

Achalasia

บรรยายโดย อ.นพ.มล.พันธุ์ภัทร์ จักรพันธุ์
 อาจารย์ที่ปรึกษา นพ.อิทธิพล วิรัตน์ภานุ
 เรียบเรียงโดย พญ.กัญญวิศน์ อัครลาวัณย์

Anatomy of esophagus

Esophagus (หลอดอาหาร) เป็นทางผ่านของ food bolus จาก ปากไปถึงกระเพาะอาหาร โดย proximal part ประกอบไปด้วย striated muscle distal part smooth muscle

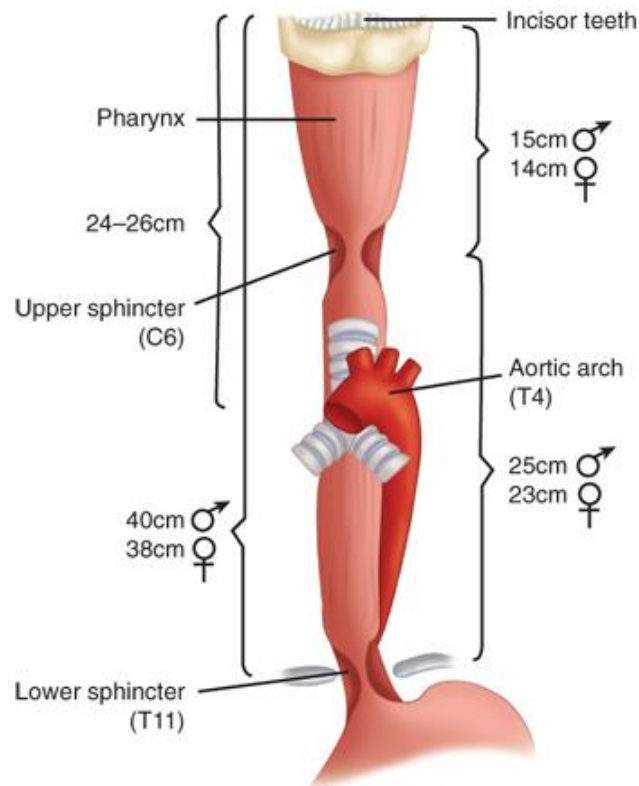


Fig. 1 Anatomy of esophagus¹

Achalasia

ความผิดปกติของ motility function ของหลอดอาหารโดยมี primary disorder ที่บริเวณ esophageal sphincter ทำให้เกิด outflow obstruction

Pathophysiology

จากการศึกษาในปัจจุบันยังไม่สามารถทราบสาเหตุของการเกิดโรคที่แน่ชัด โดยมีข้อสันนิษฐานว่าอาจเกิดจากการติดเชื้อไวรัสบางชนิดหรือภาวะ autoimmune ทำให้เกิดการอักเสบและเกิดการทำลาย myenteric plexus ซึ่งจะส่งผลกระทบต่อ dysfunction of LES โดยความผิดปกติที่เกิดขึ้นสามารถแบ่งกลุ่มใหญ่ๆได้เป็น hypermotility และ hypomotility โดย Inadequate inhibition of contraction(hypermotility) ทำให้เกิด exaggerated contraction, poor relaxation, simultaneous contraction (spastic disorder in extreme of achalasia) และ Failure of contraction (hypomotility) involve esophageal body /LES grade by number of failed contraction by amplitude of transmit swallow

Sign and symptom

- Dysphagia ทั้ง solid และ liquid food พบได้ 98%
- Heartburn พบได้ 27% to 42%
- Regurgitation
- Frequent choking or vomiting symptoms มักพบในผู้ป่วยที่มี BMI>30
- Weight loss พบได้ 35% to 91%
- Sitophobia กลัวที่จะต้องรับประทานอาหาร

Associated abnormalities

- Distal esophageal acid exposure leads to infection stasis และ caustic injury
- Epiphrenic diverticula
- Megaesophagus (sigmoid esophagus)
- Cancer 3.5% ของผู้ป่วย achalasia ตรวจพบว่ามี esophageal squamous cell carcinoma ตรวจพบหลังจากวินิจฉัย achalasia เป็นระยะเวลาเฉลี่ย 25 ปี และในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยวิธี Pneumatic dilatation ตรวจพบว่ามี new case of Barret's esophagus 28/331 และตรวจพบว่ามี Barrett's adenocarcinoma 2/28 ที่เวลาเฉลี่ย 8.9 ปี ดังนั้น ASGE จึงไม่ได้แนะนำให้ทำ cancer surveillance ในผู้ป่วย achalasia แต่ก็มีเหตุผลที่สมควรทำหากตรวจติดตามอาการจนถึงปีที่ 15 หลังจากเริ่มวินิจฉัย achalasia ครั้งแรก

Differential diagnosis

ภาวะ pseudo achalasia /secondary achalasia เกิดได้จากหลายสาเหตุ เช่น

- cancer (75% cancer of cardia, lymphoma, lung, pancreas, prostate, liver)
- Chaga disease
- Intestinal pseudo obstruction after surgery

โดยที่เราจะสงสัยภาวะ secondary achalasia เมื่อผู้ป่วยมีประวัติ progressive dysphagia น้อยกว่า 1 ปี, น้ำหนักตัวลดลงมาก (โดยมากเามามากกว่า 6.8 กิโลกรัม) และ อายุมากกว่า 55 ปี

Diagnosis

มี investigation หลายวิธีการที่จะช่วยในการวินิจฉัย achalasia แต่สิ่งที่สำคัญคือการแยกโรคมาเร็งให้ได้ ดังนั้นจึงมี imaging และ investigation modality อื่นๆ ที่ช่วยในการวินิจฉัย เช่น EGD, barium esophagogram, CT, Video esophagography, High-resolution manometry เป็นต้น

1. Barium swallow²

Sensitivity 45% จะพบลักษณะจำเพาะที่เรียกว่า bird beak appearance โดย narrow segment สั้นกว่า 3 เซนติเมตร และ mucosal ควรจะมีลักษณะเรียบ หากลักษณะที่ตรวจพบเป็น long segment with irregular mucosa ให้สงสัยว่าอาจเป็น malignant lesion

โดย esophagogram นั้นสามารถแบ่งขนาดของหลอดอาหารที่ขยายตัวได้ออกเป็น 4 grade

- Size น้อยกว่าหรือเท่ากับ 3 เซนติเมตร
- Size มากกว่า 3 เซนติเมตร แต่ไม่ถึง 6 เซนติเมตร
- Size มากกว่า 6 เซนติเมตร
- Size มากกว่า 6 เซนติเมตร โดยมีลักษณะของหลอดอาหารคล้าย sigmoid

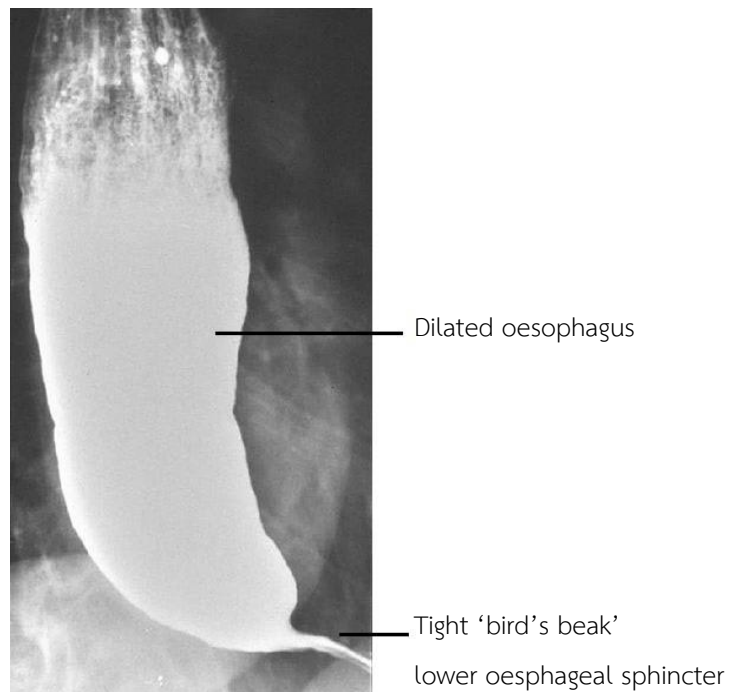


Fig. 2 Barium swallow show achalasia³

2. Video esophagography

Overall sensitivity 58%-95% สามารถมองเห็น

- Esophageal dilatation
- Narrow EGJ
- Lack of peristalsis fluoroscopically

เมื่อตรวจพบว่ามีคามผิดปกติจากภาพทางรังสี AGA guideline แนะนำให้ทำ EGD เพื่อ exclude malignancy lesion ในผู้ป่วย achalasia ทุกราย

3. Esophagogastroduodenoscopy (EGD)

ไม่ได้เป็น diagnostic tool ในการวินิจฉัย achalasia เนื่องจาก poor sensitivity and specificity ซึ่งอาจพบว่า no opening of LES (puckered EGJ) ในขณะที่มี air insufflation การทำ EGD ในผู้ป่วย achalasia จึงมีจุดประสงค์เพื่อแยกโรค pseudo achalasia เท่านั้นโดยพบว่า 1/3 ของผู้ป่วยมี submucosal mass ดังนั้นหากสงสัยว่ามีก้อนมากดเบียดการส่งตรวจ CT เพื่อช่วยในการวินิจฉัยเพิ่มเติม

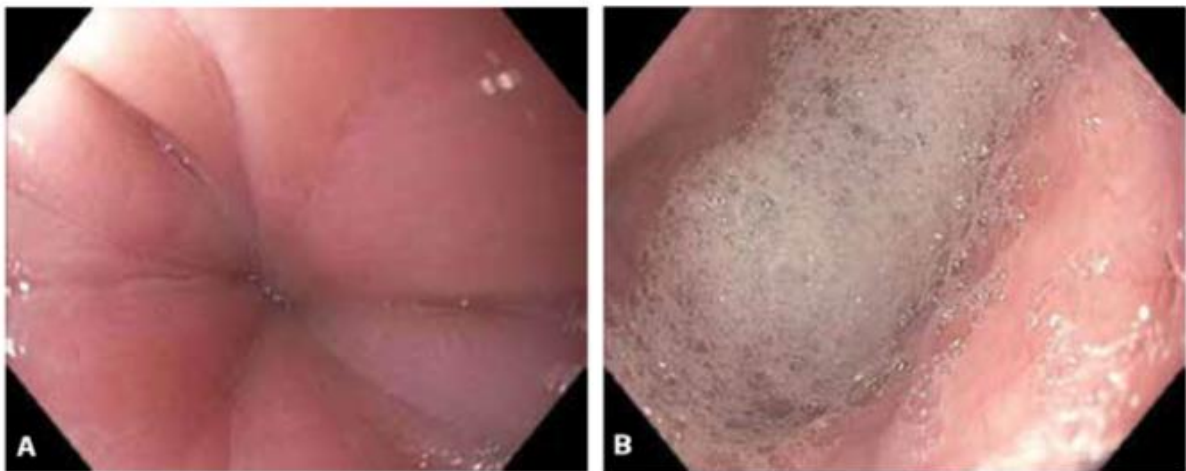


Fig. 3 EGD for achalasia³

A. Puckered EG Junction

B. Retain saliva in esophagus

แต่ในปี 2012 ตาม Japanese guideline for esophageal achalasia ได้มีการแนะนำ typical endoscopic finding สำหรับช่วยในการวินิจฉัย achalasia ดังแสดงในภาพ Fig. 4

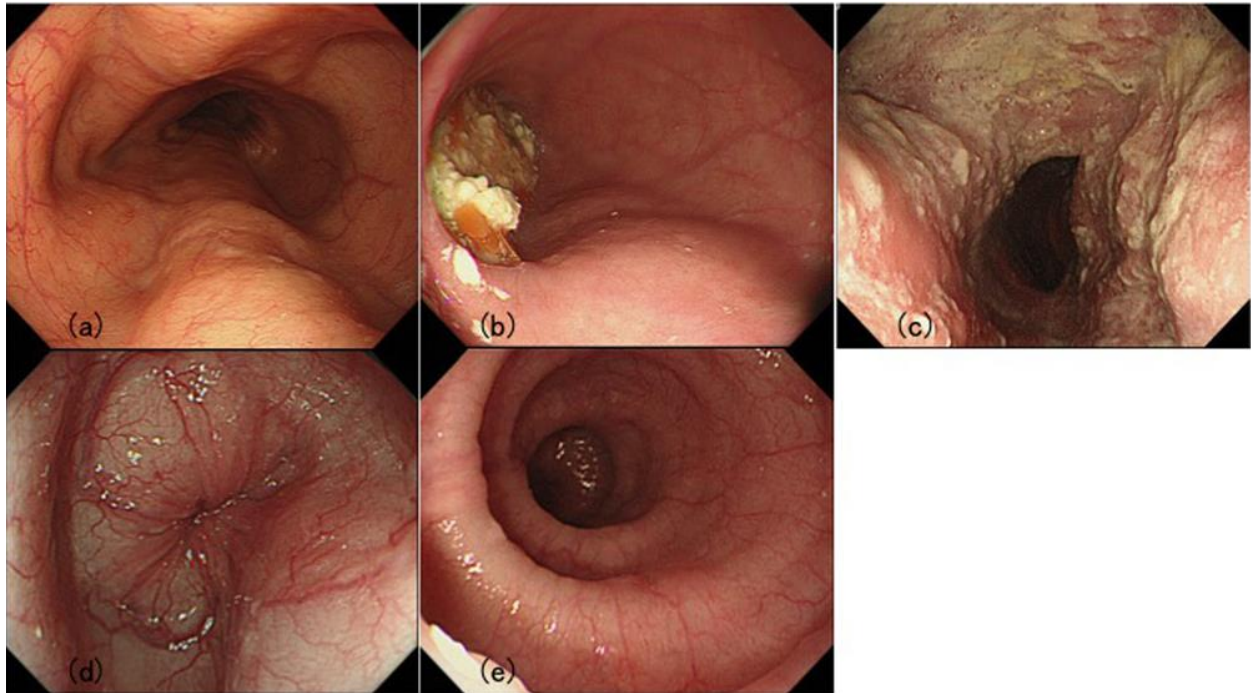


Fig. 4 Typical findings of primary esophageal achalasia⁴

- (a) Dilation of the esophagus. Dilated esophagus drooped to both sides of the spine
- (b) Food remnant in the esophagus
- (c) Whitish coating of the mucosa caused by adhesion of the remained food inside of the esophagus and thickening of the mucosa
- (d) Functional stenosis of the esophago-gastric junction. Endoscope passes through the tight segment with some resistance
- (e) Abnormal contraction of the esophagus, simultaneous contraction is clearly observed

หรืออาจพบ pinstripe pattern ได้จาก white light endoscopy เมื่อใช้สี indigocarmine spray ลงที่บริเวณ mucosal surface

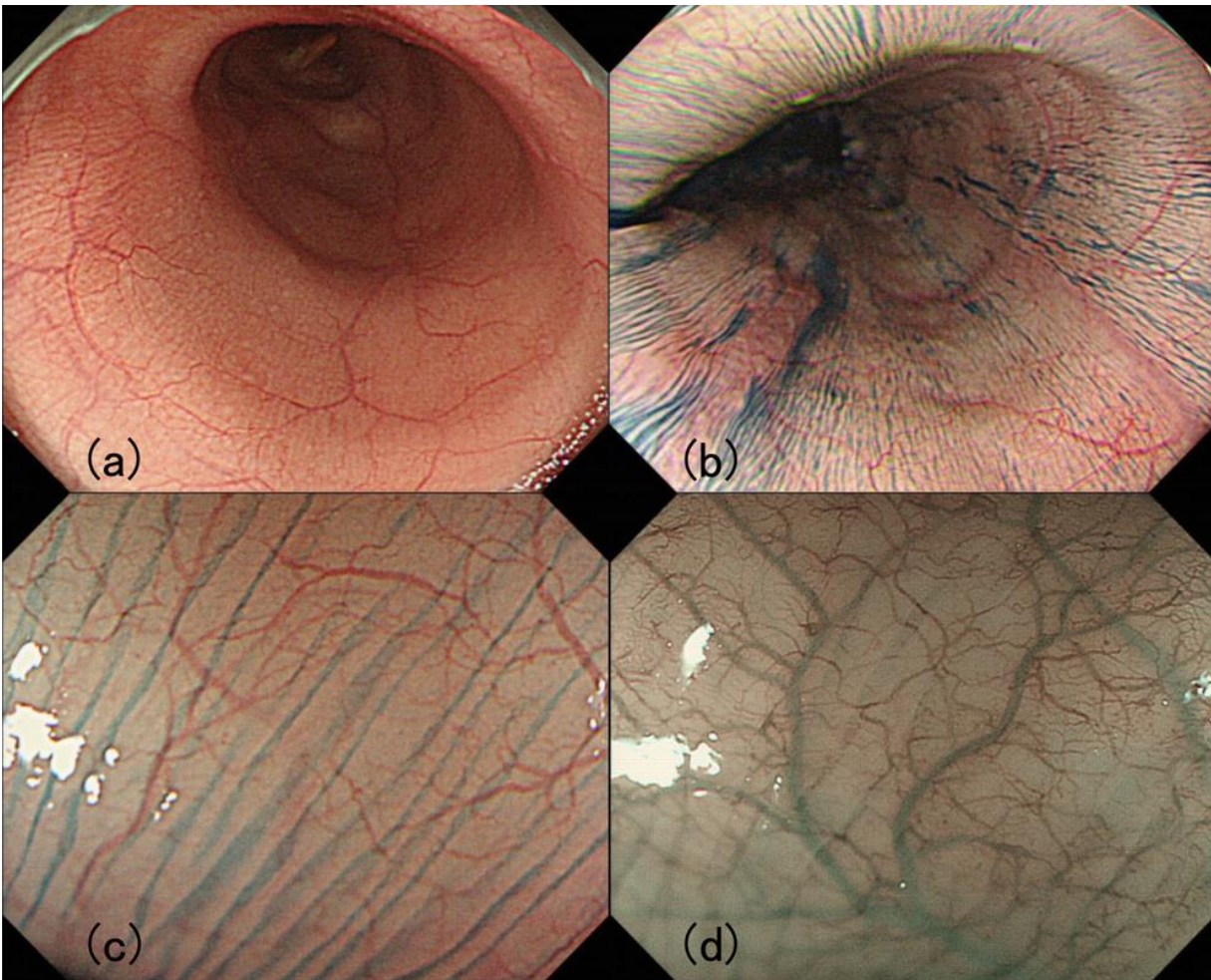


Fig. 5 Pinstripe pattern (PSP)⁴

- (a) Minute superficial wrinkle was observed on the mucosal surface
- (b) Indigocarmine spraying made the superficial structure clearer
- (c) Magnifying observation after indigocarmine spraying. Slight gap was observed between each longitudinal line
- (d) NBI Image with magnification

โดย sensitivity ของ EGD = 41% แต่ถ้า positive PSP จะมี sensitivity 81% specificity 60.7%

4. Computed Topography

สามารถแสดงให้เห็น anatomy มักเลือกทำในผู้ป่วยที่ EGD แล้วพบ mass และยังไม่สามารถ exclude malignancy ได้



Fig 6 Imaging from patients with end stage achalasia⁵

- A. Coronal computed tomogram of 39-year-old man with advanced achalasia, showing esophagus with mild sigmoidization and marked dilation (megaesophagus) filled with retained food
- B. Axial computed tomogram of 39-year-old man who underwent pneumatic dilation six years earlier but is now presenting with dysphagia, showing megaesophagus filled with retained food
- C. Esophagram of 64-year-old man who received botulinum toxin injections two years earlier but is now presenting with dysphagia and regurgitation, showing severe sigmoidization
- D. Esophagram of 48-year-old man who underwent Heller myotomy five years earlier but is now presenting with recurrent dysphagia and regurgitation, showing severe sigmoidization
- E. Esophagram of 54-year-old man who underwent pneumatic dilation eight years earlier, showing megaesophagus
- F. Esophagram of 63-year-old woman who underwent open Heller myotomy, pneumatic dilation, and botulinum toxin injections 30 years earlier, showing end stage achalasia

5. Endoscopic ultrasonography
อาจช่วยในการวินิจฉัย submucosal lesion

6. Manometry
ในปัจจุบัน High resolution manometry เป็น gold standard ในการวินิจฉัย achalasia โดยสามารถแยกประเภทได้จาก manometry ตาม Chicago classification

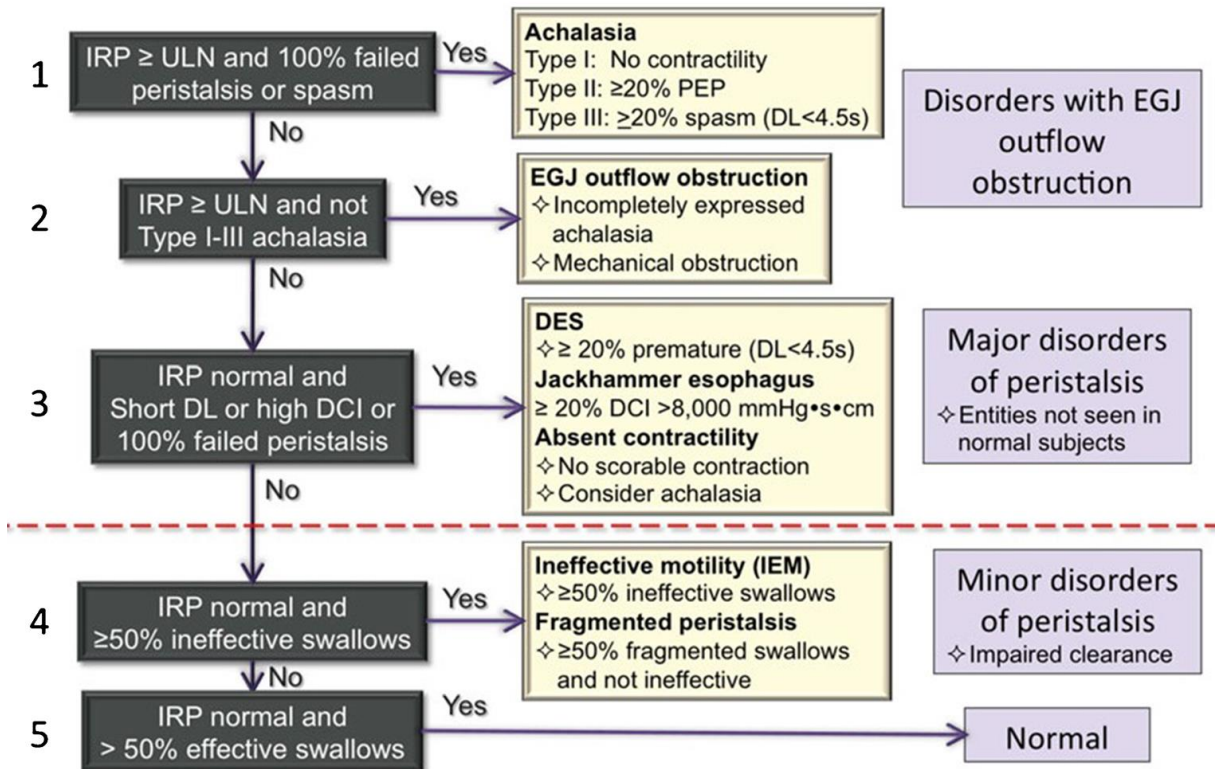


Fig. 7 Chicago classification is a hierarchical classification scheme⁶

Normal high-resolution esophageal manometry (HRM)

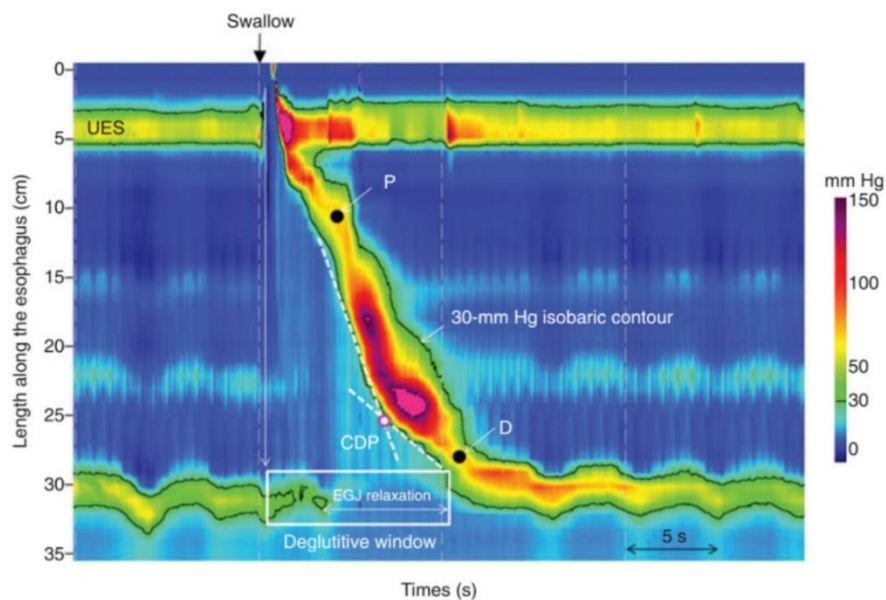


Fig. 8 A Normal swallow in an esophageal pressure topography plot⁷

จาก Fig. 8 แสดงให้เห็นถึง manometry ในคนปกติ จะพบว่าหลังกลืนจะมี LES relaxation และมีความดันที่เกิดขึ้นในหลอดอาหารในขณะที่อาหารเคลื่อนผ่านจาก UES ถึง LES โดยที่ไม่เกิด premature contraction

โดยผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัย achalasia นั้นจะต้องพบว่า มี lower esophageal sphincter relaxation (สังเกตได้จาก integrate relaxation pressure : IRP) หาก IRP มากกว่า upper limit of normal ร่วมกับไม่มี peristalsis หรือ spasm ให้วินิจฉัยว่าผู้ป่วยมี achalasia โดยแบ่งเป็น subclassification ได้ 3 ชนิด คือ

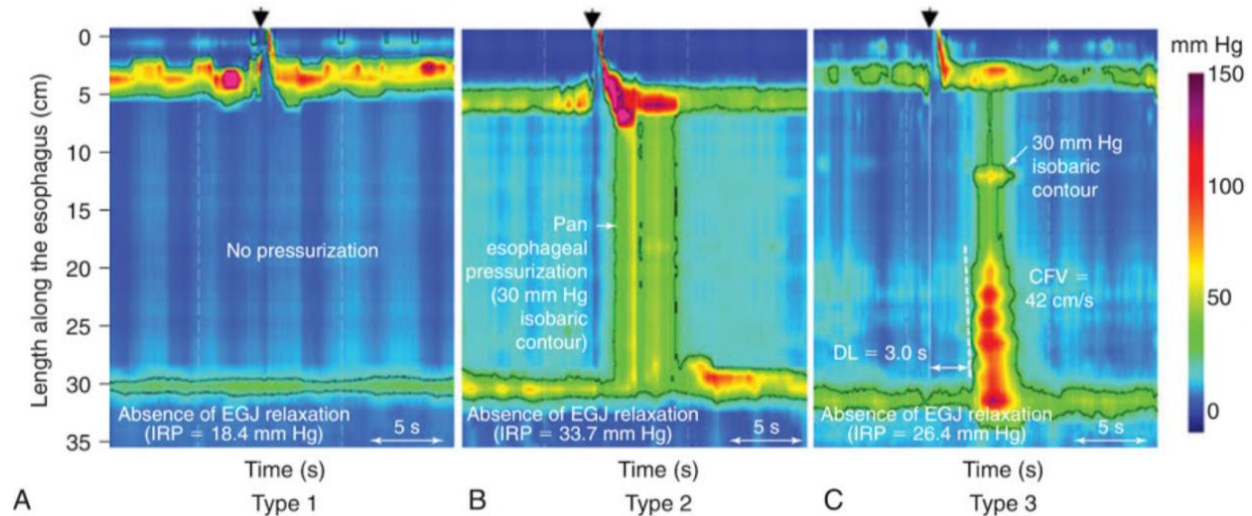


Fig. 9 Achalasia subtype⁷

- A. Type 1 : There is negligible pressurization in the esophageal body, evident by the absence of any area circumscribed by the 30 mmHg isobaric contour
- B. Type 2 : Panesophageal pressureization occurs evident by the banding pattern of the 30 mmHg isobaric contour spanning from upper esophageal sphincter to EGJ
- C. Type 3 : Characterized by spastic contractions (short distal latency) in esophageal body

1. type 1 ไม่มี contractility
2. type 2 pan esophageal pressurization มี pressure ในหลอดอาหารมากกว่าหรือเท่ากับ 20% ของการกลืน
3. type 3 มี distal fragment of peristalsis หรือมี spastic (premature contraction) มากกว่าหรือเท่ากับ 20% ของการกลืน โดยมี Distal latency <4.5 sec (distal latency; DL คือช่วงระหว่าง Upper esophageal sphincter คลายตัวและกำลังเกิด contractile deceleration point (จุดที่ความเร็วของอาหารที่เริ่มช้าลงเนื่องจากลักษณะของหลอดอาหารที่ถูกเบียดจากกระบังลมและกำลังผ่านเข้าสู่ Lower Esophageal Sphincter)

โดยมีหลักในการรักษาผู้ป่วยดังต่อไปนี้

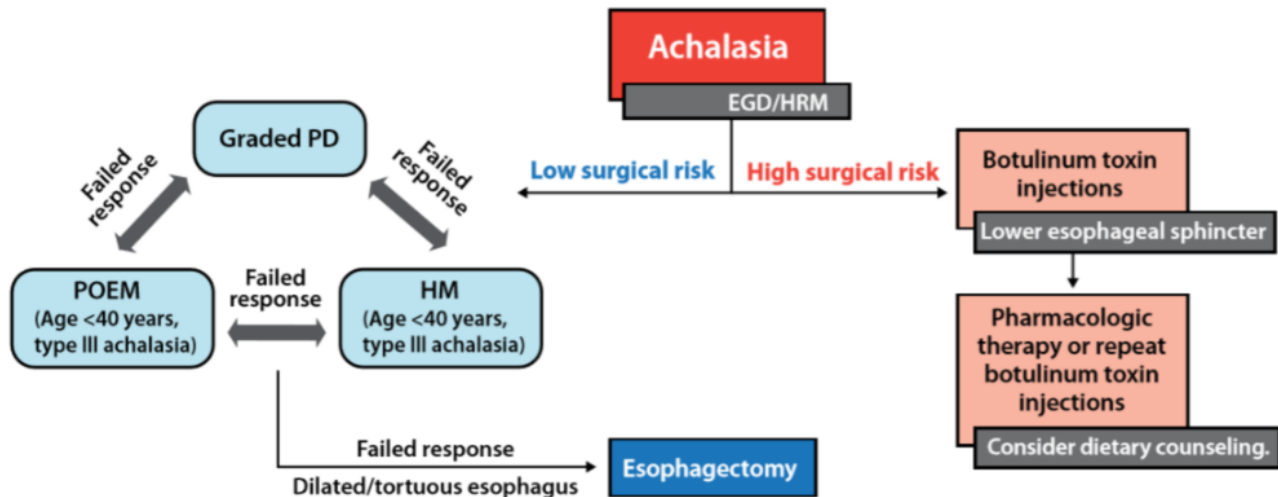


Fig. 10 Management of achalasia

ทางเลือกในการรักษา ได้แก่

- Medical treatment
- Endoscopic botulinum toxin injection (EBTI)
- Pneumatic dilatation (PD)
- Heller myotomy (HM)
- Peroral endoscopic myotomy (POEM)
- Esophagectomy

1. Medical treatment

ได้แก่ Calcium channel blocker (CCB), isosorbide dinitrate (ISDN)

การออกฤทธิ์ของยา ให้ smooth muscle relaxation เพื่อลด LES pressure โดย

- CCB ออกฤทธิ์สูงสุดที่ 20-45 นาที โดย duration 30-120 นาที สามารถลด LES pressure ได้ 30-40%
- ISDN ออกฤทธิ์สูงสุด 27 นาที duration นานประมาณ 30- 90 นาที สามารถลด LES pressure ได้ประมาณ 66% แต่เนื่องจากผลข้างเคียงของยา และ efficacy ที่จำกัด ทำให้การรักษาด้วยยาไม่ได้เป็นตัวเลือกแรกในการรักษา
- Regimen ที่ใช้ในการรักษา Nifedipine titrate dose 10-30 mg ก่อนอาหาร 30 นาที สามารถลด LES pressure 28% เมื่อเทียบกับ placebo แต่ไม่สามารถทำให้เกิดความเปลี่ยนแปลงกับ esophageal emptying rate และไม่สามารถลดอาการ dysphagia, regurgitation หรือ nocturnal cough ได้

2. Endoscopic botulinum toxin injection (EBTI)⁸

Botulinum toxin inhibit Acetylcholine release ทำให้ LES ไม่ได้รับการกระตุ้นและลด LES pressure โดย 70% ของผู้ป่วยอาการดีขึ้น โดย 40% ของผู้ป่วยต้องการ EBTI มากกว่า 1 ครั้ง โดยมี พบว่า 68% ของผู้ป่วยที่ได้รับการฉีด Botox 100 unit 2 ครั้งภายใน 1 เดือน มีผลการรักษาดีเมื่อผ่านไป 2 ปี โดย achalasia type 3 นั้นตอบสนองต่อการรักษาด้วยวิธีนี้ดีที่สุด

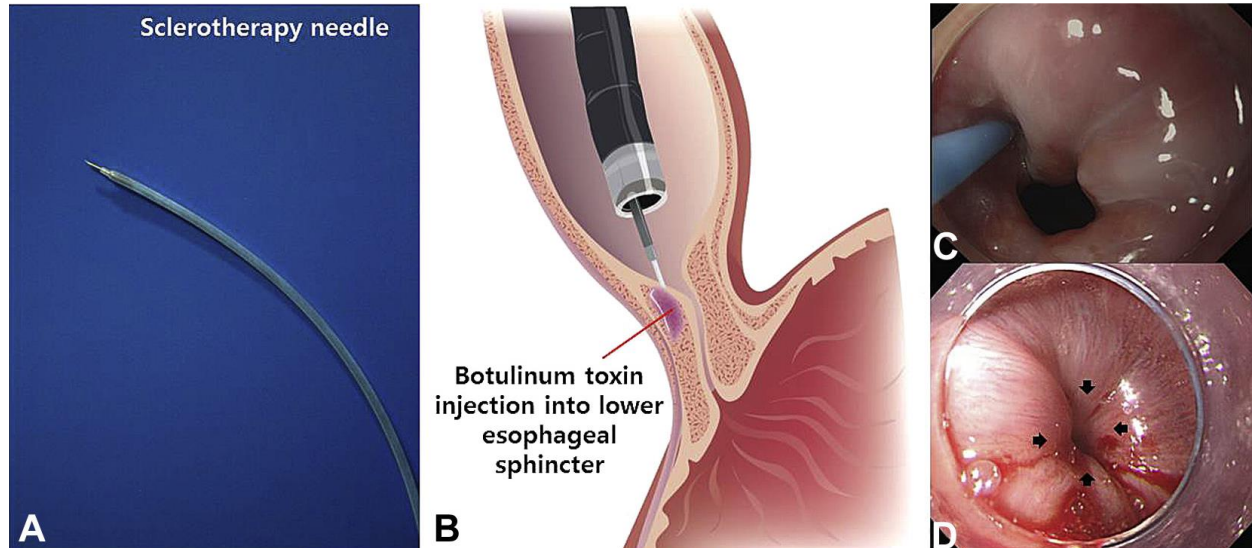


Fig. 11 Botox injection method⁹

- An injection needle is used to make injections at
- The squamocolumnar junction, or up to 1 cm proximally
- The squamocolumnar junction, or up to 1 cm proximally(endoscopic view), 100 IU in total is injected in four to five equal volume aliquots
- Equally space the injections in a circumferential manner, and at the same level

3. Pneumatic dilatation (PD)

ใช้ balloon เพื่อถ่างขยายและทำให้เกิด disruption ของ LES muscle โดยมักเลือกการรักษานี้เป็นวิธีแรกเนื่องจาก invasive น้อยที่สุด โดยจากผลการรักษาที่รวบรวมมาพบว่า 5 ปีหลังจาก follow up ผู้ป่วย เหลือ 71% (34%-96%) ตอบสนองต่อการรักษาด้วยวิธีนี้ โดยมีเพียง 3% เท่านั้นที่พบว่ามีความแทรกซ้อนจากการทำหัตถการคือ perforation และ long term success rate จากการรักษาด้วยวิธีนี้สำเร็จสูงถึง 77%

สำหรับ predictor ของการ relapse ของโรคนั้นพบว่า ผู้ป่วยจะมีลักษณะ

- เพศชาย
- อายุน้อยกว่า 40 ปี
- esophagus dilate มาก
- poor emptying esophageal time

Complication ของการรักษาที่พบได้คือ chest pain และ ไข้ พบได้ในช่วงแรกหลังได้รับการรักษา GERD พบได้ 20-35% แต่มักตอบสนองด้วยดีต่อการรักษาด้วย PPI perforation โดยเฉลี่ยพบได้ 2-5%

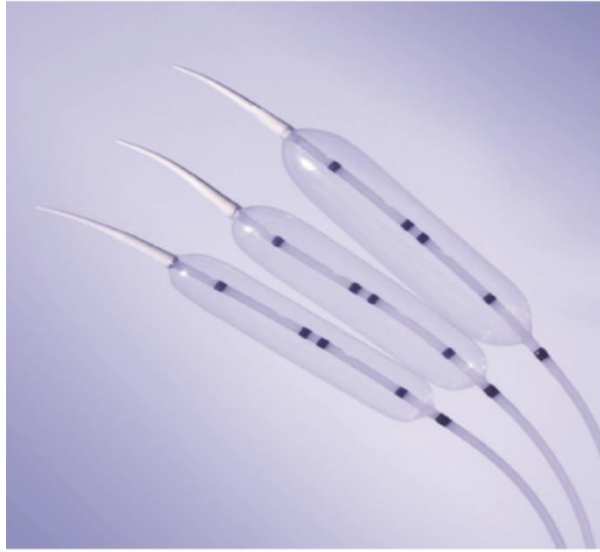


Fig. 12 Rigiflex pneumatic dilation balloons⁵

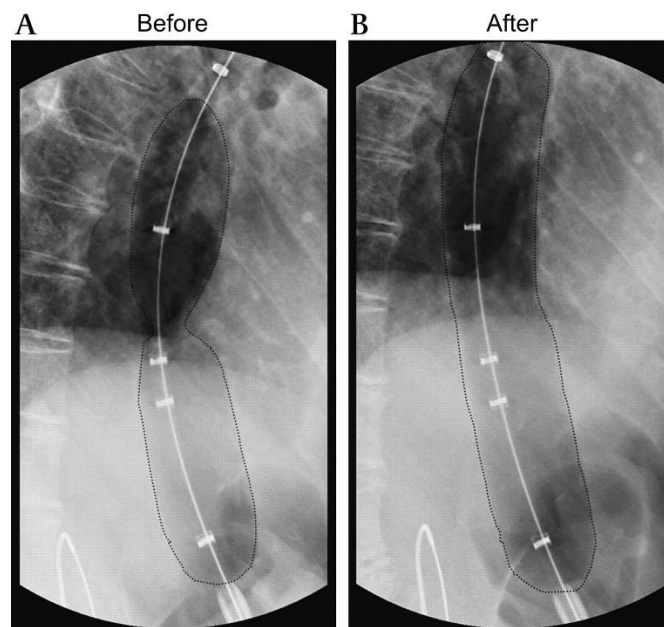


Fig. 13 Esophagogram view (A) before dilatation, (B) after dilatation

4. Heller myotomy (HM)

เป็น gold standard treatment ของ achalasia ในปัจจุบันนิยมทำเป็น laparoscopic Heller myotomy (6-8 cm) และมัก extend myotomy 2-3 cm proximal to stomach เพื่อลด LES pressure น้อยกว่า 10 mmHg โดยการ extend myotomy นั้นเพิ่มการเกิด GERD ในปัจจุบัน จึงมี consensus ให้ทำ partial fundoplication (Dor/ Toupet) เพื่อลดความเสี่ยงในการเกิด GERD

โดย Dor fundoplication มีภาวะแทรกซ้อนหลังผ่าตัดน้อยกว่า เนื่องจากไม่จำเป็นต้องเลาะ tissue plane ของ esophagus ทางด้านหลัง (เสี่ยงต่อการ injury ของ vagus nerve และ short gastric artery)

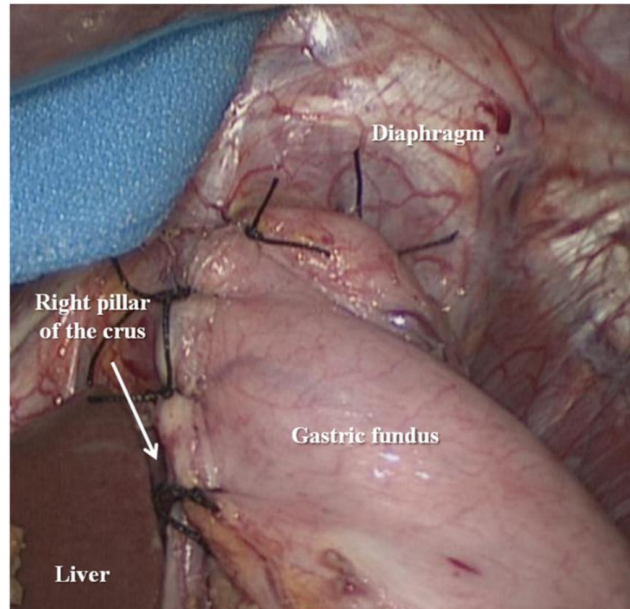


Fig. 14 Partial anterior fundoplication¹⁰

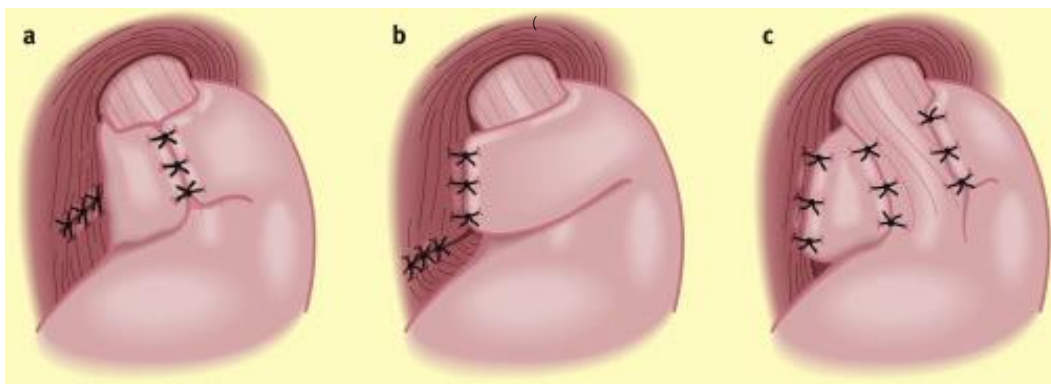


Fig. 15 Fundoplication type¹¹

- a. Nissen 360° fundoplication
- b. Dor 180° fundoplication
- c. Toupet 270° fundoplication

toupet fundoplication มีความเชื่อว่า ทำให้ขอบของ myotomy แยกออกจากกันได้ดีกว่าและทำให้ control reflux ได้ดีกว่า โดยมีการทดลองเพื่อเปรียบเทียบการทำ fundoplication ทั้งสองวิธีพบว่า ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติ สำหรับในด้าน reflux control, PH monitoring และ HRM โดยเราจะไม่เลือกทำ Nissen fundoplication ในผู้ป่วย achalasia เนื่องจากทำให้อาการ dysphagia ยังคงอยู่

5. Peroral endoscopic myotomy (POEM)

การผ่าตัด LES muscle (6 cm in esophagus and 2 cm in cardia) โดยการสร้าง submucosal tunnel จาก flexible endoscope โดยมี efficacy 90-100% โดยมี immediate post-operative complication พบได้ 10-25% ได้แก่ pneumothorax, bleeding, mucosal injury, post-operative hematoma, pleural effusion and inflammation of lesser omentum pneumomediastinum pneumoperitoneum โดยอัตราการเกิด immediate complication นี้ลดลงเมื่อ surgeon experience เพิ่มขึ้น

GERD after POEM พบได้ 27-59% โดย 29-38% ตรวจพบ PH monitoring ที่สูงขึ้น แต่มีเพียง 15-23% เท่านั้นที่มี อาการ โดยสามารถควบคุมอาการด้วย PPI

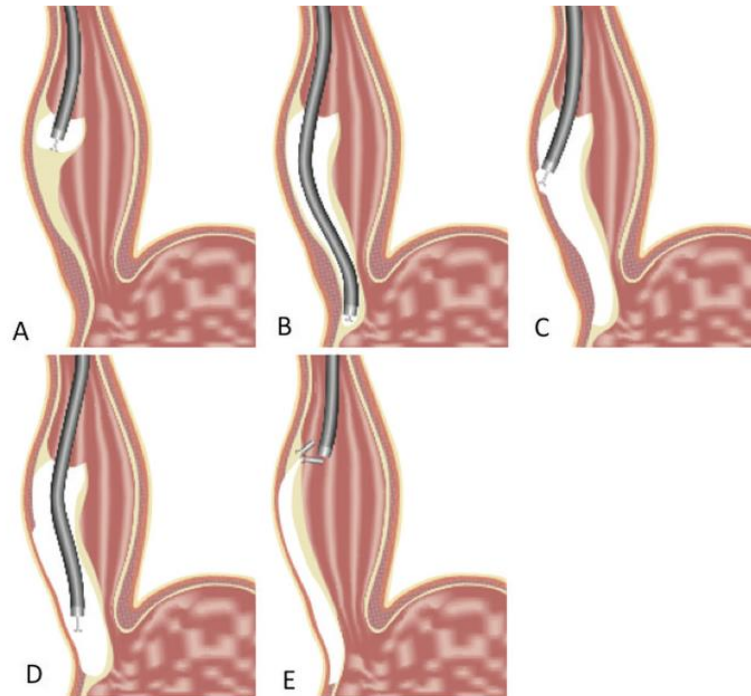


Fig. 16 Peroral endoscopic myotomy (POEM) technique⁵

- A. After submucosal (SM) saline injection, mucosotomy is performed and dissection of SM tunnel is initiated
- B. Dissection of SM tunnel is extended to gastric cardia
- C. Myotomy initiation and dissection of circular layer
- D. Extension of myotomy to muscle of the cardia with approximately 2 cm long cardiomyotomy
- E. Closure of mucosotomy

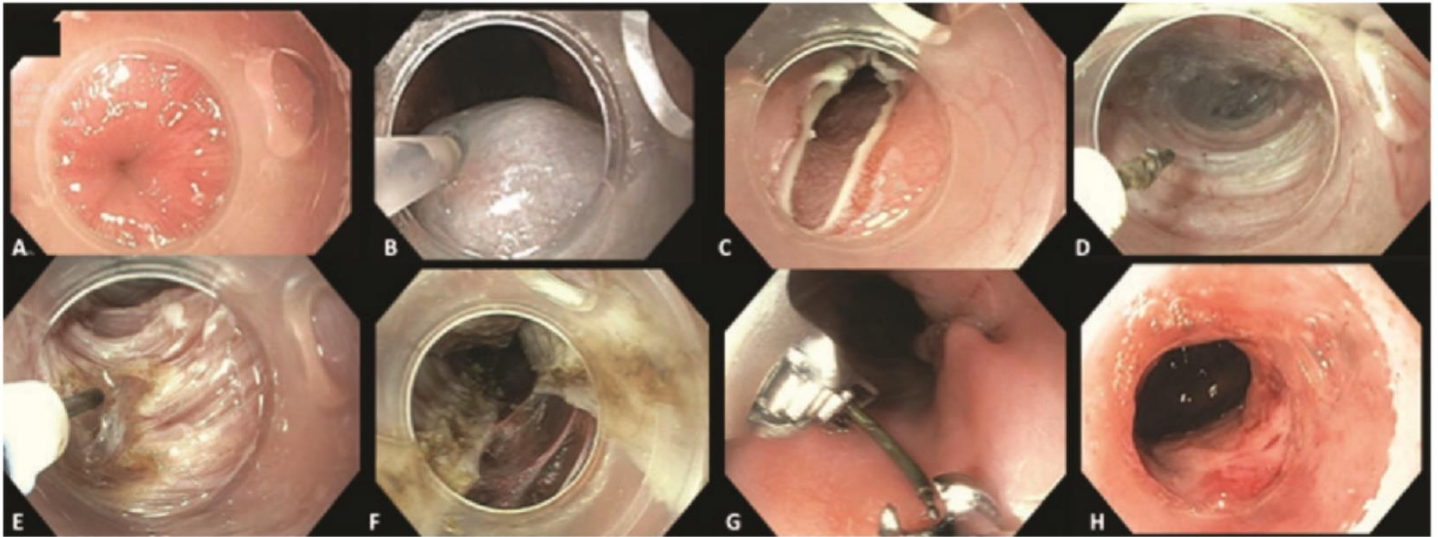


Fig. 17 Peroral endoscopic myotomy (POEM), endoscopic view⁵

- A. Very tight lower esophageal sphincter (LES) at esophagogastric junction (EGJ)
- B. Submucosal bleb created by injection of saline into submucosa with needle injector
- C. Mucosal incision allowing entry into submucosal space
- D. Dissection of submucosal tunnel with electrocautery knife protruding from endoscope; circular fibers of muscularis propria can be seen at 6 o'clock; submucosal fibers being dissected are stained blue by methylene blue stained saline that is being used for submucosal injection; roof of tunnel which is composed of esophageal mucosa can be seen at 12 o'clock
- E. Initiation of myotomy (dissection of muscle fibers with electrocautery knife is shown)
- F. Completion of myotomy; cauterized edges of esophageal muscle are seen on right and left; roof of tunnel (mucosa) is seen at 12 o'clock; at base of myotomy, exposed mediastinal pleura is seen with vessels traversing muscle defect
- G. Mucosal incision forming entrance to submucosal tunnel has been closed with endoscopic suturing device shown; closure can be seen as converging apposed folds of tissue at 2 o'clock
- H. Endoscopic examination of EGJ shows greatly improved orifice with patulous LES and gastric lumen seen beyond

นอกเหนือจากวิธีดังกล่าวเบื้องต้นแล้วยังมีอีกหนึ่งวิธีในการรักษา achalasia คือ esophagectomy โดยมี indication คือ megaesophagus (diameter > 6 cm) มีรายงานว่า megaesophagus หากยังมี straight axis อาจไม่จำเป็นต้องผ่าตัด esophagectomy แต่หากในผู้ป่วยที่มี tortuous หรือ sigmoid esophagus และมี regurgitation อาจ develop carcinoma ได้ 3-10% จึงแนะนำให้เลือกผ่าตัดด้วยวิธี esophagectomy, associated reflux stricture, failure prior esophageal procedure โดย reconstruction ด้วย esophagogastric anastomosis หรือ colon inter transposition สามารถ approach ผ่านทาง transhiatal หรือ transthoracic (แนะนำ transhiatal มากกว่าหากไม่มี intrathoracic/minimal intrathoracic adhesion) โดยในการศึกษาพบว่า จากผู้ป่วย 26 รายที่ได้รับการผ่าตัด esophagectomy มี post-operative outcome satisfaction 88%, dumping 39%, regurgitation 42%, early anastomotic dilatation 46% โดย complication ที่พบได้แก่

- anastomotic leakage 10%
- recurrent laryngeal nerve injury leads to hoarseness 5%
- wound infection 3%
- bleeding thoracotomy 2%
- chylothorax 2%
- pneumonia 2%
- small bowel obstruction 2%
- tracheal tear 1%
- wound dehiscence 1%
- gastric tip necrosis 1%
- pulmonary embolus 1%
- urinary tract infection 1%

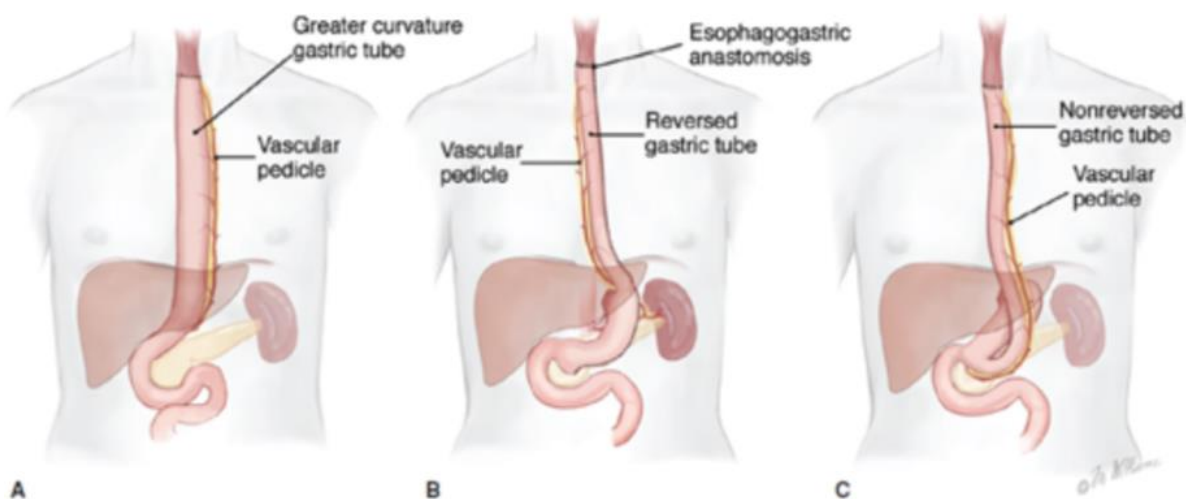


Fig. 18 Esophagectomy for achalasia

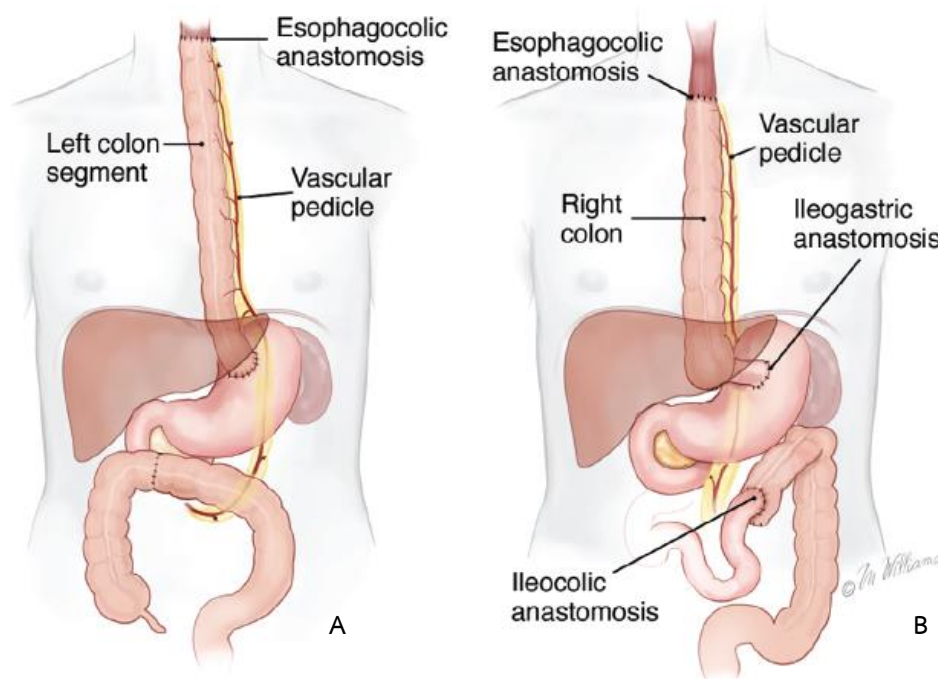


Fig. 19 Esophageal reconstruction after esophagectomy

- A. Left side colon reconstruction
- B. Right side colon reconstruction

โดยเรามีวิธีติดตามผลการรักษาโดยใช้ Eckardt score⁵

Score	Weight loss (kg)	Dysphagia	Chest pain	Regurgitation
0	None	None	None	None
1	<5	Occasional	Occasional	Occasional
2	5-10	Daily	Daily	Daily
3	>10	Each meal	Each meal	Each meal

จากผล meta-analysis พบว่า การรักษาด้วย PD ให้ผลดีกว่า EBTI โดย PD มี remission rate ที่ 73% และ EBTI มี remission rate ที่ 38% ที่ระยะเวลา 12 เดือนหลังได้รับการรักษา โดย PD มี perforation rate 4% (Leyden 2014) LHM มี remission rate 86% เมื่อเทียบกับ PD 76% ที่ระยะเวลา 1 ปีหลังได้รับการรักษา โดย PD เกิด perforation rate 4.8% เมื่อเทียบกับ LHM 0.6% การเกิด post-operative GERD ไม่ต่างกัน (Yaghoobi 2013)⁵

LHM มี remission rate 91% POEM มี remission rate 93.5% ที่ 12 เดือน โดยมี Post-operative GERD จาก POEM มากกว่า LHM โดยมี OR 1.69 reflux esophagitis มากกว่า OR 4.3 เนื่องจาก POEM ยังเป็นการรักษาใหม่จึงยังไม่มี meta-analysis เพื่อเปรียบเทียบกับ LHM มากนัก จึงสรุปว่า POEM ดีกว่า LHM ใน short term result แต่ทำให้เกิด post-operative GERD มากกว่า¹²

Reference

1. Schwartz's principle of surgery 10th Edition
2. I El-Takli et al. Clinical diagnosis of achalasia: How reliable is the barium x-ray? Can J Gastroenterol, 2006 May; 20(5): 335–337
3. Dhyanes A Patel, et al. An Overview of Achalasia and Its Subtypes, Gastroenterol and Hepatol, 2017 July ; 13(7)
4. Hitomi M et al. New endoscopic indicator of esophageal achalasia: “Pinstripe Pattern”, PLOS ONE, 2015 February 9, DOI:10.1371/journal.pone.0101833
5. Stavros N S et al. Diagnosis and management of esophageal achalasia, BMJ, 2016 Sep 13; 354: i2785. doi: 10.1136/bmj.i2785
6. W O A Rohof and A J Bredenoord. Chicago classification of esophageal motility disorders: lessons learned, Curr Gastroenterol Rep, 2017; 19: 37: DOI 10.1007/s11894-017-0576-7
7. Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract, 6th Edition p.117
8. D Yamaguchi et al. Safety and efficacy of botulinum toxin injection therapy for esophageal achalasia in Japan, J Clin Biochem Nutr, 2015: November; 57(3): 239–243
9. Chan Sup Shim. Endoscopic botulinum toxin injection: Benefit and limitation, Gastrointest Interv 2014; 3:19–23
10. M E. Allaix, M G Patti. Endoscopic Dilatation, Heller Myotomy, and Peroral Endoscopic Myotomy Treatment Modalities for Achalasia, Surg Clin N Am 2015; 95(3) :567–578
11. J S Hammond, et al. Benign surgical diseases of the gastro-oesophageal junction, Surgery (Oxford) 2014; 32(11): 581-587
12. Francisco Schlottmann, et al. Laparoscopic Heller Myotomy Versus Peroral Endoscopic Myotomy (POEM) for Achalasia: A Systematic Review and Meta-analysis, Ann of Surg 2018; 267(3): 451–460