortalità quasi nulla, efficace, con percentuali di successo che vanno dal 75% al 100% nelle varie casistiche e durata [1].

Il trattamento endoscopico include tre tipi di procedure: la dilatazione pneumatica, l'iniezione di tossina botulinica e la miotomia endoscopica perorale (POEM) [2].

La *dilatazione pneumatica* viene effettuata in endoscopia con un palloncino di diametro variabile (30-35-40 mm) che viene posizionato a livello della giunzione esofagogastrica e gonfiato; la pressione esercitata determina l'interruzione delle fibre circolari dello sfintere esofageo inferiore.

Il rischio di perforazione si aggira intorno al 2% [3]. La metodica ha un'efficacia paragonabile alla miotomia chirurgica, specialmente se reiterata, tuttavia quest'ultima rimane la terapia di scelta per i pazienti giovani con acalasia tipo III [27].

La seconda procedura prevede l'iniezione di 100 UI complessive di *tossina botulinica* nei 4 quadranti dello sfintere esofageo inferiore in endoscopia. La tecnica è semplice e priva di rischi, ma l'efficacia è limitata nel tempo con ricomparsa della sintomatologia dopo circa 6 mesi dal trattamento [28].

Nella *miotomia endoscopica perorale* con l'endoscopio flessibile si seziona la mucosa, si raggiungono le fibre muscolari circolari dello sfintere esofageo inferiore per via sottomucosa, si sezionano le fibre muscolari ed infine si sutura la breccia mucosa con clips [29]. I risultati a medio termine sono incoraggianti, tuttavia, il rischio dell'insorgenza di reflusso gastroesofageo è circa del 40-50% [30].

La terapia medica si avvale di calcioantagonisti, nitrati ed inibitori della fosfodiesterasi che riducono la pressione dello sfintere esofageo inferiore ma hanno un effetto limitato nel tempo ed effetti collaterali importanti, se utilizzati per lunghi periodi [3]. I *calcioantagonisti* (nifedipina) sono somministrati 30 minuti prima dei pasti e riducono la pressione del LES di circa il 40% per circa 60 minuti [31]. I *nitrati*, assunti 45 minuti prima del pasto determinano un abbassamento del 60% dei valori pressori del LES per circa 90 minuti [2]. Gli effetti collaterali (edema, cefalea, ipotensione ortostatica) e la breve durata della risposta terapeutica rendono questi farmaci appropriati solo per brevi periodi di tempo, in attesa di trattamenti più efficaci [3]. Gli *inibitori della fosfodiesterasi* (sildenafil) possono trovare indicazione nei pazienti non responsivi o intolleranti ai calcio antagonisti e nitrati, ma sono ancora pochi gli studi clinici in letteratura per poterne consigliare l'uso [32].

L'ACALASIA SCOMPENSATA

L'acalasia scompensata rappresenta lo stadio finale della malattia [33]. Circa il 10% dei pazienti affetti da acalasia raggiunge questo stadio di malattia se non trattati, ma anche nonostante ripetute procedure terapeutiche [34]

Nel 1969 Olsen introdusse il concetto di "esofago scompensato" per descrivere l'ultimo stadio di malattia in cui l'esofago appariva paralizzato [35]. Fekete successivamente fece riferimento a questa condizione di "asistolia" del megaesofago per descrivere una condizione ad elevato rischio di insuccesso se trattata con miotomia esofagogastrica [36]. Anche Orringer ritenne che la semplice miotomia non fosse capace di risolvere la sintomatologia, poiché l'esofago in questo stadio ha subito delle alterazioni anatomo-patologiche tali da assumere una forma a "sifone" che compromette la possibilità della riabilitazione funzionale dopo miotomia [37]. Peters riconobbe la forma scompensata di acalasia in pazienti già trattati che presentavano disfagia persistente o recidivante e mucosa acciottolata o stenosi da reflusso gastroesofageo [38]. Banbury diagnosticò lo stadio avanzato di malattia in pazienti con disfagia invalidante, rigurgito, perdita di peso ed esofago "sigmoideo" nonostante molteplici trattamenti [39].

In generale possiamo porre diagnosi di acalasia scompensata in presenza di un quadro clinico caratterizzato da perdita di peso, malnutrizione e fenomeni di aspirazione associato ad un esofago radiologicamente dilatato e tortuoso [40].

ACALASIA SCOMPENSATA E CARCINOMA EPIDERMOIDALE

Nei pazienti affetti da acalasia esofagea, il rischio di sviluppare il carcinoma squamocellulare dell'esofago è stato dimostrato essere più alto rispetto alla popolazione generale [41,42,43,44,45]. In una recente metanalisi Tustumi ha stimato una prevalenza di 26 casi ogni 1000 pazienti affetti da acalasia [46]. La crescita del cancro sembra essere correlata alla stasi del cibo, alla proliferazione batterica ed alla ritenzione dei succhi gastrici nel lume esofageo, fattori che determinano lo sviluppo di un'inflammatione cronica [45]. Questa contribuisce, attraverso l'attivazione di mediatori cellulari, all'incremento della proliferazione cellulare e all'attivazione di risposte adattive e di processi tissutali, che favoriscono lo sviluppo della neoplasia; il processo oncogenetico inducendo mutazioni preneoplastiche, attivazione di oncogeni ed inibizione dell'apoptosi, determina la trasformazione cellulare fino all'insorgenza del cancro [47,48]. L'analisi istologica condotta su campioni di esofago resecato per acalasia sigmoidea ha mostrato iperplasia squamocellulare con papillomatosi, esofagite linfocitaria CD3 positiva ed elevati livelli di immunoreattività per p-53 [49,50]. Queste alterazioni, che si ipotizza giochino un ruolo nello sviluppo del carcinoma squamocellulare, generalmente si instaurano alcuni decenni dopo l'insorgenza dei sintomi di acalasia, quando la malattia è ormai in stadio avanzato [45]. Dunaway ha revisionato la Letteratura ed ha osservato che il carcinoma squamocellulare si sviluppa almeno 15 anni dopo la diagnosi di acalasia, e nella maggior parte delle casistiche, dopo circa 20-25 anni dall'insorgenza dei sintomi [47,51,52]. Inoltre, poiché l'acalasia molto spesso viene diagnosticata molti anni dopo l'inizio dei sintomi, alcuni autori consigliano di considerare il tempo trascorso dall'insorgenza dei sintomi come parametro per stimare il rischio di cancro [43,45].

Le neoplasie esofagee nei pazienti acalasi sono diagnosticate in stadio avanzato nell'80% dei casi [42,53]. Questi pazienti infatti, affetti da disfagia e pirosi di lunga durata, generalmente giungono all'osservazione dello specialista quando il cancro è di grandi dimensioni o si è manifestato con sanguinamento [44]. Inoltre, anche nei centri dove si attuano i protocolli di sorveglianza, l'endoscopia e l'esofagografia con pasto baritato potrebbero non dare sufficienti garanzie di diagnosi tempestiva poiché la visualizzazione delle aree sospette in un esofago molto dilatato, sigmoideo e ripieno di ingesti può essere difficoltosa [42,44]. Nei pazienti con acalasia, a differenza di quelli con esofago di Barrett, l'intero esofago è a rischio di carcinoma; ciò contribuisce a rendere ulteriormente difficoltosa la diagnosi precoce [1]. I programmi di screening sono stati empiricamente proposti in popolazioni a rischio (sesso maschile, sintomatici da lungo tempo, acalasia sigmoidea), tuttavia i fattori di rischio per lo sviluppo del carcinoma esofageo non sono ancora stati ben definiti [19,45,54,55]. La maggior parte degli studi a tale riguardo, sono retrospettivi, basati su casistiche limitate con breve follow-up e percentuali di abbandono dei programmi di follow-up non trascurabili [45,56]. In ambito scientifico, non sussiste alcun consenso riguardo ai programmi di sorveglianza per la diagnosi precoce di carcinoma squamoso dell'esofago nei pazienti affetti da acalasia. Inoltre, in assenza della definizione di coorti a rischio, l'endoscopia eseguita ad intervalli di tempo regolari non risulta indicata sia perché svantaggiosa considerando il rapporto costi-benefici, sia perché inefficace nel miglioramento della prognosi [3,45,56].

Sebbene di più raro riscontro, anche l'adenocarcinoma può insorgere su esofago acalasi [19,20,57,58]. Esso si instaura su esofago di Barrett a sua volta causato dal reflusso gastroesofageo, quale esito del trattamento efficace dell'acalasia [57,58]. In una recente metanalisi Tustumi ha calcolato che la prevalenza dell'adenocarcinoma nei pazienti affetti da acalasia risulta essere di 4 casi ogni 1000 pazienti [46].

LE OPZIONI CHIRURGICHE

La terapia chirurgica della acalasia scompensata si basa su due opzioni, la chirurgia conservativa e quella demolitiva rappresentata dalla esofagectomia [13,22,34,40,59,60,61,62,63,64]. Le due tecniche hanno valenza molto diversa in termini di impegno e rischio chirurgico, nettamente più elevati per la esofagectomia [40,60,65,66]. Questa soluzione è però stata proposta [37,64,67,68,69,70] e da alcuni preferita alla terapia conservativa [38,71,72] per le seguenti ragioni:

- i risultati non sempre soddisfacenti ottenuti con la miotomia di Heller,
- il rischio di cancro epidermoidale nell'acalasia scompensata.

SCOPO DELLO STUDIO

Lo studio si articola in due fasi:

- A. Definizione della prevalenza e dei fattori di rischio per lo sviluppo del carcinoma dell'esofago nei pazienti affetti da acalasia esofagea;
- B. Studio prospettico dei risultati clinico-funzionali dopo intervento conservativo ed esofagectomia per acalasia scompensata.

MATERIALI E METODI

A. Definizione della prevalenza e dei fattori di rischio per lo sviluppo del carcinoma dell'esofago nei pazienti affetti da acalasia esofagea

La popolazione in studio comprende tutti i pazienti con diagnosi di acalasia primitiva dell'esofago osservati presso il Centro di Studi e Ricerca sulle Malattie dell'Esophago dell'Alma Mater Studiorum Università di Bologna dal gennaio 1955 al dicembre 2016. Presso il nostro Centro, i pazienti affetti da acalasia esofagea sono sottoposti a controlli clinico-strumentali longitudinali secondo uno specifico protocollo stabilito nel 1973. Nello stesso anno, è stato istituito un archivio, dove sono stati raccolti prospetticamente i dati clinico-strumentali preoperatori, intraoperatori e di follow-up. Tale sistema, inizialmente in forma cartacea e dal 1987 in formato elettronico, viene regolarmente aggiornato ed è utilizzato con finalità di ricerca.

I pazienti osservati prima del 1973 sono stati inseriti nel programma di controlli successivamente, previa valutazione clinico-strumentale basale.

La diagnosi di acalasia è stata formulata sulla base della sintomatologia, l'esofagografia con pasto baritato, l'esofagogastroduodenoscopia e la manometria esofagea.

La chirurgia è stata il trattamento di scelta. Le tecniche chirurgiche adottate dalla nostra scuola sono state: una estesa miotomia esofagogastrica longitudinale per via laparotomica (dal 1955 al 1972), una miotomia esofagogastrica limitata per via toracotomica (dal 1973 al 1978) o una estesa miotomia esofagogastrica longitudinale associata ad emifunduplicatio anteriore secondo Dor per via laparotomica o videolaparoscopica (dal 1979 al 2016) [19,20,21,33,59,73-82]. Nei pazienti in

cui l'intervento chirurgico era controindicato abbiamo eseguito dilatazioni pneumatiche o terapia medica con nitrati e calcio-antagonisti.

I controlli clinico-strumentali longitudinali prevedevano: esame clinico, radiografia con pasto baritato ed endoscopia. Sia per i caratteri qualitativi, sia per quelli misurabili, si è preferito adottare un criterio classificatorio semiquantitativo per scale che lasciasse nel giudizio il minor spazio possibile alla soggettività. Le indagini anamnestiche e strumentali sono state condotte separatamente da équipe fisse di chirurghi, radiologi e gastroenterologi allo scopo di evitare reciproche influenze nella formulazione delle diagnosi e dei giudizi.

Esame clinico

I sintomi sono stati valutati mediante scale semiquantitative in accordo con i criteri di Van Trappen [83] per la disfagia (**Tabella 1a**) e secondo i criteri di Visick [84] per i sintomi da reflusso gastroesofageo (**Tabella 1b**).

Rx con pasto baritato

L'indagine radiologica è sempre stata condotta in ortostatismo nelle quattro proiezioni ortogonali ed in clinostatismo al fine di valutare i movimenti del contenuto esofageo indipendentemente dalla forza di gravità e per la ricerca di eventuale reflusso gastro-esofageo nei controlli postoperatori. Il diametro (massima ampiezza dell'esofago in mm) ed il ristagno (massima altezza della colonna di bario dal livello idoraereo alla giunzione esofago-gastrica in cm) sono stati calcolati nell'immagine in proiezione antero-posteriore [19,21].

Esofagogastroduodenoscopia

L'endoscopia con prelievi bioptici era finalizzata all'identificazione di esofagite da reflusso, esofago di Barrett, displasia e cancro. Il paziente con acalasia sigmoidea è stato nutrito con dieta semiliquida per i 10 giorni precedenti l'esame endoscopico ed era sempre sottoposto ad abbondante lavaggio dell'esofago per eliminare i residui di cibo ed ottenere una visione adeguata

della mucosa [19]. Le aree sospette per displasia o cancro sono state tipizzate. Esse apparivano all'endoscopia con luce bianca come lesioni rossastre a margini scarsamente delineati o ricoperte da sottile patina biancastra, che divenivano giallastre dopo colorazione con soluzione di Lugol. Negli anni più recenti l'esame endoscopico d'elezione è stata la cromoendoscopia virtuale che indentificava queste lesioni come aree di colore marrone scuro a margini non definiti circondate da mucosa normale. L'esofagite da reflusso, diagnosticata in accordo con i criteri di Savary-Miller [85], Ismail Beigi [86,87] e successivamente secondo la classificazione di Los Angeles [88], è stata graduata secondo una scala semiquantitativa (**Tabella 1c**). La displasia è stata classificata come lieve, moderata o severa; la diagnosi differenziale tra esofagite da reflusso ed esofagite da stasi è stata raggiunta applicando i criteri di Morson [89]. Il paziente con diagnosi endoscopica di esofagite da reflusso, esofago di Barrett o displasia è stato inserito in un programma di controlli endoscopici annuali.

L'esito degli accertamenti clinico-strumentali è stato classificato come eccellente (D0, RS0, E0), buono (D1, RS1, E0), sufficiente (D2, RS2, E1) o insufficiente (D3, RS3, E2-4) (**Tabella 1d**).

Per ogni paziente sono stati raccolti i dati clinici, radiologici (diametro e ristagno), endoscopici ed istologici, preoperatori e di ogni controllo successivo. La durata dei sintomi è stata calcolata a partire dall'insorgenza dei sintomi di acalasia alla data dell'ultimo controllo clinico-strumentale completo in cui è stata riferita la presenza di disfagia. La durata del follow-up è stata calcolata dalla data del trattamento alla data dell'ultimo controllo clinico-strumentale completo o alla data di diagnosi di cancro. Le informazioni relative alla causa di morte sono state ottenute attraverso colloquio telefonico con i familiari, il medico di medicina generale o mediante i data base del dipartimento di Igiene.

Analisi statistica

I dati sono presentati come mediana e range interquartile (IQR) per le variabili continue e come n (%) per le variabili categoriche. Per analizzare le variabili categoriche e le variabili continue sono stati applicati il test del chi quadro o quello di Fisher (numero atteso < 5) ed il test di Mann-Whitney.

Nell'analisi, la presenza del cancro è stata considerata come variabile dicotomica Cancro: questa variabile è uguale a 1 se il paziente ha il cancro ed altrimenti è uguale a 0.

Per descrivere e prevedere la probabilità di sviluppo del cancro (Cancro = 1) rispetto ai parametri clinici e radiologici, sono state eseguite diverse analisi statistiche. Nello specifico, sono stati previsti: un modello lineare generalizzato (con logit link), gli alberi di classificazione e regressione.

È stata effettuata una procedura di analisi di modello lineare generalizzato (con logit link) per identificare i predittori dello sviluppo del cancro.

Gli alberi di regressione sono stati utilizzati per valutare l'effetto delle variabili statisticamente significative calcolate nell'analisi di modello lineare generalizzato (con logit link), sullo sviluppo del cancro. Questo strumento statistico stima la funzione dello sviluppo del cancro mediante partizionamento ricorsivo binario in un quadro di inferenza condizionale. In breve, l'algoritmo cerca la divisione migliore nella variabile indipendente. Pertanto le funzioni su osservazioni con valori più piccoli o più grandi del cutoff predittore vengono separate al massimo, cioè il test log-rank è il più significativo tra tutte le divisioni possibili. I pazienti sono stati suddivisi ricorsivamente in base al diametro preoperatorio, al ristagno preoperatorio e alla durata dei sintomi.

L'albero di classificazione è stato utilizzato per identificare gruppi di pazienti esposti a un rischio più elevato (> 0) di sviluppo del cancro. In particolare, ciascuna suddivisione è mostrata da un cerchio nell'albero, contenente anche la significatività (p) della partizione. Ciascuno dei gruppi

risultanti è caratterizzato da una differente combinazione delle variabili e quindi da un diverso rischio di cancro. Le informazioni relative ai gruppi possono essere dedotte osservando i rettangoli degli alberi: ognuno di essi contiene il numero di osservazioni nel gruppo (n) e la previsione fatta dal modello (y) (nodi terminali).

Nel gruppo di pazienti sottoposti trattamento chirurgico dell'acalasia scompenzata, i predittori di intervento chirurgico inefficace, ricercati tra i parametri strumentali, sono stati identificati mediante analisi multivariata di regressione logistica Forward Stepwise Conditional. P-values inferiori a 0.05 sono stati considerati significativi. I dati sono stati analizzati mediante SPSS (versione 15.0) (SPSS Inc. Chicago, IL, USA).

B. Studio prospettico dei risultati clinico-funzionali dopo intervento conservativo ed esofagectomia per acalasia scompensata

Lo studio include 38 pazienti con acalasia scompensata osservati dal Gennaio 1981 al Gennaio 2016. Abbiamo posto diagnosi di acalasia scompensata sulla base della sintomatologia, della radiografia dell'esofago con pasto baritato, della manometria e dell'endoscopia esofagea. Ventinove sono stati sottoposti ad intervento conservativo (Heller-Dor con pull-down) e 9 ad intervento demolitivo (esofagectomia). Per poter confrontare due gruppi omogenei di pazienti, abbiamo arruolato nello studio anche 11 pazienti sottoposti ad esofagectomia per cancro, in assenza di recidiva di malattia.

Chirurgia

L'intervento di Heller-Dor con pull-down della giunzione esofago-gastrica, praticata dal nostro gruppo a partire dal 1981 nei pazienti affetti da acalasia sigmoidea e dettagliatamente descritto in Letteratura [33,59], consiste nell'associare la verticalizzazione dell'esofago distale all'intervento di Heller-Dor. In breve, dopo aver isolato completamente l'esofago distale per almeno 6 cm, a livello della curvatura dell'esofago, sul lato destro del viscere, si applicano due o più punti ad "U" intramuscolari per ruotare e tirare caudalmente la giunzione esofagogastrica. Successivamente si procede a miotomia esofagea ed emifunduplicatio anteriore secondo Dor.

L'esofagectomia, tubulizzazione dello stomaco ed anastomosi esofago-gastrica è stata effettuata secondo la tecnica di Ivor-Lewis o quella modificata da Mc Keown.

Follow-up

I controlli clinico-strumentali longitudinali hanno previsto: esame clinico, radiografia con pasto baritato, endoscopia e valutazione della qualità della vita.

I sintomi sono stati valutati mediante scale semiquantitative in accordo con i criteri di Van Trappen per la disfagia (**Tabella 1a**) [83] e secondo i criteri di Visick per i sintomi da reflusso gastroesofageo (**Tabella 1b**) [84].

L'indagine radiologica è sempre stata condotta in ortostatismo nelle quattro proiezioni ortogonali ed in clinostatismo al fine di valutare i movimenti del contenuto esofageo indipendentemente dalla forza di gravità e per la ricerca di eventuale reflusso gastro-esofageo nei controlli postoperatori. Il diametro (massima ampiezza dell'esofago in mm) ed il ristagno (massima altezza della colonna di bario dal livello idoraereo alla giunzione esofago-gastrica in cm) sono stati calcolati nell'immagine in proiezione antero-posteriore [19,21].

L'endoscopia con prelievi biotici era finalizzata all'identificazione di esofagite da reflusso, esofago di Barrett, displasia e cancro. Il paziente con acalasia sigmoidea è stato nutrito con dieta semiliquida per i 10 giorni precedenti l'esame endoscopico ed è stato sempre sottoposto ad abbondante lavaggio dell'esofago per eliminare i residui di cibo ed ottenere una visione adeguata della mucosa [19]. L'esofagite da reflusso, diagnosticata in accordo con i criteri di Savary-Miller [85], Ismail Beigi [86,87] e successivamente secondo la classificazione di Los Angeles [88], è stata graduata secondo una scala semiquantitativa (**Tabella 1c**).

L'esito degli accertamenti clinico-strumentali è stato classificato come eccellente (D0, RS0, E0), buono (D1, RS1, E0), sufficiente (D2, RS2, E1) o insufficiente (D3, RS3, E2-4) (**Tabella 1d**).

La qualità della vita dopo l'intervento è stata valutata mediante il questionario SF-36 nella versione approvata per l'Italia [33,90]. Esso fornisce una misura della qualità della vita correlata allo stato di salute analizzando 8 specifici aspetti: funzione fisica (PF), limitazione delle attività a causa della condizione fisica (RP) o emotiva (RE), dolore somatico (BP), salute generale (GH), vitalità (VT), salute mentale (MH) e socialità (SF). I punteggi per ogni dominio variano da 0 (peggiore) a 100 (migliore).

Analisi statistica

I dati sono presentati come mediana e range interquartile (IQR) per le variabili continue e come n (%) per le variabili categoriche. Per analizzare le variabili categoriche e le variabili continue sono stati applicati il test del chi quadro o quello di Fisher (numero atteso < 5) ed il test di Mann-Whitney. I dati preoperatori e postoperatori sono stati confrontati mediante test di Wilcoxon signed ranks. L'indice di correlazione di Spearman è stato utilizzato per analizzare la correlazione tra le variabili. P-values inferiori a 0.05 sono stati considerati significativi. I dati sono stati analizzati mediante SPSS (versione 15.0) (SPSS Inc. Chicago, IL, USA).

RISULTATI

A. Definizione della prevalenza e dei fattori di rischio per lo sviluppo del carcinoma dell'esofago nei pazienti affetti da acalasia esofagea

Un totale di 681 pazienti affetti da acalasia primitiva dell'esofago sono stati osservati nel periodo Gennaio 1955-Dicembre 2016 presso il Centro di Studi e Ricerca sulle Malattie dell'Esophago dell'Alma Mater Studiorum Università di Bologna. Novantotto pazienti (14.3%) sono stati esclusi dallo studio per incompletezza dei dati. La popolazione in studio includeva 583 pazienti; 272 maschi (46.65%) e 311 femmine (53.34%) con età mediana di 48 anni (IQR 35-63 anni) alla diagnosi. Cinquecentoventitre (89.7%) pazienti erano stati osservati in prima istanza nel nostro centro, 60 pazienti (10.3%) erano stati precedentemente trattati in altri ospedali: 56 erano giunti alla nostra attenzione per il fallimento della terapia, 4 con diagnosi di carcinoma squamocellulare su acalasia scompensata. I dati relativi ai ricoveri precedenti di questi 60 pazienti sono stati acquisiti ed inseriti nel database.

Quattrocentosessantacinque pazienti (79.75%) sono stati trattati chirurgicamente, 33 hanno necessitato di almeno due interventi, 86 pazienti (14.75%) sono stati sottoposti a dilatazioni pneumatiche e 32 (5.48%) a terapia medica.

Al momento della diagnosi, in 438 casi (75.12%) la giunzione esofagogastrica era rettilinea con diametro esofageo mediano di 50 mm (IQR 50-55 mm) e ristagno mediano di 15 cm (IQR 14-18 cm). Centoquarantacinque pazienti (24.87%) erano affetti da acalasia sigmoidea con diametro mediano di 65 mm (IQR 65-70 mm) e ristagno mediano di 21.5 cm (IQR 29.2-24 cm). La durata mediana dei sintomi nel primo gruppo era di 248.47 mesi (IQR 145.91-366.34 mesi), tra i pazienti

con acalasia sigmoidea la durata dei sintomi era di 327.1 mesi (IQR 231.43-482.47 mesi). Le differenze tra i due gruppi per diametro esofageo ($p<0.001$), ristagno esofageo ($p<0.001$) e durata dei sintomi ($p<0.001$) risultavano essere statisticamente significative.

Dei 523 pazienti osservati e trattati in prima istanza nel nostro centro, 405 sono stati trattati chirurgicamente (77.43%), 86 con dilatazioni pneumatiche (16.44%) e 32 con terapia medica (6.11%). La terapia chirurgica, incentrata sulla miotomia esofagogastrica secondo Heller, nel periodo 1955-2016 è stata effettuata secondo una delle tre tecniche adottate dal nostro gruppo durante il periodo di studio. Dal 1955 al 1972 abbiamo eseguito un'estesa miotomia esofagogastrica longitudinale per via laparotomica, dal 1973 al 1978 abbiamo preferito una miotomia esofagogastrica limitata per via toracotomica e dal 1979 ad oggi abbiamo adottato una estesa miotomia esofagogastrica longitudinale associata ad emifunduplicatio anteriore secondo Dor per via laparotomica o videolaparoscopica. Tutte le procedure sono state eseguite sotto controllo manometrico. Dei 60 pazienti giunti alla nostra attenzione dopo trattamenti in altri centri, 56 sono stati sottoposti a reintervento di miotomia secondo Heller e 4 ad esofagectomia per cancro.

La durata mediana del follow-up è stata di 147.13 mesi (IQR 70.42-257.82 mesi). Il numero di pazienti ad ogni controllo è rappresentato nella **Figura 1**.

Nella popolazione oggetto dello studio, all'ultimo controllo clinico-strumentale, la disfagia era assente (D0) in 376 pazienti (64.49%), lieve (D1) in 119 (20.41%), moderata (D2) in 52 (8.91%) e severa (D3) in 36 casi (6.17%). I sintomi da reflusso gastroesofageo erano assenti (RS0) in 435 pazienti (74.61%), lievi (RS1) in 91 (15.61%), moderati (RS2) in 40 (6.86%) e severi (RS3) in 17 (2.40%). L'esofagite da reflusso è stata riscontrata in 74 pazienti (12.69%): in forma lieve (E1) in 33

casi (5.66%) ed in forma moderato severa (E2-4) in 41 (7.03%). L'esito dell'ultimo controllo clinico strumentale è stato eccellente in 308 pazienti (52.83%), buono in 134 (22.98%), sufficiente in 64 (10.97%) ed insufficiente in 77 (13.20%). La causa del risultato insufficiente in questi 77 pazienti era rappresentato dal la disfagia severa in 36 casi (46.75%) e dall'esofagite da reflusso in 41 (53.25%).

Nel gruppo di 405 pazienti sottoposti ad intervento chirurgico in prima istanza presso il nostro centro, abbiamo riscontrato che la disfagia severa, i sintomi da reflusso e l'esofagite erano più frequenti tra i pazienti trattati con esofagiotomia secondo Heller addominale e transtoracica rispetto a quelli sottoposti ad intervento secondo la tecnica di Heller-Dor.

In particolare, nel gruppo delle miotomie addominali (follow-up mediano 258.43 mesi, IQR: 164.33-363.76 mesi) l'esito dell'intervento è stato insufficiente in 28 casi/57 (49.12%): 12/57 (21.05%) per disfagia severa e 16/57 (28.07%) per reflusso gastro-esofageo ed esofagite. Nel gruppo delle miotomie trans-toraciche (follow-up mediano 201.60 mesi, IQR: 137.71-406.93 mesi) il risultato era insufficiente in 13 pazienti/27 (48.14%): esso era secondario a disfagia persistente in 7/27 (25.92%), a reflusso gastroesofageo ed esofagite in 6/27 (22.22%). Nel gruppo delle Heller-Dor per via laparotomica e laparoscopica (follow-up mediano 125.50 mesi, IQR: 65.63-204.33 mesi) abbiamo riscontrato risultati complessivamente soddisfacenti in 290/321 (90.34%) pazienti. In 23 casi l'esito insufficiente dell'intervento era dovuto a disfagia severa in 12 casi/321 (3.73%) ed a reflusso gastroesofageo ed esofagite in 11 pazienti/321 (3.42%).

Dieci pazienti sono stati esclusi dall'analisi perché avevano un periodo di follow-up inferiore a 12 mesi. Nel lungo termine, dei 573 pazienti in studio, 18 pazienti/573 (3.14%) hanno sviluppato il carcinoma squamocellulare (1 carcinosarcoma, 17 carcinoma squamocellulare).

Le caratteristiche clinico-radiologiche dei 18 pazienti, 14 maschi (77.77%) e 4 femmine (22.23%) con carcinoma squamocellulare dell'esofago sono riportate nella **Tabella 2**.

L'età mediana alla diagnosi di acalasia era di 46 anni (IQR 35-53 anni), l'età mediana alla diagnosi di cancro era di 66 anni (IQR 56-71 anni). Tutti i pazienti erano affetti da acalasia scompensata con diametro mediano di 72 mm (IQR 70-72 mm) e ristagno mediano di 24 cm (IQR 19-24 cm). La durata mediana dei sintomi dell'acalasia al momento della diagnosi di cancro era di 411 mesi (IQR 344.45-565.85 mesi). Nessuno di questi pazienti lamentava disturbi da reflusso esofageo e l'esofagite da reflusso non era stata mai riscontrata. Quattro pazienti (22.22%) erano stati trattati conservativamente in altri Centri, 14 (77.77%) erano stati sottoposti ad almeno un intervento chirurgico. Il diametro ed il ristagno mediani preoperatori erano di 72 mm (IQR 70-72 mm) e 24 cm (IQR 19-24 cm) rispettivamente, mentre nel postoperatorio si erano ridotti a 41 mm (IQR 40-52 mm) e 14 cm (IQR 15-17.5 cm) rispettivamente. Tutti i pazienti avevano ottenuto soltanto una remissione parziale della sintomatologia dopo l'intervento, il cui esito era stato classificato come insufficiente. Il cancro si era manifestato dopo un periodo mediano di 242.90 mesi (IQR 155.71-406.05 mesi) dall'intervento. Il carcinoma squamoso era stato diagnosticato in stadio avanzato in 6 casi (33.33%), i quali erano stati trattati con chemioterapia, radioterapia o posizionamento di stent esofageo con finalità palliative. L'esofagectomia radicale era stata praticata in 12 casi (66.66%).

L'analisi statistica univariata ha individuato differenze statisticamente significative tra i pazienti che hanno manifestato il cancro e coloro che non lo hanno sviluppato per quanto riguarda i seguenti parametri:

- presenza di esofago sigmoideo ($p < 0.001$);
- durata dei sintomi dell'acalasia ($p < 0.001$);

- esito insufficiente del trattamento dell'acalasia riscontrato al controllo clinico-strumentale ($p < 0.001$);
- diametro e ristagno esofageo alla diagnosi e all'ultimo controllo ($p < 0.001$);
- durata del periodo di follow-up ($p = 0.015$).

All'analisi multivariata, solamente il ristagno alla diagnosi ($p < 0.01$ odds ratio 1.201), il diametro esofageo alla diagnosi ($p < 0.001$ odds ratio 1.164) e la durata dei sintomi dell'acalasia ($p < 0.01$ odds ratio 1.005) sono risultati essere fattori di rischio indipendenti per lo sviluppo del carcinoma squamocellulare (**Figura 2**). Dall'analisi delle odds ratio emerge che il rischio di cancro aumenta del 20.01% (I.C. 95% 1.051-1.378) per ogni incremento unitario del ristagno alla diagnosi, del 16.4% (I.C. 95% 1.096 -1.249) per ogni aumento unitario del diametro alla diagnosi e dello 0.5% (I.C. 95% 1.001 -1.009) per incremento unitario della durata dei sintomi di acalasia.

Gli alberi di regressione per le tre variabili risultate significative all'analisi multivariata hanno stimato (**Figura 3**):

- rischio di cancro $\gamma = 0.19$ (19%) per ristagno esofageo alla diagnosi > 23 cm e rischio di cancro $\gamma = 0.006$ (0.6%) per ristagno esofageo alla diagnosi ≤ 23 cm ;
- rischio di cancro $\gamma = 0.556$ (55.6%), $\gamma = 0.133$ (13.3%) e $\gamma = 0.004$ (0.4%) per diametro alla diagnosi > 71 mm, > 67 mm e ≤ 67 mm rispettivamente;
- rischio di cancro $\gamma = 0.066$ (6.6%) per durata dei sintomi di acalasia > 279.4 mesi.

L'albero di classificazione per il carcinoma squamocellulare, terminava con tre nodi finali corrispondenti a tre sottogruppi di pazienti (**Figura 4**). Secondo questo modello, soltanto i pazienti

con esito insufficiente del trattamento ai controlli clinico-strumentali ed acalasia sigmoidea presentavano un rischio di sviluppare il carcinoma squamocellulare pari a $P(\text{cancro}=1) \gamma=0.529$.

Dato che solo i pazienti con esito insufficiente del trattamento risultano essere a rischio di carcinoma, nel sottogruppo di 119 pazienti trattati chirurgicamente per acalasia scompensata, abbiamo analizzato le variabili preoperatorie e postoperatorie al fine di individuare quelle che si associano ad esito negativo dell'intervento.

Confrontando il gruppo con disfagia lieve (D0-D1) e quello con disfagia moderato-severa (D2-D3) all'ultimo controllo, differenze statisticamente significative sono state osservate per le seguenti variabili:

- diametro e ristagno esofageo preoperatorio e postoperatorio ($p<0.001$);
- percentuale di riduzione del ristagno da preoperatorio a postoperatorio ($p<0.001$)

All'analisi multivariata la variabile associata ad esito insoddisfacente, rappresentato dalla persistenza di disfagia moderato-severa postoperatoria, risultava essere solo il ristagno esofageo postoperatorio ($p<0.001$ odds ratio 1.325, I.C.95% 1.160-1.514).

In particolare, nei pazienti con persistenza di disfagia moderato-severa quale esito negativo dell'intervento chirurgico, il ristagno postoperatorio era significativamente maggiore rispetto ai pazienti con disfagia nulla o lieve (14 cm; IQR: 11.5-16.5 cm VS 6.35 cm; IQR: 5-13 cm). Inoltre il carcinoma epidermoidale è stato diagnosticato solo tra i pazienti del primo gruppo ($p<0.001$).

Nel gruppo di 41 pazienti con esofagite da reflusso post-miotomia, l'esofago di Barrett è stato riscontrato in 18 (43.9%), la displasia moderata in 13 (31.7%), la displasia di alto grado in 2 (4.87%) e l'adenocarcinoma in 3 casi (7.31%). La sequenza cronologica dello sviluppo dell'esofago di Barrett, displasia di alto grado ed adenocarcinoma dall'intervento di miotomia e dal trattamento chirurgico del reflusso gastroesofageo è riportata nella **Figura 5**.

L'esofago di Barrett era presente in 18 pazienti, 9 maschi (50%) e 9 femmine (50%) con età mediana di 44 anni (IQR 36-47 anni) alla diagnosi di acalasia. Cinque (27.77%) pazienti erano affetti da acalasia sigmoidea. Il diametro e ristagno mediani preoperatori erano di 50 mm (44.75-58.75 mm) e 18 cm (IQR 15.25-24 cm) rispettivamente, mentre nel postoperatorio si erano ridotti a 35 mm (IQR 32-38 mm) e 6 cm (IQR 4-8 cm) rispettivamente. In tutti i pazienti l'esito del trattamento era stato classificato come insufficiente a causa dei sintomi da reflusso gastroesofageo e l'esofagite.

Le caratteristiche clinico-radiologiche dei 5 pazienti affetti da displasia di alto grado/adenocarcinoma sono riportate nella **Tabella 3**. L'età mediana alla diagnosi di displasia di alto grado/adenocarcinoma era di 61 anni (IQR 54-76 anni). I pazienti #1 e #2, affetti da displasia di alto grado sono stati trattati con dissezione endoscopica sottomucosa. L'adenocarcinoma è stato diagnosticato in stadio avanzato nel paziente #5 al quale è stato posizionato uno stent esofageo a scopo palliativo. Nei rimanenti due casi (#3 e #4) è stata effettuata l'esofagectomia.

B. Studio prospettico dei risultati clinico-funzionali dopo intervento conservativo ed esofagectomia per acalasia scompensata

Tutti i 38 pazienti affetti da acalasia sigmoidea lamentavano disfagia severa (D3); i sintomi da reflusso erano presenti in 18 pazienti (47.36%): in 6 casi essi erano moderati, in 12 erano lievi. La durata mediana dei sintomi dell'acalasia era di 193.62 mesi (IQR 124.52-372.31 mesi). A 4 pazienti (10.52%) era stata diagnosticata esofagite da reflusso. Il diametro esofageo mediano era di 65 mm (IQR 65-67 mm), il ristagno esofageo era di 20 cm (IQR 19-22 cm).

Includendo nello studio gli 11 pazienti sottoposti ad esofagectomia per cancro, in assenza di recidiva di malattia, abbiamo ottenuto due gruppi: pazienti sottoposti ad Heller-Dor con pull-down (n=29) e pazienti sottoposti ad esofagectomia (n=20). Il primo gruppo (PDHD) era costituito da 11 maschi (37.93%) e 18 femmine (62.06%) con età mediana di 57 anni (IQR 49-69 anni). Il secondo gruppo (E) comprendeva 13 maschi (65%) e 7 femmine (35%) con età mediana di 64 anni (IQR 56-69 anni). I due gruppi sono omogenei per età mediana dei pazienti ($p= 0.321$). L'intervento di Heller-Dor con pull-down è stato eseguito in laparotomia mediana in 22 casi (75.86%) ed in videolaparoscopia in 7 (24.14%), sempre sotto controllo manometrico. Tre pazienti (10.34%) hanno sviluppato complicanze perioperatorie. In un caso è comparsa disfagia severa e rigurgito che sono regredite con terapia medica con procinetici; in un paziente l'esofagogramma di controllo ha evidenziato una piccola fistola completamente asintomatica nella sede della miotomia, trattata conservativamente. Nel terzo caso è stato necessario revisionare la plastica antireflusso perché ostacolava il transito esofageo. L'intervento di esofagectomia è stato eseguito secondo la tecnica di Ivor-Lewis in 12 casi (60%) e secondo Mc Keown in 8 casi (40%). L'intervento è stato condotto per via mininvasiva in 7 pazienti (35%). Tutti i nove pazienti sottoposti ad

esofagectomia per acalasia erano stati precedentemente sottoposti ad altri interventi chirurgici (4 miotomia addominale, 7 Heller-Dor), prevalentemente in altri ospedali. Le complicanze, osservate in 7 pazienti (35 %) sono state: fistole anastomotiche in 4 casi (trattate in maniera conservativa in 3 pazienti e chirurgicamente in un caso), un empiema trattato con sbrigliamento, un caso di ARDS ed una insufficienza respiratoria che ha richiesto ventilazione prolungata mediante cannula tracheostomica.

Il periodo di follow-up è stato di 134.13 mesi (IQR 92.37-167.03 mesi) per i pazienti sottoposti al trattamento conservativo e di 42.77 mesi (IQR 23.57-65.17 mesi) per quelli trattati con esofagectomia: nel primo gruppo esso è risultato essere significativamente più lungo ($p=0.001$). I risultati dell'ultimo controllo clinico-strumentale sono riportati nella **Tabella 4**. Dopo intervento di Heller-Dor con pull-down 3 pazienti (10.34%) lamentavano disfagia severa (D3) ed 8 (27.58%) disfagia lieve (D1). I sintomi da reflusso gastro esofageo erano presenti in 9 pazienti (31.03%) ed erano lievi (RS1). L'endoscopia esofagea ha mostrato la presenza di esofagite lieve (E1) in 4 (13.79%) e moderato-severa (E2-4) in 1 (3.44%). Il risultato complessivo dell'intervento è stato giudicato eccellente in 19 casi (65.51%), buono in 6 (20.68%), sufficiente in 3 (10.34%) ed insufficiente in 1 (3.44%).

Dopo intervento di esofagectomia, un paziente (5%) lamentava disfagia severa (D3), uno (5%) disfagia moderata (D2) e 5 (25%) disfagia lieve (D1). I sintomi da reflusso gastro esofageo erano presenti in 7 pazienti (35%): in 4 (20%) erano moderati (RS2) ed in 3 (15%) erano lievi (RS1). L'endoscopia esofagea ha mostrato la presenza di esofagite lieve (E1) in 4 (20%). Il risultato complessivo dell'intervento è stato giudicato eccellente in 10 casi (50%), buono in 5 (25%), sufficiente in 4 (20%) ed insufficiente in 1 (5%).

Non sono state riscontrate differenze statisticamente significative tra i due gruppi per quanto concerne l'esito dell'intervento valutato mediante parametri oggettivi ($p=0.515$).

Nei pazienti sottoposti a miotomia esofagea con pull-down la radiografia dell'esofago con pasto opaco ha mostrato una significativa riduzione del diametro e ristagno postoperatori rispetto ai valori preoperatori. In particolare: il diametro che preoperatoriamente era di 65 mm (IQR 65-67 mm) è diventato di 40 mm (IQR 40-45 mm) ($p<0.0001$) ed il ristagno si è ridotto da 20 cm (IQR 19-22 cm) a 6 cm (IQR 0-9 cm) ($p<0.0001$) (**Figura 6**).

L'analisi della qualità della vita non ha evidenziato differenze statisticamente significative per quanto concerne il dominio GH ($p=0.302$), RP ($p=0.107$), PF ($p=0.275$) e BP ($p=0.057$) (**Figura 7**). Punteggi significativamente più elevati nei domini RE ($p=0.012$), VT ($p<0.001$), MH ($p=0.001$) e SF ($p=0.014$) sono stati calcolati per il gruppo delle Heller-Dor con pull-down rispetto alle esofagectomie.

L'analisi della regressione lineare ha dimostrato una correlazione statistica tra l'esito dell'intervento chirurgico, valutato secondo scala multiparametrica (disfagia, sintomi da reflusso gastroesofageo, esofagite) e tutti gli otto domini del questionario SF-36. In particolare, la disfagia postoperatoria sembrava correlare inversamente con la salute generale (GH) ($p<0.001$ $r= -0.632$), i sintomi da reflusso gastroesofageo con la socialità (SF) ($p<0.001$ $r= -0.540$) e l'esofagite con la salute mentale (MH) ($p<0.001$ $r= -0.586$).

DISCUSSIONE

Nella valutazione delle due opzioni chirurgiche per il trattamento dell'acalasia scompensata, la tecnica conservativa e l'esofagectomia, secondo quanto indicato dalla Letteratura, abbiamo considerato il rischio di cancro epidermoidale ed i risultati clinico-funzionali a lungo termine delle due tecniche chirurgiche.

Questo studio ha prodotto i seguenti risultati:

- sono stati identificati i fattori di rischio, che definiscono in modo convincente il rischio di cancro epidermoidale nell'acalasia scompensata;
- tali fattori di rischio sono la durata dei sintomi dell'acalasia, il diametro ed il ristagno esofageo calcolati sulla base dell'esofagogramma eseguito alla diagnosi ;
- la miotomia esofagea con pull-down della giunzione esofago gastrica, a parità di risultati funzionali, garantisce una qualità della vita migliore rispetto all'esofagectomia, che peraltro è gravata da morbilità e mortalità nettamente maggiori.

I nostri dati confermano che il primum movens per il cancro è l'esofagite da ristagno. Il rischio di cancro è infatti risultato maggiore in presenza di diametro esofageo > 71 mm, ristagno esofageo > 23 cm e durata dei sintomi dell'acalasia > 279.4 mesi, confermando che i pazienti a rischio sono quelli affetti da acalasia scompensata. In Letteratura dati di prevalenza ed incidenza variano ampiamente; la maggior parte degli studi sono limitati dalla loro natura retrospettiva, casistiche ridotte e percentuali elevate di pazienti che hanno abbandonato il programma di controlli [19,45,46,54,55]. In una recente metanalisi la prevalenza del carcinoma squamoso dell'esofago risulta essere di 26 casi per 1000 pazienti affetti da acalasia [46]. Verosimilmente, la stasi del cibo

non digerito, la difficoltosa clearance dell'acido gastrico e la proliferazione batterica sarebbero responsabili della produzione di elevati livelli di acido lattico e nitrosamine e quindi dell'instaurazione di infiammazione cronica [47,48]. L'analisi istologica condotta su campioni di esofago resecato per acalasia sigmoidea ha mostrato iperplasia squamocellulare con papillomatosi, esofagite linfocitaria CD3 positiva ed elevati livelli di immunoreattività per p-53 [49,50]. Queste alterazioni, che si ipotizza giochino un ruolo nello sviluppo del carcinoma squamocellulare, generalmente si instaurano alcuni decenni dopo l'insorgenza dei sintomi di acalasia, quando la malattia è ormai in stadio avanzato [45,47,51,52]. Nella nostra casistica la prevalenza del carcinoma epidermoidale è stata di 31 casi ogni 1000 pazienti; esso si è manifestato solo in pazienti affetti da acalasia scompensata e dopo un periodo di tempo mediano di 34.25 anni (IQR 28.70 – 47.15 anni) dall'inizio dei sintomi di acalasia.

Nella nostra esperienza solo i pazienti affetti da acalasia scompensata con esito insufficiente del trattamento risultano essere a rischio di sviluppare il carcinoma squamoso. Nei pazienti con persistenza di disfagia moderato-severa, quale esito negativo dell'intervento chirurgico, il ristagno postoperatorio era significativamente maggiore rispetto ai pazienti con disfagia nulla o lieve. Tra i pazienti sottoposti ad intervento chirurgico per acalasia scompensata, il carcinoma epidermoidale è stato diagnosticato solamente in quelli con persistenza di ristagno esofageo postoperatorio elevato cui si associava disfagia moderato-severa. Al contrario, i pazienti sottoposti a trattamento chirurgico efficace, documentato da minimo ristagno postoperatorio e buon controllo dei sintomi, non hanno sviluppato il cancro. I nostri dati sembrano dimostrare ciò che in Letteratura è stato ipotizzato. Il rischio di carcinoma esofageo sembra correlato alle modalità di trattamento dell'acalasia: Brossard ha riportato un'incidenza di carcinoma esofageo 8 volte maggiore nei pazienti mai trattati e 4.5 volte maggiore in quelli dilatati

endoscopicamente rispetto ai pazienti operati di miotomia esofagea [45,56,57]. In questo scenario, alcuni Autori hanno ipotizzato che la terapia efficace e precoce potesse ridurre il rischio del cancro [43,47]. Nel nostro studio, il trattamento chirurgico efficace, caratterizzato da una significativa riduzione del ristagno postoperatorio e buon controllo dei sintomi sembra interrompere la cancerogenesi.

In conclusione, la definizione precisa dei fattori di rischio consente di proporre la terapia conservativa ai pazienti che non abbiano già acquisito tali parametri, nella consapevolezza che l'intervento interromperà la cancerogenesi innescata dall'esofagite da ristagno. Ai pazienti che abbiano già raggiunto i parametri di rischio, si offrirà l'opzione conservativa seguita da protocolli di follow-up clinico-strumentale ad intervallo regolare o in alternativa l'esofagectomia.

Infine i dati da noi prodotti con uno studio capillare su 50 anni di esperienza, permettono di identificare, tra i malati già trattati per acalasia, una popolazione a rischio di sviluppare il carcinoma epidermoidale o l'adenocarcinoma dell'esofago. Secondo le più recenti linee guida, i dati pubblicati in Letteratura non sono sufficienti per supportare i programmi di sorveglianza endoscopica [1,2,3]. In assenza della definizione di coorti a rischio, infatti, l'endoscopia di screening non risulta indicata sia perché svantaggiosa considerando il rapporto costi-benefici, sia perché inefficace nel miglioramento della prognosi [3,45,46]. I fattori di rischio identificati in questo studio consentono oggi di costruire protocolli di sorveglianza e diagnosi precoce su basi oggettive.

BIBLIOGRAFIA

1. Boeckstaens GE, Zaninotto G, Richter JE. Achalasia. *Lancet* 2014. Jan 4;383(9911):83-93.
2. Pandolfino, J. E. & Gawron, A. J. Achalasia, a systematic review. *JAMA* 2015;313:1841–1852
3. Vaezi MF, Pandolfino JE, Vela MF. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of achalasia. *Am J Gastroenterol*. 2013 Aug;108(8):1238-49.
4. Willis, T. *Pharmaceutice Rationalis Sive Diatribe de Medicamentorum Operationibus in Human Corpore*. Hagae Comitum, London, England;1674.
5. Howard, PJ, Maher, L, Pryde, A et al. Five year prospective study of the incidence, clinical features, and diagnosis of achalasia in Edinburgh. *Gut*. 1992;33:1011–1015.
6. Booy, JD, Takata, J, Tomlinson, G et al. The prevalence of autoimmune disease in patients with esophageal achalasia. *Dis Esophagus*. 2012;25:209–213.
7. Nunez, C, Garcia-Gonzalez, MA, Santiago, JL et al. Association of IL10 promoter polymorphisms with idiopathic achalasia. *Hum Immunol*. 2011;72:749–752.
8. Gockel, HR, Schumacher, J, Gockel, I et al. Achalasia: will genetic studies provide insights?. *Hum Genet*. 2010;128:353–364.
9. O'Neill OM, Johnston BT, Coleman HG. Achalasia: a review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes. *World J Gastroenterol* 2013;19:5806-12.
10. Eckardt, VF. Clinical presentations and complications of achalasia. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2001;11:281–292 (vi.).
11. Rohof, W. O. et al. Outcomes of treatment for achalasia depend on manometric subtype. *Gastroenterology* 2013;144:718–725.
12. Gupta M, Ghoshal UC, Jindal S, Misra A, Nath A, Saraswat VA. Respiratory dysfunction is common in patients with achalasia and improves after pneumatic dilation. *Dig Dis Sci*. 2014;59(4):744-752.
13. Duranceau A, Liberman M, Martin J et Al. End-stage achalasia. *Dis Esophagus* 2012;25(4):319–330.
14. Ellis FG. The natural history of the achalasia of the cardia. *Proc R Soc Med*. 1960 Aug;53:663-6.
15. Katz PO, Richter JE, Cowan R et al. Apparent complete lower esophageal sphincter relaxation in achalasia. *Gastroenterology* 1986;90:978–983.
16. Bogte A, Bredenoord AJ, Oors J, Siersema PD, Smout AJPM. Reproducibility of esophageal high-resolution manometry. *Neurogastroenterol Motil*. 2011;23(7):e271-e276.
17. Fox, M. R. & Bredenoord, A. J. Oesophageal high-resolution manometry: moving from research into clinical practice. *Gut* 2008;57:405–423.

18. Bredenoord, A. J. et al. Chicago classification criteria of esophageal motility disorders defined in high resolution esophageal pressure topography. *Neurogastroenterol. Motil.* 2012;24:57–65.
19. Di Simone MP, Felice V, D'Errico A, Bassi F, D'Ovidio F, Brusori S, Mattioli S. Onset timing of delayed complications and criteria of follow-up after operation for esophageal achalasia. *Ann Thorac Surg.* 1996 Apr;61(4):1106-10; discussion 1110-1. Erratum in: *Ann Thorac Surg* 1996 Aug;62(2):632.
20. Ruffato A, Mattioli S, Lugaresi ML, D'Ovidio F, Antonacci F, Di Simone MP. Long-term results after Heller-Dor operation for oesophageal achalasia. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006 Jun;29(6):914-9.
21. Mattioli S, Di Simone MP, Bassi F, Pilotti V, Felice V, Pastina M, Lazzari A, Gozzetti G. Surgery for esophageal achalasia. long-term results with three different techniques. *Hepatogastroenterology.* 1996 May-Jun;43(9):492-500.
22. Luketich JD, Fernando HC, Christie NA, Buenaventura PO, Keenan RJ, Ikramuddin S, Schauer PR. Outcomes after minimally invasive esophagomyotomy. *Ann Thorac Surg.* 2001 Dec;72(6):1909-12; discussion 1912-3.
23. E Heller Extramukose kardioplastik beim chroniseken kardiospasmus mit dilatiation des oesophagus *Mitt Greenzgeh Med Chir.* 1914;27:141-149.
24. J.H Zaaier Cardiospasm in the aged. *Ann Surg.*1923;77:615-617.
25. S Shimi, L.K Nathanson, A Cuschieri Laparoscopic cardiomyotomy for achalasia *J R Coll Surg Edinb,* 1991;36:152-154.
26. C Pellegrini, L.A Wetter, M Patti, et al. Thoracoscopic esophagomyotomy. Initial experience with a new approach for the treatment of achalasia. *Ann Surg.* 1992;216: 291-296.
27. Boeckxstaens, G. E. et al. Pneumatic dilation versus laparoscopic Heller's myotomy for idiopathic achalasia. *N. Engl. J. Med.* 2011;364:807-1816.
28. Annese, V. et al. GISMAD Achalasia Study Group. A multicentre randomized study of intrasphincteric botulinum toxin in patients with oesophageal achalasia. *Gut* 2000;46:597-600.
29. Inoue, H. et al. Per-oral endoscopic myotomy: a series of 500 patients. *J. Am. Coll. Surg.* 2015;221:256–264.
30. Swanstrom, LL, Kurian, A, Dunst, CM et al. Long-term outcomes of an endoscopic myotomy for achalasia: the POEM procedure. *Ann Surg.* 2012; 256: 659–667.

31. Bortolotti, M and Labo, G. Clinical and manometric effects of nifedipine in patients with esophageal achalasia. *Gastroenterology*. 1981; 80: 39–44.
32. Bortolotti, M., Mari, C., Lopilato, C., Porrizzo, G. & Miglioli, M. Effects of sildenafil on esophageal motility of patients with idiopathic achalasia. *Gastroenterology* 2000;118:253-257.
33. Faciani E, Mattioli S, Lugaresi ML, Di Simone MP, Bartalena T, Pilotti V. Improving the surgery for sigmoid achalasia: long-term results of a technical detail. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007 Dec;32(6):827-33. Epub 2007 Oct 10.
34. Felix VN. Esophagectomy for end-stage achalasia. *Ann N Y Acad Sci*. 2016;1381(1):92–97.
35. Ellis FH Jr, Olsen AM. Achalasia of the esophagus. *Major Probl Clin Surg* 1969;9:1–221.
36. Fekete F, Breil P, Tossen JC. Reoperation after Heller's operation for achalasia and other motility disorders of the esophagus: a study of eighty-one reoperations. *Int Surg* 1982;67:103–110.
37. Orringer MB, Stirling MC. Esophageal resection for achalasia: indications and results. *Ann Thorac Surg*. 1989;47(3):340-345.
38. Peters JH, Kauer WK, Crookes PF et al. Esophageal resection with colon interposition for end-stage achalasia. *Arch Surg* 1995;130(6):632-636.
39. Banbury MK, Rice TW, Goldblum JR et al. Esophagectomy with gastric reconstruction for achalasia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;117(6):1077-1084.
40. Molena D, Yang S.C. Surgical management of end stage achalasia. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2012 Spring;24(1):19-26.
41. R.S. Sandler, O. Nyren, A. Ekbom, G.M. Eisen, J. Yuen, S. Josefsson. The risk of esophageal cancer in patients with achalasia. A population-based study. *JAMA*. 1995;274:1359-1362.
42. M.A. Meijssen, H.W. Tilanus, M. van Blankenstein, W.C. Hop, G.L. Ong. Achalasia complicated by oesophageal squamous cell carcinoma: a prospective study in 195 patients. *Gut*.1992;33:155-158.
43. S. Aggestrup, J.C. Holm, H.R. Sorensen. Does achalasia predispose to cancer of the esophagus? *Chest*.1992;102:1013-1016.
44. J.M. Streitz Jr., F.H. Ellis Jr., S.P. Gibb, G.M. Heatley. Achalasia and squamous cell carcinoma of the esophagus: analysis of 241 patients *Ann Thorac Surg*.1995;59:1604-1609.

45. Leeuwenburgh, P. Scholten, J. Alderliesten, H.W. Tilanus, C.W. Looman, E.W. Steijerberg, et al. Long-term esophageal cancer risk in patients with primary achalasia: a prospective study. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:2144-2149.
46. Tustumi F, Bernardo WM, da Rocha JRM et al. Esophageal achalasia: a risk factor for carcinoma. A systematic review and meta-analysis. *Dis Esophagus.* 2017;30:1–8.
47. Ribeiro U Jr, Posner MC, Safatle-Ribeiro AV, et al. Risk factors for squamous cell carcinoma of the oesophagus. *Br J Surg* 1996; 83: 1174-85.
48. Wychulis AR, Woolam GL, Anderson HA, et al. Achalasia and carcinoma of the esophagus. *JAMA.* 1971;215:1638–41.
49. Lehman, MB, Clark, SB, Ormsby, AH et al. Squamous mucosal alterations in esophagectomy specimens from patients with end-stage achalasia. *Am J Surg Pathol.* 2001; 25: 1413–1418.
50. Leeuwenburgh, I, Gerrits, MM, Capello, A et al. Expression of p53 as predictor for the development of esophageal cancer in achalasia patients. *Dis Esophagus.* 2010; 23: 506–511.
51. Dunaway PM, Wong RK. Risk and surveillance intervals for squamous cell carcinoma in achalasia. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2001;11:425–434.
52. Chaber-Ciopinska A, Kiprian D, Kawecki A, Kaminski MF. Surveillance of patients at high-risk of squamous cell esophageal cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2016 Dec;30(6):893-900.
53. Park JC, Lee YC, Kim SK, Kim YJ, Shin SK, Lee SK, Kim H, Kim CB. Achalasia combined with esophageal cancer treated by concurrent chemoradiation therapy. *Gut Liver.* 2009 Dec;3(4):329-33.
54. Peracchia A, Segalin A, Bardini R, Ruol A, Bonavina L, Baessato M. Esophageal carcinoma and achalasia: prevalence, incidence and results of treatment. *Hepatogastroenterology.* 1991 Dec;38(6):514-6.
55. Zaninotto, G, Rizzetto, C, Zambon, P et al. Long-term outcome and risk of oesophageal cancer after surgery for achalasia. *Br J Surg.* 2008; 95: 1488–1494.
56. A.J. Eckardt, V.F. Eckardt. Editorial: cancer surveillance in achalasia: better late than never? *Am J Gastroenterol.* 2010;105:2150–2152.
57. K. Zendejdel, O. Nyren, A. Edberg, W. Ye Risk of esophageal adenocarcinoma in achalasia patients, a retrospective cohort study in Sweden. *Am J Gastroenterol.* 2011;106:57–61.
58. Leeuwenburgh I, Scholten P, Caljé TJ, et al. Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma are common after treatment for achalasia. *Dig Dis Sci* 2013; 58: 244-52.

59. Mattioli S, Ruffato A, Lugaresi M, Pilotti V, Aramini B, D'Ovidio F. Long-term results of the Heller-Dor operation with intraoperative manometry for the treatment of esophageal achalasia. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010 Nov;140(5):962-9.
60. Schuchert MJ, Luketich JD, Landreneau RJ et al. Minimally invasive surgical treatment of sigmoidal esophagus in achalasia. *J Gastrointest Surg.* 2009;13(6):1029–1035.
61. Pantanali CA, Herbella FA, Henry MA, Mattos Farah JF, Patti MG. Laparoscopic Heller myotomy and fundoplication in patients with Chagas' disease achalasia and massively dilated esophagus. *Am Surg.* 2013 Jan;79(1):72-5.
62. Mineo TC, Ambrogi V. Long-term results and quality of life after surgery for oesophageal achalasia: one surgeon's experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;25:1089–1096.
63. Howard JM1, Ryan L, Lim KT, Reynolds JV. Oesophagectomy in the management of end-stage achalasia - case reports and a review of the literature. *Int J Surg.* 2011;9(3):204-8.
64. Eldaif, SM, Mutrie, CJ, Rutledge, WC et al. The risk of esophageal resection after esophagomyotomy for achalasia. *Ann Thorac Surg.* 2009; 87: 1558–1562 (discussion 62–63).
65. Aiolfi A, Asti E, Bonitta G, Bonavina L. Esophagectomy for End-Stage Achalasia: Systematic Review and Meta-analysis. *World J Surg.* 2017 Oct 11. doi: 10.1007/s00268-017-4298-7.
66. Molena D, Mungo B, Stem M et al. Outcomes of esophagectomy for esophageal achalasia in the United States. *J Gastrointest Surg.* 2014;18(2):310–317.
67. Glatz SM, Richardson JD. Esophagectomy for end stage achalasia. *J Gastrointest Surg* 2007;11:1134–1137.
68. Gockel I, Kneist W, Eckardt VF, Oberholzer K, Junginger T. Subtotal esophageal resection in motility disorders of the esophagus. *Dig Dis.* 2004;22(4):396-401.
69. Miller DL, Allen MS, Trastek VF et al. Esophageal resection for recurrent achalasia. *Ann Thorac Surg.* 1995;60(4):922–925.
70. Palanivelu C, Rangarajan M, Jategaonkar PA et al () Laparoscopic transhiatal esophagectomy for 'sigmoid' megaesophagus following failed cardiomyotomy: experience of 11 patients. *Dig Dis Sci.* 2008;53(6):1513–1518.
71. Devaney EJ, Iannettoni MD, Orringer MB et al. Esophagectomy for achalasia: patient selection and clinical experience. *Ann Thorac Surg.*2001;72(3):854–858.
72. Pinotti HW, Cecconello I, da Rocha JM et al. Resection for achalasia of the esophagus. *Hepatogastroenterology.*1991;38(6):470–473.

73. Mattioli S, Pilotti V, Felice V, Di Simone MP, D'Ovidio F, Gozzetti G. Intraoperative study on the relationship between the lower esophageal sphincter pressure and the muscular components of the gastro-esophageal junction in achalasic patients. *Ann Surg.* 1993 Nov;218(5):635-9.
74. Possati L, Bragaglia R, Mattioli S, Spangaro M, Bortolotti M, Bassi F. Surgical management of achalasia of the esophagus. In *Serono Symposium No.43, "Medical and surgical problems of the esophagus"* edited by S. Stipa, R.H.R. Belsey and A. Moraldi, 1981 Academic Press, London and New York.
75. Possati L, Bragaglia R, Mattioli S, Spangaro M, Bortolotti M, Bassi F. Results of the surgical management of achalasia. In *Serono Symposium No.43, "Medical and surgical problems of the esophagus"* edited by S. Stipa, R.H.R. Belsey and A. Moraldi, 1981 Academic Press, London and New York.
76. Bortolotti M, Labò G, Bragaglia R, Mattioli S, Possati L. Electromyographic study in diffuse esophageal spasm and achalasia. In *"Motility of the digestive tract"* edited by M. Wienbeck, Raven Press, New York 1982.
77. Gozzetti G, Mattioli S, Spangaro M, Pilotti v, Bassi F, Felice V, Conci A, Lerro F. Results of surgical therapy of achalasia with three different techniques. In *"Diseases of the esophagus"* edited by J.R. Siewert and A.H.Holscher, Spriger-Verlag.
78. Mattioli S. Dor repair. In *Esophageal Surgery* edited by G. Pearson. Churcill Livingstone 1995.
79. Mattioli S. Open techniques for Dor and Toupet repairs. In *Esophageal Surgery* edited by G. Pearson. Churcill Livingstone 2002.
80. Ashrafi A.S., Luketich J.D., Mattioli S. Open Toupet and Dor partial fundoplication. In *Esophageal Surgery* edited by G. Pearson. Churcill Livingstone 2008.
81. Mattioli S, Gozzetti G, Spangaro M, Pilotti V. Management of Achalasia: Transabdominal Myotomy and Anterior Hemifundoplication with Intraoperative Manometry. American College of Surgeons. Ciné-Med, Inc. 127 Main Street North, Woodbury, CT.
82. Mattioli S, Gozzetti G, Di Simone MP, Pilotti V. Management of Esophageal Achalasia: Laparoscopic Heller Myotomy and Dor Anterior Hemifundoplication Procedure with Intraoperative Manometry. American College of Surgeons. Ciné-Med, Inc. 127 Main Street North, Woodbury, CT.
83. Vantrappen G, Hellmans J, editors. *Diseases of the esophagus.* New York: Springer; 1974.
84. Visick C. In Williams A, Cox AG, editors. *Vagotomy on trial.* Pitman Press: Bath; 1973.
85. Savary M, Miller G. *The Esophagus. Handbook and Atlas of Endoscopy.* Solothurn: Gassmann Verlag, AG, 1978.

86. Ismail-Beigi F, Horton PF, Pope II CE. Histological consequences of gastroesophageal reflux in man. *Gastroenterology* 1970;58: 163-74.
87. Ismail Beigi F, Pope CE II. Distribution of the histological changes of gastroesophageal reflux in the distal esophagus of man. *Gastroenterology* 1974;66:1109-14.
88. Lundell LR, Dent J, Bennett JR, Blum AL, Armstrong D, Galimiche JP, et al. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut*.1999;45:172-80.
89. Morson BC, Dawson IMP, Day DW, Jass JR, Price AB, Williams GT. *Morson & Dawson's gastrointestinal pathology* (3rd ed.), Blackwell Scientific, New York.1990: 42-52.
90. Mattioli S, Ruffato A, Di Simone MP, Lugaresi ML, D'Ovidio F. Comparison between subjective and objective assessment of the long-term results after the Heller-Dor operation in patients affected by oesophageal achalasia. *Dig Liver Dis*. 2006 Aug;38(8):544-51.

ICONOGRAFIA

TABELLE

(a) Scala di valutazione semiquantitativa: disfagia (D)	
D0 Assenza di sintomi	
D1 Disfagia per i cibi solidi o liquidi che insorge da due a quattro volte al mese	
D2 Disfagia per i cibi solidi o liquidi che insorge da due a quattro volte alla settimana	
D3 Disfagia per i cibi solidi o liquidi che insorge quotidianamente	
(b) Scala di valutazione semiquantitativa: sintomi da reflusso gastroesofageo (RS)	
RS0 Assenza di sintomi	
RS1 Pirosi o dolore retrosternale spontaneo o posturale con o senza rigurgito che avvengono da due a quattro volte al mese	
RS2 Pirosi o dolore retrosternale spontaneo o posturale con o senza rigurgito che avvengono da due a quattro volte alla settimana	
RS3 Pirosi o dolore retrosternale spontaneo o posturale con o senza rigurgito e fenomeni di aspirazione che avvengono quotidianamente	
(c) Scala di valutazione semiquantitativa: esofagite da reflusso gastroesofageo (E)	
E0 Mucosa normale	
E1 iperemia, edema e/o istologia positive per esofagite da reflusso	
E2 Erosioni singole o multiple non confluenti	
E3 Erosioni multiple confluenti	
E4 Ulcere profonde, stenosi, esofago di Barrett	
(d) Scala di valutazione semiquantitativa: esito del trattamento	
Eccellente	D0, RS0, E0
Buono	D1, RS1, E0
Sufficiente	D2, RS2, E1
Insufficiente	D3, RS3, E2-4

Tabella 1. Scala di valutazione semiquantitativa per disfagia (a), sintomi da reflusso gastroesofageo (b), esofagite da reflusso gastroesofageo (c) ed esito del trattamento (d).

N	Sesso	Età alla diagnosi di acalasia	Durata dei sintomi di acalasia	Diametro alla diagnosi	Ristagno alla diagnosi	Trattamento dell'acalasia	Diametro all'ultimo controllo	Ristagno all'ultimo controllo	Grado di disfagia all'ultimo controllo	Durata del follow-up	Età alla diagnosi di cancro	Terapia del carcinoma
1	M	27	318	71	25	AM+ AM	55	18	D2	222	45	esofagectomia
2	M	37	582	74	24	AM	45	11	D3	439	73	esofagectomia
3	M	39	575	68	24	AM	40	15	D3	416	73	esofagectomia
4	F	33	486	68	25	AM+AM+TM	41	14	D3	354	62	chemioterapia
5	M	34	572	90	14	HD	60	12	D3	376	66	chemioterapia + stenting
6	M	51	394	70	22	HD	40	6	D3	238	71	esofagectomia
7	M	56	280	95	32	AM+ HD	75	15	D2	196	72	esofagectomia
8	F	45	428	72	24	AM	40	14	D2	248	65	esofagectomia
9	M	31	627	72	24	AM	41	14	D3	447	68	esofagectomia
10	M	56	362	72	24	AM	40	15	D3	48	60	chemioterapia
11	F	59	502	72	24	AM	40	14	D3	142	70	chemioterapia
12	M	54	339	72	24	PD	73	25	D2		54	esofagectomia
13	M	76	384	65	19	HD	63	16	D3	18	78	chemio-radioioterapia
14	F	48	390	72	24	M	72	25	D2		48	esofagectomia
15	M	46	297	72	24	PD	73	25	D2		46	chemioterapia
16	M	9	792	72	24	AM	40	15	D3	693	67	esofagectomia
17	M	47	546	72	24	PD	72	25	D2		47	esofagectomia
18	M	51	288	65	28	HD	35	12	D3	126	61	esofagectomia

Tabella 2. Caratteristiche clinico-radiologiche dei 17 pazienti con carcinoma epidermoidale ed un paziente con carcinosarcoma (paziente #12). AM: miotomia addominale; TM: miotomia toracica; HD: Heller-Dor; PD: dilatazione pneumatica; M: terapia medica.

N	Sesso	Età alla diagnosi di acalasia	Diametro alla diagnosi	Ristagno alla diagnosi	Intervento chirurgico	Diametro all'ultimo controllo	Ristagno all'ultimo controllo	Sintomi da GER all'ultimo controllo	Durata del follow-up	Età alla diagnosi di adenocarcinoma/HGD	Trattamento del cancro
1	F	35	42	17	TM	37	8	RS 2	500	76	dissezione sottomucosa
2	M	40	69	24	TM	61	19	RS 3	480	81	dissezione sottomucosa
3	M	10	50	16	AM	32	10	RS 2	523	54	esofagectomia
4	M	39	65	29	AM	60	14	RS 3	102	43	esofagectomia
5	F	72	72	24	AM	32	3	RS 3	279	82	stenting

Tabella 3. Caratteristiche clinico-radiologiche dei 3 pazienti con displasia di alto grado (paziente #1 e #2) e dei 3 pazienti con adenocarcinoma. GER: reflusso gastroesofageo; HGD: displasia di alto grado; AM: miotomia addominale; TM: miotomia toracica.

	Heller-Dor con pull down (n=29)	Esofagectomie (n= 20)
Disfagia		
D0	18 (62.06%)	13 (65%)
D1	8 (27.58%)	5 (25%)
D2	-	1 (5%)
D3	3 (10.34%)	1 (5%)
Sintomi da reflusso gastroesofageo		
RS0	20 (68.96%)	13 (65%)
RS1	9 (31.03%)	3 (15%)
RS2	-	4 (20%)
RS3	-	-
Esofagite		
E0	24 (82.75%)	16 (80%)
E1	4 (13.79%)	4 (20%)
E2	-	-
E3	1 (3.44%)	-
Esito dell'intervento		
eccellente	19 (65.51%)	10 (50%)
buono	6 (20.68%)	5 (25%)
sufficiente	3 (10.34%)	4 (20%)
insufficiente	1 (3.44%)	1 (5%)

Tabella 4. Dati clinico-strumentali postoperatori ed esito dell'intervento dei pazienti sottoposti ad Heller-Dor con pull-down della giunzione esofagogastrica ed esofagectomia.

FIGURE

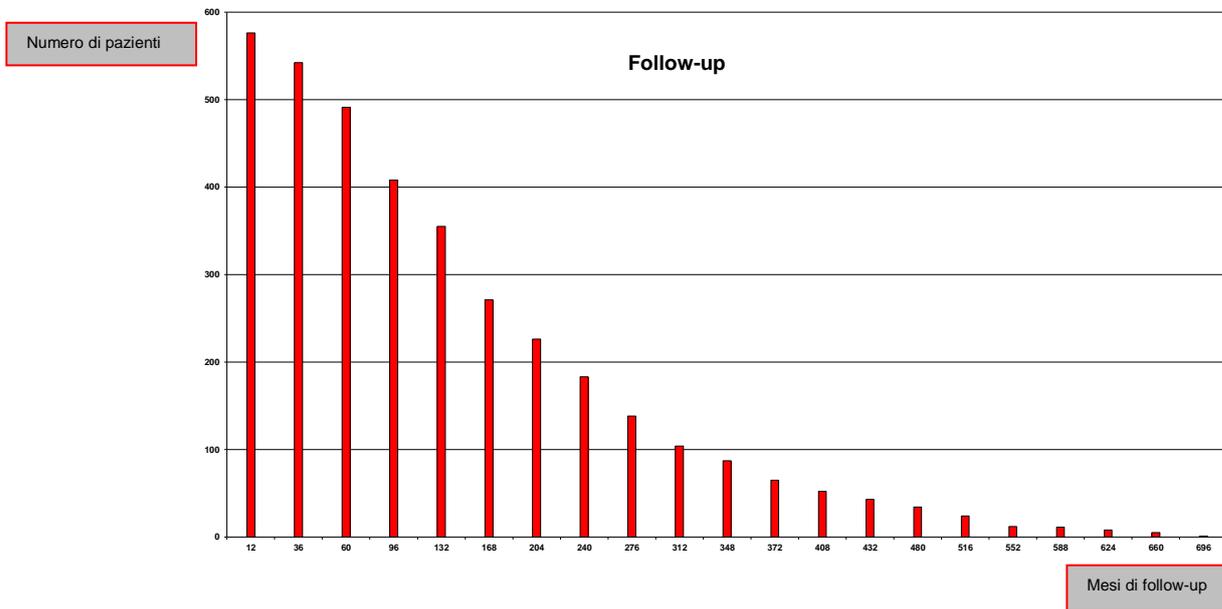


Figura 1. Numero di pazienti (ordinate) ad ogni controllo clinico-strumentale (ascisse).

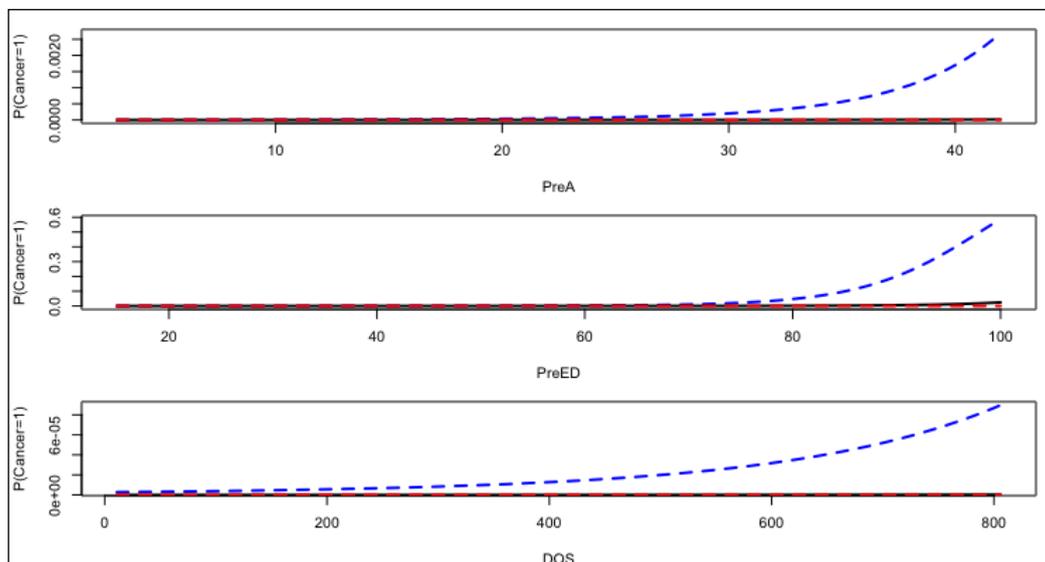


Figura 2. Fattori di rischio per lo sviluppo del carcinoma epidermoidale. Il rischio di cancro previsto, $P(\text{Cancer}=1)$ è rappresentato con una linea nera continua ed il corrispondente intervallo di confidenza 95% è rappresentato con una linea tratteggiata blu (limite superiore) ed una linea tratteggiata rossa (limite inferiore). PreA: ristagno esofageo preoperatorio; PreED: diametro esofageo preoperatorio; DOS: durata dei sintomi di acalasia.

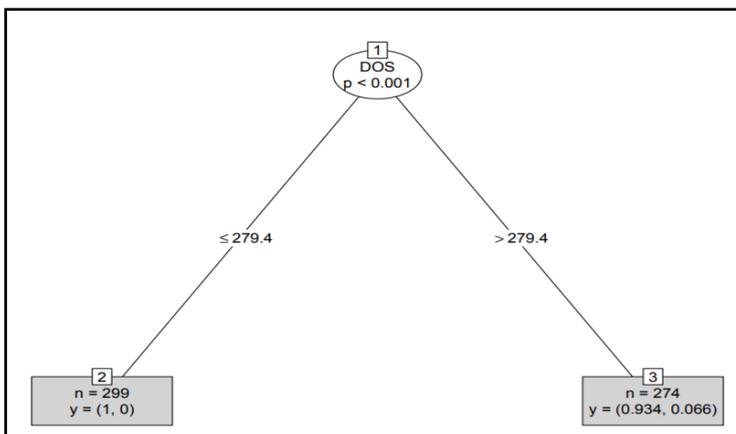
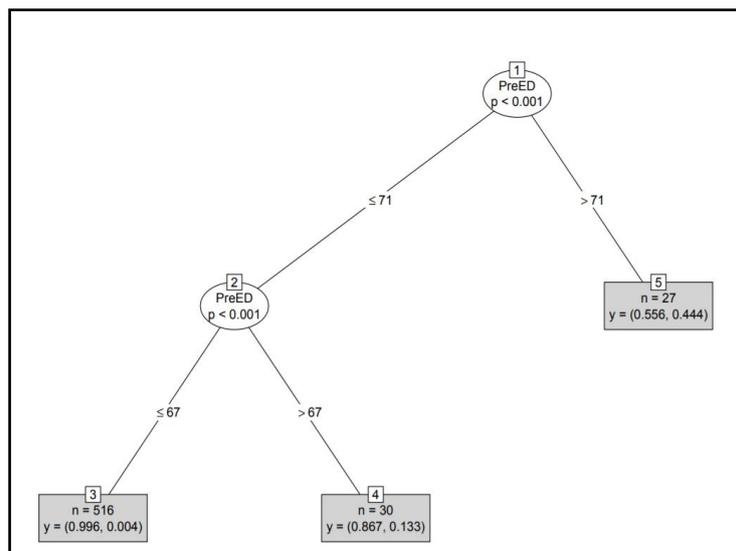
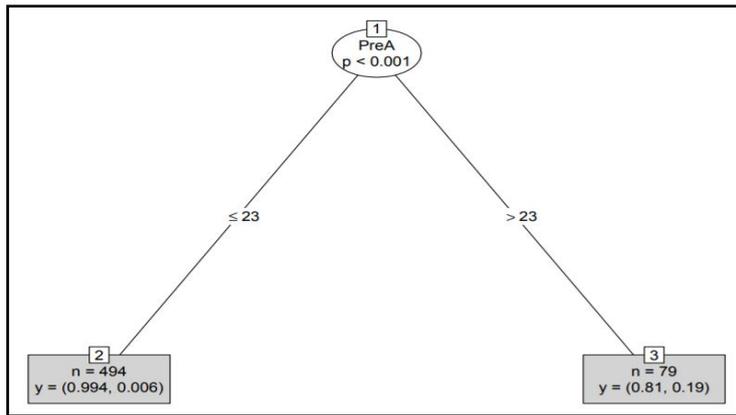


Figura 3. A, B, C: Alberi di regressione per le tre variabili predittive. Il rischio di sviluppare il carcinoma epidermoidale per i pazienti con ristagno esofageo preoperatorio >23 cm, con diametro > 71 mm e durata dei sintomi di acalasia > 279.4 mesi è stato stimato essere del 19.9%, 55.6% and 6.6% rispettivamente. Il rischio di sviluppare il carcinoma epidermoidale per i pazienti con ristagno esofageo preoperatorio ≤ 23 cm, con diametro ≤ 67 mm e diametro compreso tra 67 e 70 mm è stato stimato essere dello 0.6%, 0.4% and 13.3% rispettivamente. PreA: ristagno esofageo preoperatorio; PreED: diametro esofageo preoperatorio; DOS: durata dei sintomi di acalasia.

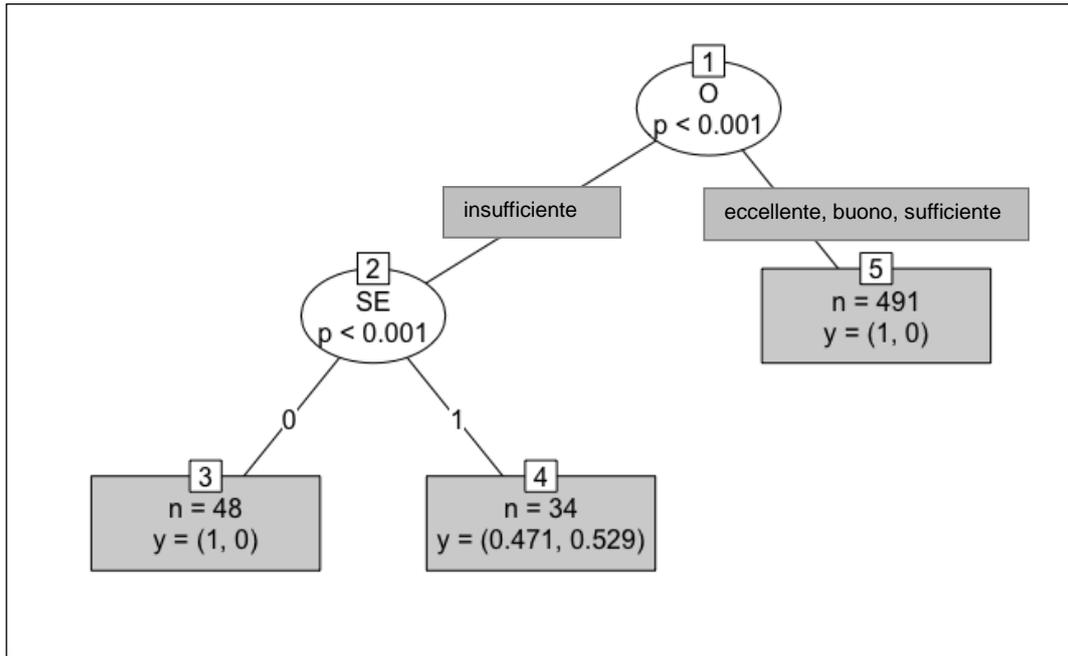


Figura 4. Albero di classificazione per il carcinoma epidermoidale. I tre nodi finali corrispondono a tre sottogruppi di pazienti. Soltanto i pazienti con esito insufficiente del trattamento ai controlli clinico-strumentali ed acalasia sigmoidea presentavano un rischio di sviluppare il carcinoma squamocellulare pari a $P(\text{cancro}=1) y=0.529$. O: esito del trattamento; SE: esofago sigmoideo.

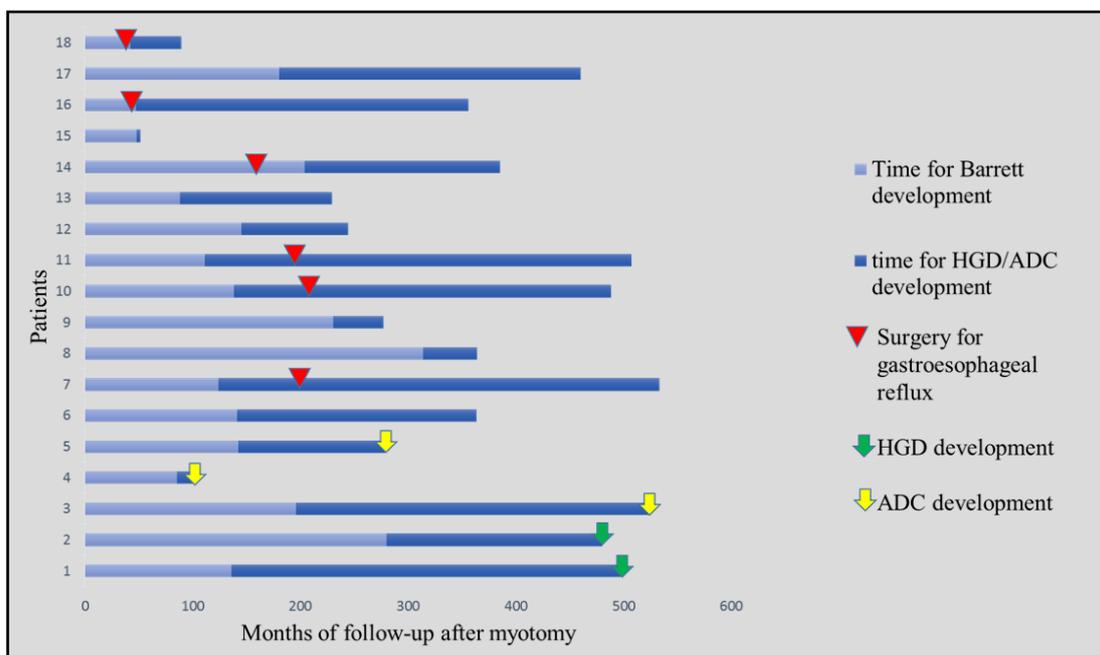


Figura 5. Sequenza cronologica dello sviluppo dell'esofago di Barrett, displasia di alto grado ed adenocarcinoma dall'intervento di miotomia e dal trattamento chirurgico del reflusso gastroesofageo. HGD: displasia di alto grado; ADC: adenocarcinoma.

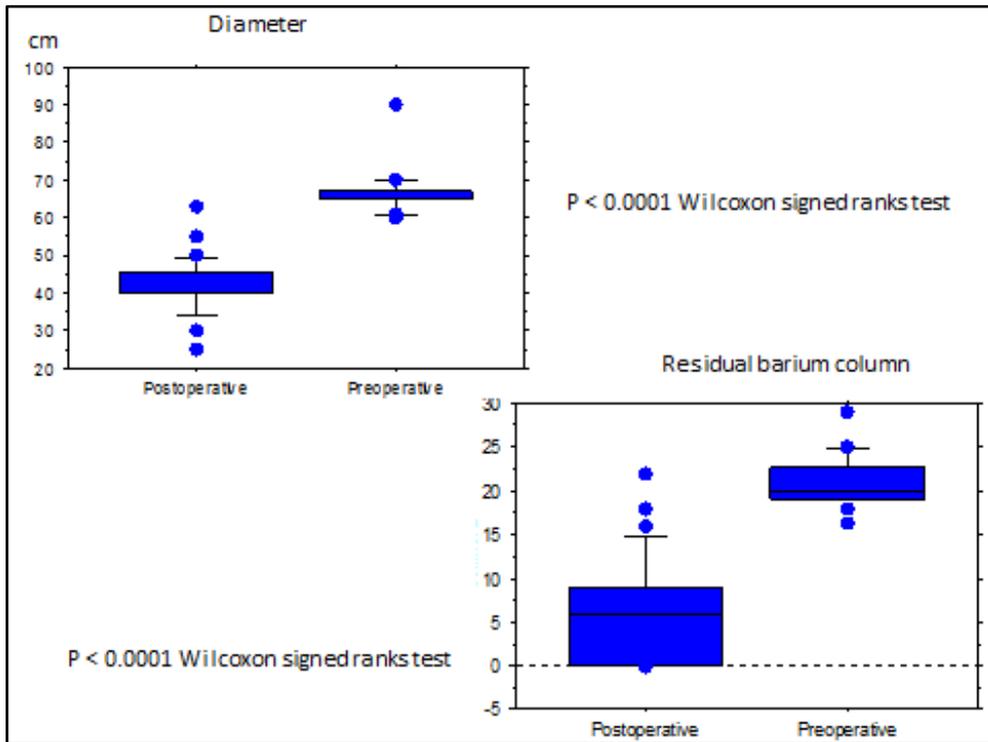


Figura 6. Variazione del diametro e del ristagno postoperatorio rispetto al valore preoperatorio nel gruppo di pazienti sottoposti ad intervento di Heller-Dor con pull-down della giunzione esofago-gastrica.

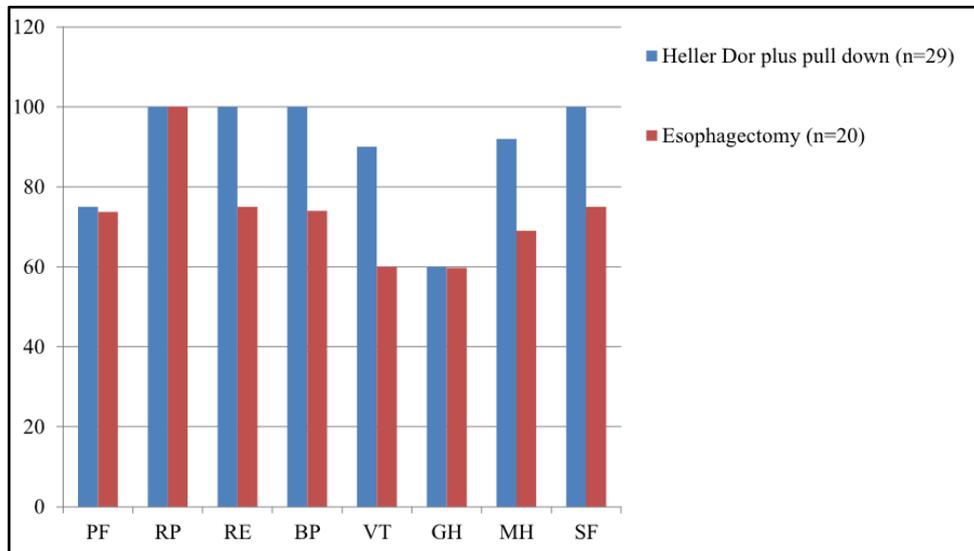


Figura 7. Punteggi degli otto domini del questionario SF-36 nel gruppo delle Heller-Dor con pull-down della giunzione esofago-gastrica (colonna blu) e nel gruppo delle esofagectomie (colonna rossa). PF: funzione fisica; RP: limitazione delle attività a causa della condizione fisica; RE: limitazione delle attività a causa della condizione emotiva; BP: dolore somatico; GH: salute generale; VT: vitalità; MH: salute mentale; SF: socialità.