

TRANSCERVIKÁLNA - SUBXIFOIDÁLNA - BILATERÁLNA VATS „MAXIMÁLNA” TYMEKTÓMIA PRE MYASTÉNIU ALEBO TYMÓM - INICIÁLNE SKÚSENOSTI

Tibor Krajč¹, Peter Špalek², Miroslav Janík¹, Martin Lučenič¹, Roman Benej¹, Svetozár Haruštiak¹

¹Klinika hrudníkovej chirurgie SZU a UN Bratislava

²Centrum pre neuromuskulárne ochorenia Neurologickej kliniky SZU Bratislava

Úvod: Tymecktómia (TE) je indikovaná u pacientov so séropozitívnou myasténiou gravis (MG) s hyperpláziou týmusu vo veku do 50 rokov a u pacientov, ktorí majú myasténiu gravis asociovanú s tymómom (MGAT). Rozsah TE indikovanej pre séropozitívnu MG pozitívne koreluje s dlhodobými výsledkami liečby. Pri MGAT má TE zahŕňať odstránenie tymómu aj týmusu. Väčšina mini-invazívnych prístupov nezaručuje extenzivitu porovnateľnú s maximálnou tymecktómiou z kompletnej sternotómie a môže v mediastíne ponechať týmické tkanivo. Zielinského transcervikálna subxifoidálna bilaterálna VATS „maximálna” tymecktómia kombinuje krčnú a subxifoidálnu incíziu s dvojitou trakciou sternu zavesením na trakčný rám a dvomi torakoskopickými portami.

Pacienti a metódy: V rokoch 2009-2011 sme vykonali 28 mini-invazívnych TE podľa Zielinského. Indikácie: 16 pacientov séropozitívna MG vo veku do 50 rokov, 7 pacientov MGAT a 5 pacientov tymóm bez MG. Všetci pacienti s MG boli indikovaní na TE v štádiu farmakologickej remisie alebo výrazného klinického zlepšenia, čo so dosiahlo imunopresívnu liečbou a terapiou inhibítorom cholinesterázy.

Výsledky: U žiadneho z pacientov sa nevyskytli závažnejšie chirurgické peroperačné a pooperačné komplikácie. Operačný čas maximálnej tymecktómie sa pohyboval od 480 do 180 minút (medián 225 minút, u pacientov s tymómom 240 minút), 24 pacienti boli extubovaní na operačnej sále, 3 vyžadovali prechodnú ventilačnú podporu v trvaní 6-12 h, jedna pacientka potrebovala ventilačnú podporu 4 dni a podanie intravenózneho imunoglobulínu. Hrudné drény sme odstránili po 2 až 5 dňoch, celková dĺžka hospitalizácie sa pohybovala od 4 do 9 dní (medián 5 dní). Nezaznamenali sme žiadnu parézu bránice či hlasivky. Tymómy boli v štádiu Masaoka I-II, všetci pacienti pokračujú v liečbe alebo v sledovaní pod dohľadom onkológa, 5 zo 7 pacientov s MGAT podstúpili adjuvantnú rádioterapiu pre štádium Masaoka II. Všetci pacienti s MG pokračujú v liečbe v Centre pre neuromuskulárne ochorenia. 7 sú v klinickej remisii (všetky lieky sú vysadené), 10 vo farmakologickej remisii (na udržovacej imunopresívnej liečbe) a 6 vo výrazne zlepšenom stave (imunopresívna liečba + inhibítor cholinesterázy).

Diskusia: Transcervikálna subxifoidálna bilaterálna VATS „maximálna” tymecktómia je rozsahom ekvivalentná maximálnej tymecktómii z transsternálneho prístupu. V porovnaní s otvoreným výkonom prináša detailnejšiu vizualizáciu rekurentných i bráničných nervov, jemnejšiu preparáciu pri viacnásobnom zvážení, menšie pooperačné bolesti, rýchlejšiu rekonvalescenciu i kozmetické výhody. Umožňuje bezpečnú exstirpáciu tymómov v štádiu I-II, prípadne III podľa Masaoku asociovaných s MG. Medzi technické nevýhody patrí dlhší operačný čas, zrkadlový obraz v niektorých fázach operácie a horšia ergonómia práce. Limitom pre mini-invazívnu tymecktómiu sú veľkosť tymómu nad 6 cm v najkratšom rozmere, pochybnosti o histologickej diagnóze a podozrenie na disemináciu ochorenia. Relatívne obmedzenia predstavujú pleurálne adhézie a infiltrácia pľúcneho parenchýmu. V súčasnosti ku každému solidnému útvaru v prednom mediastíne s typickými charakteristikami pristupujeme ako k tymómu a plánujeme miniinvazívnu tymecktómiu, ktorej prvou fázou je torakoskopická revízia. V pooperačnom období je nutná spolupráca s neurológom, lebo u mnohých pacientov je indikovaná dlhodobá imunopresívna liečba, ktorá má zásadný význam pre prognózu pacientov s MG.

Kľúčové slová: myasténiou gravis, tymóm, mini-invazívna tymecktómia

TRANSCERVICAL - SUBXIPHOIDAL - BILATERAL VATS “MAXIMAL” THYMECTOMY FOR MYASTHENIA GRAVIS OR THYMOMA - INITIAL EXPERIENCES

Introduction: Thymectomy (TE) is indicated in patients with seropositive myasthenia gravis (MG) with thymic hyperplasia, aged under 50, and in patients with MG associated with thymoma (MGAT). The extent of thymectomy for seropositive MG correlates positively with the long-term results of treatment. In MGAT the necessary extent of TE should always include removal of thymoma along with the thymus gland. Most of the minimally invasive approaches do not guarantee adequate extensivity when compared to maximal thymectomy via sternotomy and might leave a significant amount of ectopic thymic tissue behind. Zielinski’s transcervical – subxiphoidal – bilateral VATS “maximal” thymectomy combines cervical and subxiphoidal incisions with a double sternal traction and two thoracoscopic ports.

Patients and methods: During 2009-2010 we performed 28 minimally invasive thymectomies using the Zielinski approach. There were 16 patients aged under 50 with seropositive MG, 7 patients with MG associated with thymoma and 5 patients with thymoma non-associated with MG. All MG patients were scheduled for surgery in a state of pharmacological remission or apparent clinical improvement achieved by immunosuppressive treatment and cholinesterase inhibitor administration.

Results: We encountered no serious intra-operative complications such as large vessel injury or laryngeal recurrent or phrenic

nerve lesion. One laceration injury of lung parenchyma was sutured with an endostapler. Operating times ranged from 480 to 180 min (median 225 min), using a single-team approach. 24 patients were weaned in the operating theater, 3 required ventilatory support for 6-12 hours, one patient remained on support for 4 days and required intravenous immunoglobulin until her myasthenia improved. Chest tubes were removed after 2 to 5 days, overall hospital stay ranged from 4 to 9 days. No vocal cord or diaphragm palsy were noted. Thymomas removed were stage Masaoka I-IIB, all 12 patients are being followed up or treated at the oncology department, 5 underwent adjuvant radiotherapy for stage Masaoka II. All the myasthenia patients continue their medical treatment under supervision of a neurologist at the Center for neuromuscular diseases. 7 of them are in complete remission (all medication withdrawn), 10 in pharmacological remission (sustaining /maintaining immunosuppressive medication) and 6 have improved significantly but are still on immunosuppressants and cholinesterase inhibitor.

Discussion: Transcervical - subxiphoidal - bilateral VATS „maximal“ thymectomy is equivalent to maximal thymectomy via sternotomy in its extent. In comparison to the open approach it provides a more detailed visualisation of the phrenic and recurrent laryngeal nerves, a more detailed dissection under magnification, less post-operative pain and faster recovery and also better cosmesis. It allows for a safe and oncologically sound removal of thymomas in Masaoka stage I-II and in some cases even III, with or without associated myasthenia. The main disadvantages of the Zieliński method are longer operating times, mirror image and worse ergonomics in some parts of the subxiphoidal phase. The limits for removal of a thymoma via this minimally invasive approach are its size (6-7 cm diameter in the smallest cross-section), doubts about the histological diagnosis and suspected dissemination. Relative limitations are represented by pleural adhesions and lung parenchyma infiltration. With respect to the above limits, we approach typical encapsulated anterior mediastinal masses starting with VATS on the side of tumor with an intention to perform a minimally-invasive „maximal“ thymectomy even if histological diagnosis is absent. Continuing supervision by an experienced neurologist is vital for successful long-term outcome of thymectomy in MG patients as long-term immunosuppressive treatment may be necessary.

Key words: myasthenia gravis, thymoma, minimally invasive thymectomy

Neurologia 2011; 6 (1): 24-30

Úvod

Úloha týmusu v komplexnej patogenéze myasténie je do značnej miery objasnená^(1,2). Chirurgia tohto primárneho orgánu imunokompetencie významne prispieva k liečbe séropozitívnej myasténie gravis (MG) u pacientov do veku 50 rokov a myasténie gravis asociovanej s tymómom (MGAT). Tymektómia nie je indikovaná u pacientov so séropozitívnou MG vo veku nad 50 rokov (majú atrofický týmus) a pacientov s MG a autoprotilátkami proti svalovo špecifickej kináze (MuSK)⁽²⁾.

V závislosti od predoperačného stavu pacienta a extenzívnosti tymektómie sa pohybuje percento pacientov v klinickej remisii 5 rokov po výkone od 10 do 62 % v prospech extenzívnych výkonov, čo súvisí s pomerne častou ektopickou lokalizáciou týmického tkaniva v mediastíne a na krku⁽³⁾. Ponechané ektopické týmické tkanivo môže byť naďalej zdrojom autoreaktívnych CD4 T-lymfocytov, ktoré sa zúčastňujú na aktivácii B-buniek tvoriacich protilátky proti acetylcholinovým receptorom (AChR). Vzájomné porovnanie doteraz publikovaných súborov je väčšinou problematické pre odlišnosti kritérií pri hodnotení klinickej remisie pri MG^(4,5). Klasická práca Alfreda Jaretzkeho III navrhuje ako adekvátny výkon u myastenikov so séropozitívnou MG bez rozdielu veku a prítomnosti či absencie týmómu takzvanú maximálnu tymektómiu⁽⁶⁾. Ide o kombinovaný výkon z krčnej incízie a kompletnej sternotómie, pri ktorom sa odstránia všetky tkanivá z mediastína a na krku, ktoré môžu potenciálne obsahovať ektopické týmické štruktúry. Na opačnom konci spektra chirurgických zákrokov je Cooperova transcervikálna tymektómia⁽²⁾, ktorá sa zameriava len na exstirpáciu samotného týmusu z cervikál-

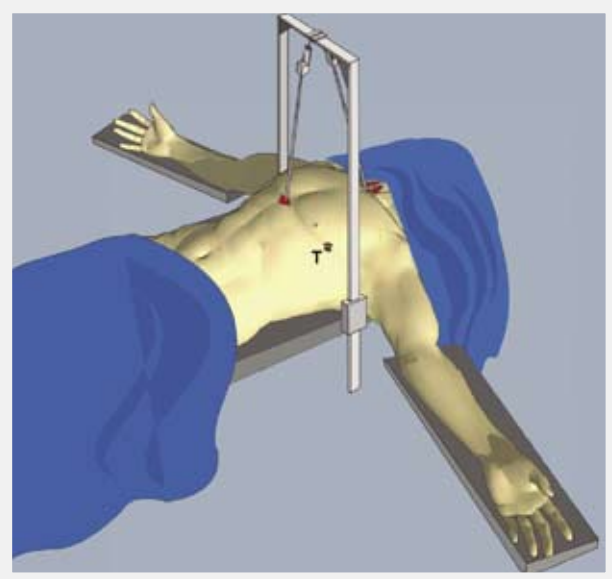
nej incízie a ktorej zástancovia argumentujú lepšou kompliance pacienta s takýmto minimálnym výkonom.

Najmarkantnejším trendom v chirurgii posledných dvoch dekád je tendencia minimalizovať traumu operačného prístupu. Vďaka minimalizácii traumu operačného prístupu pacienti lepšie tolerujú operačný stres, nedochádza k takej výraznej odozve v imunitnom systéme a pooperačný priebeh nie je natoľko ohrozený dôsledkami systémovej zápalovej odpovede⁽⁷⁾. Rôzne miniinvazívne techniky tymektómie využívajú rôzne prístupy do predného mediastína (krčný, subxifoidálny, jednostranný alebo obojstranný torakoskopický), čo determinuje aj extenzivitu daného výkonu. Izolované prístupy neumožňujú kompletnú exstirpáciu potenciálne relevantného tkaniva, napríklad torakoskopicky nie je možné adekvátne vizualizovať a exstirpovať horné rohy týmusu. Výkony porovnateľné s kompletnou sternotómiou si vyžadujú kombináciu prístupov tak, ako je to aj pri Takeovej rozšírenej tymektómii alebo Zieliňského transcervikálnej-subxifoidálnej-bilaterálnej VATS „maximálnej“ tymektómii^(8,9). Pre zjednodušenie budeme druhú z techník označovať ako maximálnu miniinvazívnu tymektómiu (MMIT). Cieľom článku je poukázať na naše skúsenosti s MMIT v liečbe myasténie gravis a tymómov.

Technika MMIT

Veľkú úlohu v technike uskutočnenia výkonu zohráva využitie trakcie sternu, a tým vytvorenie dostatočného a bezpečného pracovného priestoru v mediastíne (**obrázok 1**). Z 5-6 cm dlhej priečnej krčnej incízie po vypreparovaní oboch spoločných karotických artérií sú originálnou technikou⁽¹⁰⁾ takmer v celom ich priebehu vizuali-

Obrázok 1. Poloha pacienta pri MMIT, krčná a subxifoidálna incízia a trakčný rám s posúvateľnými trakčnými tyčami zachytenými za manubrium sterni, resp. za distálny koniec sternu po odstránení processus xiphoideus. Vľavo viditeľný tiež port (T) pre 30 stupňovú optiku kamery, v ideálnom prípade 5 mm hrúbky. Kontralaterálny port v identickej výške nie je vyobrazený.



zované oba nn.laryngei recurrentes, uvoľnené proximálne rohy týmusu a pod uvoľnenú zadnú plochu manubria sternu zavedený trojzubý hák na trakciu sternu smerom nahor. Postupne sú preparované veľké mediastinálne cievy en-bloc izoláciou tkaniva, ktoré ich obklopuje a je odstraňované spolu s týmusom. Po ošetrení týmických vén ústiacich do v. brachiocephalica sin. pokračuje preparácia

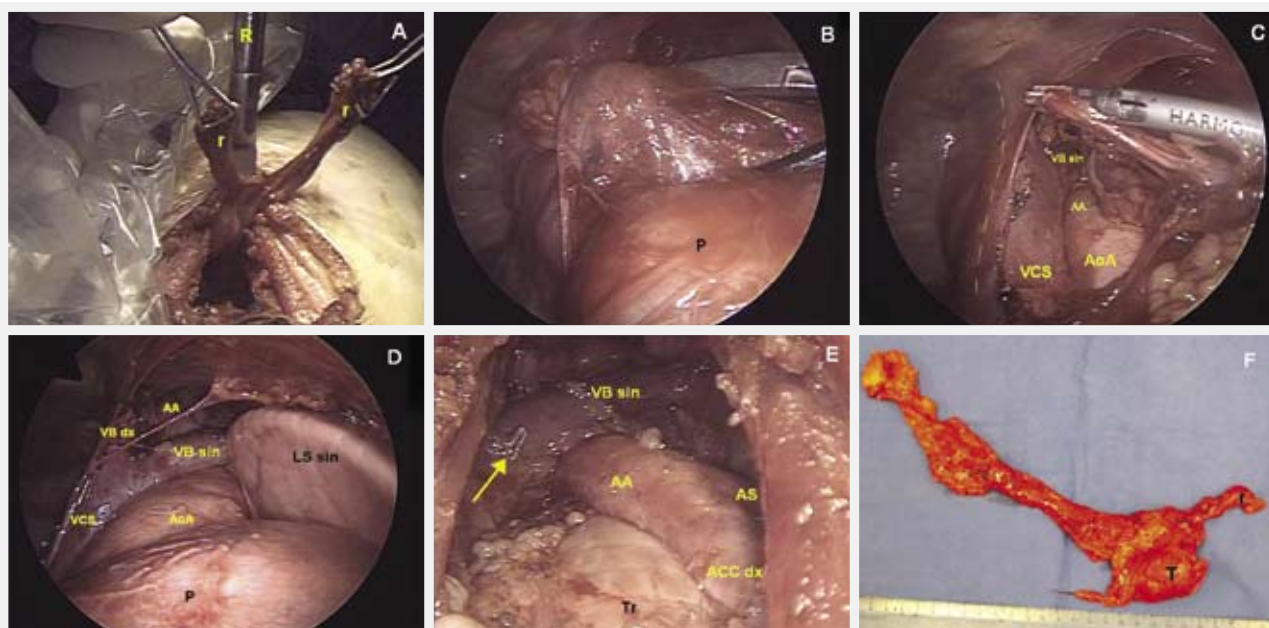
v tzv. aortokaválnom sulku („groove“). Nenásilným tlakom na aortálny oblúk smerom doprava možno dobre sprístupniť aortopulmonálne okno a súčasne s identifikáciou ľavostranného n.vagus a n.lyryngus recurrens je možná exstirpácia prítomného tukovolympfatického tkaniva.

Synchrónne alebo metachrónne s krčnou fázou prebieha subxifoidálna a torakoskopická časť operácie. Operátor po elevácii distálneho konca sternu ďalším trojzubým hákom pracuje spočiatku väčšinou pod priamou kontrolou zraku. Samotná exstirpácia mediastinálneho tuku prebieha pri jednostrannej pľúcnej ventilácii a zavedenej šikmej optike v VI. medzirebri (obojsstranne) pri prísnej kontrole priebehu bráničného nervu. Uvoľnené je postupne všetko tukové tkanivo z perikardu, z kardiofrenických uhlov, z predného mediastína spolu s mediastinálnou pleurou až po priebeh n.phrenicus. V aortopulmonálnom okne a v blízkosti ľavej brachiocefalickej žily sa oba tímy stretávajú a po uvoľnení posledných jemných väzivových spojok je týmus s mediastinálnym tukom en bloc extrahovaný cez hornú hrudnú apertúru. Obe pleurálne dutiny sú cielene drénované (**obrázok 2 a,b,c,d,e,f**).

Pri tymóme je niekedy výhodné postup modifikovať tak, že v počiatočnej fáze sa urobí torakoskopia na strane tymómu za účelom posúdenia jeho resekability, a najmä parciálnej mobilizácie tumoru spolu s okolitým tukovým tkanivom, čo výrazne zlepšuje manipuláciu bez nutnosti priameho kontaktu nástrojov s povrchom tumoru. Preparát je vždy extrahovaný v ochrannom vrecku, tzv. endobagu, aby sa predišlo priamej iatrogénnej implantácii tumorózných buniek (**obrázok 3 a,b,c,d**).

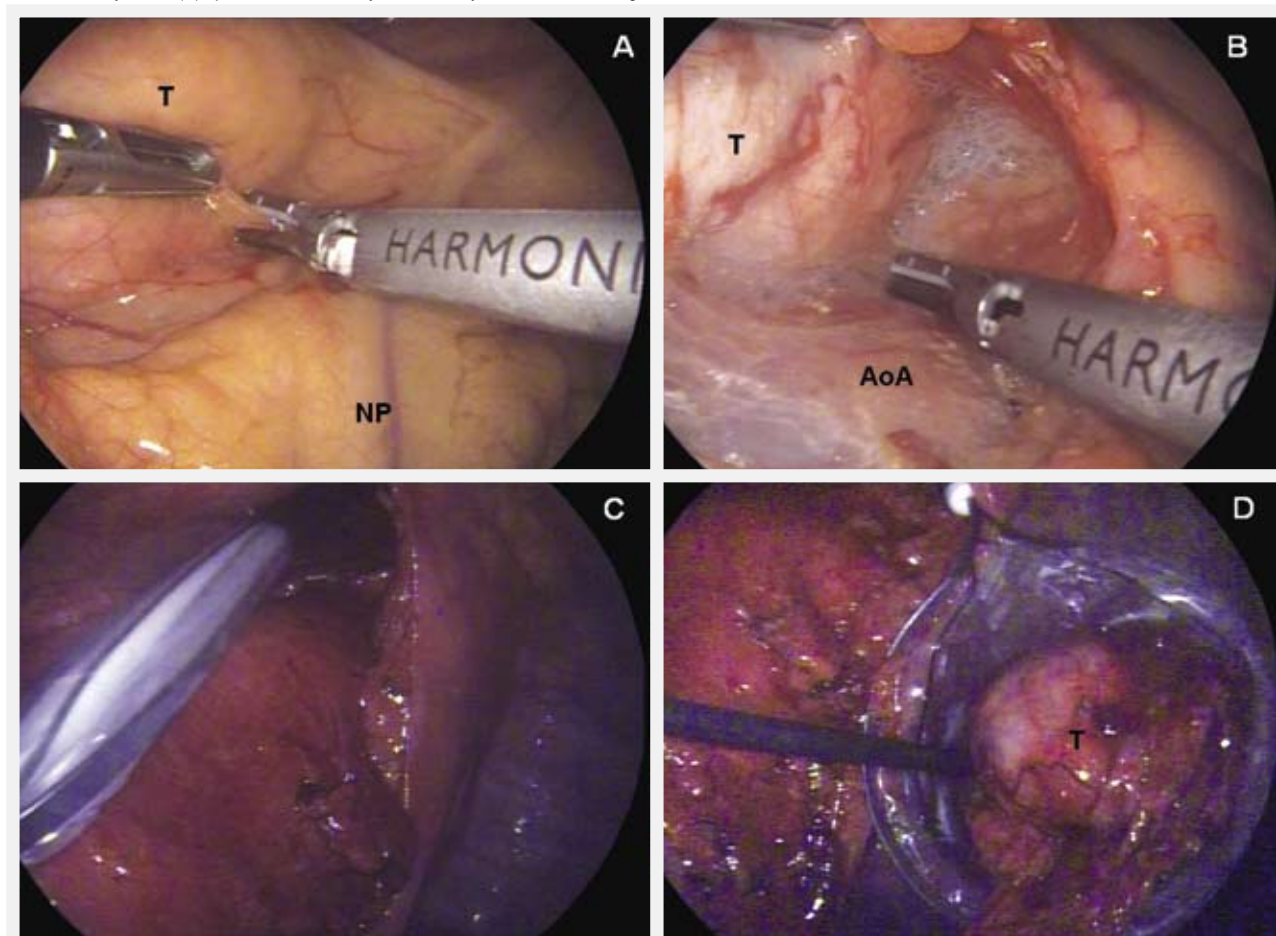
Obrázok 2. Zábery z MITT.

- A – pohľad do krčnej incízie; manubrium sterni reťahované nahor háčikom (R) na trakčnom ráme, dva rohy týmusu (r) uvoľnené
 B – postupné uvoľňovanie mediastinálneho tuku od perikardu
 C – takmer celý preparát uvoľnený, VCS – vena cava superior, AoA – aorta ascendens, VB sin – vena brachiocephalica sinistra, AA – arteria anonyma
 D – stav po extrakcii preparátu – pohľad zdola do predného mediastína; VB dx – vena brachiocephalica dx., LS sin – horný lalok ľavých pľúc
 E – stav po tymektómii, pohľad cez cervikálnu incíziu; šípka označuje jednu zo zaklipovaných týmických vén, Tr – trachea, AS – arteria subclavia dx., ACC dx – arteria carotis communis dx.
 F – typický resekát pri MITT, tento i s tymómom (T), r – jediný roh týmusu



Obrázok 3. Postup pri MITT pre tymóm.

- A** – iníciaľna torakoskopická revízia a uvoľnenie tymómu (T) od okolia za kontroly bráničného nervu vľavo (NP)
B – uvoľnenie tymómu (T) tupou preparáciou od ascendentnej aorty (AoA) a štruktúr aortopulmonálneho okna
C – zavedenie tzv. endobagu cez cervikálnu incíziu pod torakoskopickou kontrolou
D – vloženie tymómu (T) spolu s mediastinálnym tukom a týmusom do endobagu



Miniinvazívna tymektómia pre MG asociovanú s tymómom (MGAT) alebo tymóm bez MG

V súčasnosti nie je jednotný názor na dostatočnosť miniinvazívnej tymektómie pre tymóm. Keďže v patogenéze MGAT zohrávajú úlohu naivné potenciálne autoreaktívne CD4 T-lymfocyty, ktorých aktivácia môže prebehnúť v reziduálnom týmuse, minimálnou požiadavkou je odstrániť spolu s tymómom i týmus⁽¹¹⁾. K aktivácii však môže dochádzať aj v extratýmických lokalitách, preto musí byť tymektómia extenzívna a v liečbe MGAT má rozhodujúci význam imunosupresívna liečba^(2,12).

Pri tymómoch bez paraneoplastických prejavov je prípustná kombinácia tymektómie a tymomektómie bez extenzívnej exstirpácie mediastinálneho tukovolympfatického tkaniva. Argumentmi pre extenzívnu tymektómiu aj v takýchto prípadoch sú 3% pravdepodobnosť prítomnosti ďalšieho malého tymómu, občasný výskyt multicentrických tymómov, či anekdotálne zmienky o rozvoji myasténie aj roky po nekompletnej tymektómii. Lepšie prežívanie po extenzívnej tymektómii pre tymóm bez MG jednoznačne udáva len jedna štúdia, v inej sa však žiadny rozdiel v prežívaní nepotvrdil⁽¹³⁾.

Väčšina autorov sa prikláňa k minimálne invazívnej tymektómii v prípade malých tymómov vo včasných (Masaoka I-II) štádiách; niektoré pracoviská nerešpektujú veľkosť tumoru ako smerodajný parameter a niektoré nepovažujú ani niektoré tymómy v III. štádiu za jednoznačnú kontraindikáciu miniinvazívnej chirurgie (infiltrácia parenchýmu či časti perikardu). Vychádzajúc zo skutočnosti, že malé tymómy sú niekedy náhodným nálezom operovaných myastenikov, miniinvazívnu extendovanú tymektómiu možno pre tymómy Masaoka I a II, niekedy aj IIIa (napr. infiltrácia pľúcneho parenchýmu) považovať za dostatočný výkon - avšak pri dodržaní podmienky technicky bezpečnej (en bloc) resekcie.

Na základe súboru 44 pacientov publikovali Cheng a spol. kritériá vhodnosti VATS⁽¹⁴⁾. Veľkosť tymómu pre autorov nehrá úlohu, priemerná bola 7,8×4,4×2,4 cm, pričom najväčší tumor meral 18 cm (**tabuľka 1**). Tumory však zrejme boli extrahované per partes po rozdelení v endobagu. V dostupnej literatúre iba jedna menšia prospektívna štúdia porovnáva zväčša pravostrannú VATS a sternotómiu v liečbe tymómov štádia I a II a z hľadiska relatívne krátkodobého pooperačného sledovania (stredná dĺžka 32-36 mesiacov) ich považuje za rovnocenné⁽¹⁵⁾.

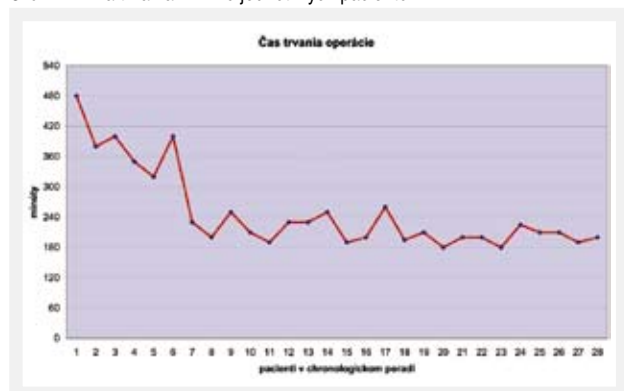
Tabuľka 1. Charakteristiky torakoskopicky exstirpovateľných tymómov v súbore 44 operovaných pacientov (Cheng a spol. 2007)

	Pozitívita kritéria %
Klinické charakteristiky	
elevovaný alfafetoproteín a beta choriogonadotropín v sére	0
závažná bolesť na hrudníku	0
syndróm hornej dutej žily	0
dysfónia	0
vek pod 20 rokov	4,5
CT charakteristiky	
tumor v prednom mediastíne	100
enkapsulovaný tumor	100
zreteľná hranica medzi tumorom a okolitým tkanivom	100
predominantná jednostranná lokalizácia tumoru	91
prítomnosť tkaniva týmusu normálneho vzhľadu	86,4
žiadny fluidoperikard	100
žiadna paréza bránice	100
žiadne zavzatie veľkých mediastinálnych ciev	100
žiadny pleurálny výpotok	97,7
žiadna kompresia /dislokácia srdca	100
heterogénny obsah tumoru	31,8

Vlastný materiál a výsledky

Súbor pacientov. Od 8. 10. 2008 do 28. 2. 2011 sme urobili MMIT u 28 pacientov, z toho u 16 pacientov so séropozitívnou MG, 7 pacientov s MGAT a 5 pacientov s tymómom bez paraneoplastického symptomatológie. U všetkých pacientov s MG bola pred operáciou indikovaná imunopresívna liečba (prednizón alebo prednizón v kombinácii s azatioprínom) a inhibitor cholinesterázy (pyridostigmin bromid).

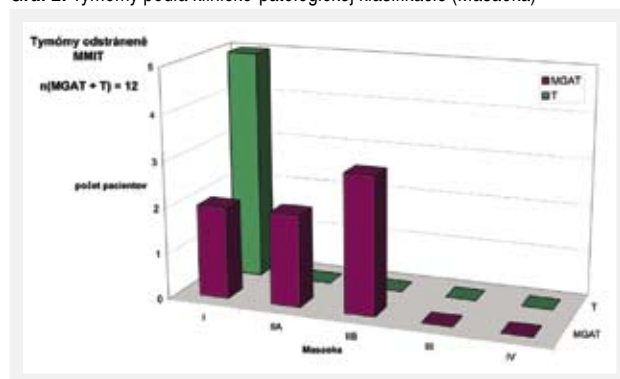
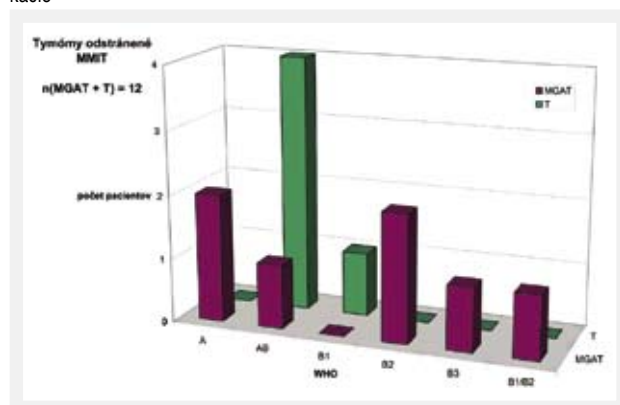
Dĺžka trvania výkonu sa priebežne skracovala zo 480 minút u prvého pacienta na 180 minút, pričom medián bol 225 minút. Skrátenie pôvodného času na polovicu prišlo po prvých 10. pacientoch, ďalšie skrátenie po 18. pacientoch (graf 1). Po štandardizácii dvojitímového prístupu by sa medián mohol skrátiť na 110-120 minút, čo je už porovnateľné s otvorenou operáciou podobného rozsahu (sternotómia). Do súboru nie je zahrnutá jedna pacientka s tymómom v priemere 9 cm, u ktorej sme po pravostrannej torakoskopii, vzhľadom na veľkosť tumoru, pristúpili ku konverzii na sternotómiu.

Graf 1. Dĺžka trvania MMIT u jednotlivých pacientov

Histopatologické nálezy. U všetkých pacientov so séropozitívnou MG a vekom do 50 rokov išlo o folikulárnu hyperpláziu týmusu rôzneho stupňa s nálezom germinatívnych centier. Ektopické tkanivo týmusu s typickými Hassalovými telieskami sme našli u 6 zo 16 pacientov (37,5 %) so séropozitívnou MG, najčastejšie v tkanive z aortopulmonálneho okna a predného mediastína.

Tymómy. Podľa klinicko-patologickej klasifikácie (Masaoka) išlo o tymómy v štádiu I, IIA a IIB (graf 2). Podľa histopatologickej a biologickej WHO klasifikácie išlo o tymómy typu AB, B1-3 alebo zmiešané B2/B3 (graf 3). 5 pacienti s tymómami Masaoka IIA-B invadujúcimi okolie podstúpili adjuvantnú rádioterapiu.

Intra- a pooperačné komplikácie. U žiadneho z pacientov sa nevyskytli závažné chirurgické pooperačné komplikácie v podobe poranenia veľkých ciev či nervových štruktúr. Jedno laceračné poranenie pľúc bolo ošetrené endostaplerom. 24 pacienti boli extubovaní na operačnej sále, 3 vyžadovali prechodnú ventilačnú podporu v trvaní 6-12 h, jedna pacientka potrebovala ventilačnú podporu 4 dni a intravenóznou imunoglobulín. Hrudné drény sme odstránili po 2 až 5 dňoch, celková dĺžka hospitalizácie sa pohybovala od 4 do 9 dní (medián 5 dní). Nezaznamenali sme žiadnu parézu bránice či hlasivky. Zaznamenali sme jednu komplikáciu hojenia rán u pacientky. Išlo o seróm v subxifoidálnej rane, ktorý sa prejavil na 20. pooperačný deň spontánnou drenážou a následne parciálnou dehiscenciou rany. U jednej pacientky sme riešili bilaterálny poepe-

Graf 2. Tymómy podľa klinicko-patologickej klasifikácie (Masaoka)**Graf 3.** Tymómy exstirpované MMIT u našich pacientov - podľa WHO klasifikácie

račný pneumotorax. Pri MMIT odstraňujeme i veľkú časť mediastinálnej pleury ventrálne od n.phrenicus, preto na konci výkonu zanechávame pacienta len s jednou pleurálnou dutinou a každá patológia sa de facto prejaví obojstranne. Plášťový pneumotorax sme riešili inhaláciou kyslíka, ktorá urýchľuje vstrebávanie intrapleurálneho vzduchu, a jednostrannou punkčnou aspiráciou tenkým katétrom (Pleuracath, Argyle).

U približne jednej tretiny pacientov sa spoločná pleurálna dutina prejavila vysokou produkciou z jedného drénu a takmer žiadnou produkciou z kontralaterálneho, čo nás spočiatku viedlo k opatrnosti pri načasovaní odstránenia drénov. Drény boli odstránené na 2.-5. pooperačný deň v závislosti od produkcie a RTG nálezu, najväčšia časť pacientov (61 %) mala drény odstránené na 3. deň.

Potreba analgézie. Všetci pacienti okrem štandardnej parenterálnej analgézie dostávali aj kombináciu sufentanilu a markainu do epidurálneho katétra, čo malo priaznivý vplyv najmä na bolesť v distálnej časti hrudníka spôsobené subxifoidálnou trakciou a bilaterálnymi hrudnými drénmi. Spotreba pri kombinácii epidurálneho katétra a intravenózne či muskulárnej aplikácie bola najvyššia v priebehu prvých 2 dní, pričom epidurálna analgézia sa javila ako účinnejšia približne u 30 % pacientov, najúčinnejšia bola kombinácia epidurálnej (sufentanil a markain) a venózne (novalgin, resp. perfalgan) analgézie.

Dlhodobá pooperačná starostlivosť a sledovanie. Všetci pacienti pokračovali vo farmakologickej liečbe (imunosupresia, inhibitor cholinesterázy) v identickej kombinácii a dávkach ako pred výkonom. Pacienti s tymómami sú dispenzarizovaní u onkológa, 5 zo 7 pacientov s MGAT podstúpili adjuvantnú rádioterapiu pre vyššie štádium invazivity tumoru. Pacienti s MG sú sledovaní v Centre pre neuromuskulárne ochorenia:

- 7 sú v klinickej remisii (všetky lieky sú vysadené),
- 10 sú vo farmakologickej remisii (udržiavacia imunosupresívna liečba),
- 6 sú vo výrazne zlepšenom stave (imunosupresívna liečba + inhibitor cholinesterázy).

Pacienti s tymómami bez asociovanej MG mali tymómy vo včasnom štádiu a sú sledovaní onkológom.

Diskusia

Indikácia tymecktómie. O indikácii k tymecktómii rozhoduje špecializovaný neurológ.

- Určuje, ktorá forma MG je indikovaná na TE. Ide o pacientov so séropozitívnou MG a hyperpláziou týmusu vo veku do 50 rokov a pacientov s MGAT. Séropozitívna forma MG s atrofiou týmusu vo veku nad 50 rokov a MG s autoprotílátkami proti svalovo-spezifckej kináze (MuSK) nie sú indikované na tymecktómiu^(2,12).
- Rozhoduje o načasovaní tymecktómie. Pacienti s MG sú k operačnému zákroku indikovaní v štádiu farmakologickej remisie, alebo po docielení výrazného klinického zlepšenia, čo sa dosahuje imunosupresívnou liečbou^(2,12). Závažnejšia myastenická symptomatológia je kontraindikáciou k chirurgickému zákroku pre vyso-

ké riziko pooperačného zlyhania respiračného svalstva a vznik pooperačnej myastenickej krízy.

U pacientov s tymómom a klinicky nepoznanou MG tiež hrozí po operačnom zákroku rozvoj myastenickej krízy. Preto by mal byť každý pacient s tymómom aj bez zjavných prejavov myastenie vyšetrený špecialistom – neurológom. Pacienti s diagnostikovanou MG musia mať pred plánovanou tymecktómiou urobené CT hrudníka, čo chirurgovi umožní lepšie plánovanie operačnej stratégie.

Technika operácie. Oproti pôvodnej technike sme v našej adaptácii postupne urobili niekoľko drobných zmien. Namiesto pôvodnej transekcii vnútorných častí priamych brušných svalov a ich záverečnej pracovnej sutúry v súčasnosti robíme resekciu processus xiphoideus a len rozdelenie mm.recti v strednej línii so zachovaním aponeurózy. Domnievame sa, že transekcii časti mm. recti abdominis môže mať nepriaznivý vplyv na efektívnosť kašľa, a tým na pooperačnú toaletu dýchacích ciest. Krčná incízia sa postupne skracovala a posúvala distálnejšie. Použitie 5 mm torakoskopických portov a 5 mm optiky zlepšilo mobilitu kamery v medzirebrí. Vzhľadom na používanie transcervikálnej extendovanej mediastinálnej lymfadenektómie (TEMLA) na našom pracovisku sme pomerne rýchlo získali zručnosť v cervikálnej fáze MITT. Najťažšou bola preto subxifoidálna fáza, v ktorej ide v podstate o uniportálnu techniku s využitím klasických i endoskopických nástrojov a s veľmi častým tzv. zrkadlovým obrazom (napr. pri pohybe nástroja doľava sa na obrazovke pohybuje doprava, pri pohybe k operatérovi sa pohybuje od operátora a pod.). Výrazné zrýchlenie výkonu prináša súčasné operovanie v dvoch tímoch, subxifoidálnom a cervikálnom.

Extenzivitá chirurgického výkonu. Ponseti a spol. (2008) zistili pomerne vysoký výskyt ektopického týmického tkaniva v mediastíne a vyslovili záver, že pacienti so séropozitívnou myasteniou a potvrdeným ektopickým tkanivom majú horšiu prognózu pri dosiahnutí úplnej klinickej remisie⁽¹⁶⁾. Vzhľadom na možnú prítomnosť ektopického týmického tkaniva retrokarinálne, v hlavných bronchoch, v blízkosti lebečnej bázy, v prištítnych telieskach, v hlbokých krčných priestoroch a i. nepovažuje autor jeho kompletnú exstirpáciu ani teoreticky za možnú. Preto pokladá ektopické tkanivo len za indikátor nepriaznivejšej prognózy, resp. nedostatočného efektu tymecktómie a zdôrazňuje význam včasnej a dlhodobej imunosupresívnej liečby (prednizón + imunosupresívny preparát).

Zielinski a spol. (2010) pri porovnaní 5-ročných výsledkov troch rozličných techník tymecktómie (parciálna sternotómia, kompletná sternotómia a MMIT) v súbore 426 pacientov konštatujú nevyhnutnosť čo najextenzívnejšieho výkonu z dôvodu častého výskytu ektopického týmického tkaniva, čo zdôvodňujú percentuálnym zastúpením pacientov s kompletnou stabilnou remisiou po 5 rokoch: 20 % v skupine s „bazálnou“ tymecktómiou z parciálnej sternotómie, a 50,7 %, resp. 53,1 % v skupine s kompletnou sternotómiou, resp. MMIT. Závery oboch prác potvrdzujú dôležitosť komplexnej kombinovanej liečby myastenie.

Hodnotenie klinických výsledkov – je sťažené a ovplyvnené predoperačnou farmakologickou liečbou (imunopresívna terapia, inhibítor cholinesterázy) a relatívne krátkym pooperačným sledovaním. Všetci pacienti s MG sú dispenzarizovaní v Centre pre neuromuskulárne ochorenia. 7 sú v klinickej remisii (všetky lieky sú vysadené), 10 sú vo farmakologickej remisii (na udržiavacej imunopresívnej liečbe) a 6 sú vo výrazne zlepšenom stave (imunopresívna liečba + inhibítor cholinesterázy).

MMIT a tymómy. Kritériá endoskopickej resekability tymómu publikované Chengom a spol. (2005) sa nám v praxi veľmi osvedčili a slúžia ako základná pomôcka na indikovanie MMIT⁽¹⁵⁾. Za prekážku nepovažujeme infiltráciu pľúcneho parenchýmu, ktorý možno v bezpečnej vzdialenosti klinovito resekovať endostaplerom, prípadne infiltráciu perikardu malého rozsahu v priaznivej lokalizácii.

V prípade rozsiahlych tymómov (>8 cm v priemere) a v prípade recidívy tumoru sa a priori rozhodujeme pre kompletnú sternotómiu. Dôvodom konverzie MMIT na sternotómiu môže byť vážna intraoperačná komplikácia alebo nepredpokladaná infiltrácia veľkej cievy, frenického nervu alebo perikardu. Pri MGAT je indikovaná extenzívna tymektómia z už vyššie spomínaných dôvodov súvisiacich s jej imunopatogéznou. Veľmi dôležité je pokračovať v nastavenej imunopresívnej liečbe, bez ktorej je prognóza MGAT jednoznačne nepriaznivejšia.

Anekdotalne správy o diseminácii tymómu s fatálnym koncom po endoskopickej exstirpácii či biopsii tumoru sú dôvodom k opatrnej manipulácii s tumorom, treba zachovať neporušenú kapsulu tumoru. V závislosti od lokalizácie tumoru a jeho veľkosti môže byť výhodnejšie začať preparáciu torakoskopicky na strane tumoru s tým, že na traktáciu nástrojmi sa využíva okolité tukové tkanivo, a nie priamo tumor. Vždy sa snažíme o en-bloc exstirpáciu týmusu spolu s tymómom a okolitým tukovo-lymfatickým tkanivom.

Výhody MMIT. MMIT v porovnaní so sternotómiou, kompletnou alebo parciálnou, je menej bolestivým výkonom. MMIT menej traumatizuje tkanivá, čo môže byť výhodou u imunopresívovaných pacientov. Sternum zostáva

intaktné a odpadá riziko komplikovaného hojenia zlomeniny. Navyše, pri parciálnej sternotómii nie je možná kompletná exstirpácia parakardiálneho tuku, najmä vľavo, a pre uloženie srdca je vľavo ťažšia vizualizácia distálneho priebehu bráničného nervu. Preto považujeme MMIT s mnohonásobne zväčšeným pohľadom do operačného poľa za extenzívnejší výkon ako tymektómiu z parciálnej sternotómie.

V prípade tymómu má MMIT ďalšiu významnú výhodu, že umožňuje určenie štádia invazivity tymómu, a napr. vylúčenie radikálneho výkonu pri klinicky nepoznanej diseminácii.

Nevýhody MMIT. Za nevýhodu MMIT možno považovať predovšetkým počiatočnú časovú náročnosť výkonu. Po prvých 10 pacientoch sa však dĺžka výkonu ustálila v prijateľnom rozmedzí 3-5 hodín, posledných 8 výkonov sa blížilo skôr 3-3,5 hodinám a perspektíva skrátenia tohto času na polovicu vďaka synchronnému dvojitímovému prístupu je veľmi priaznivá.

Záver

MMIT sa na Klinike hrudníkovej chirurgie uplatnila ako moderná, extenzívna, efektívna a bezpečná technika tymektómie aj vďaka vynikajúcej spolupráci s Centrom pre neuromuskulárne ochorenia pri indikáciách tymektómie, pri predoperačnej farmakologickej príprave a pri bezprostrednej a neskoršej pooperačnej starostlivosti. MMIT, aj vďaka svojej šetrnosti a extenzivitě, má všetky predpoklady vyrovnávať sa výsledkami liečby tymektómiu urobenej cestou kompletnej sternotómie, a stať sa rutinnou súčasťou komplexnej liečby u pacientov so séropozitívnou MG asociovanou s hyperpláziou týmusu a u pacientov s MGAT.

Adresa pre korešpondenciu:

MUDr. Tibor Krajč
Ružinovská 6, 826 06 Bratislava
e-mail: tiborkrajc@gmail.com

Literatúra

1. Špalek P, Schnorrer M, Krajč T. Imunopatogéza paraneoplastickej myastenie gravis asociovanej s tymómom. *Neurológia* 2010; 5: 7-11.
2. Špalek P. Myasténia gravis (minimonografia). *Čes Slov Neurol Neurochir* 2008; 71/104: 7-23.
3. Zielinski M, Kuzdzal J, Szlubowski A, Soja J. Comparison of late results of basic transsternal and extended transsternal thymectomies in the treatment of myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg* 2004; 78: 253-258.
4. Calhoun RF, Ritter JH, Guthrie TJ, et al. Results of transcervical thymectomy for myasthenia gravis in 100 consecutive patients. *Ann Surg* 1999; 230: 555-559, discussion 559-561.
5. Jaretzki A, 3rd, Barohn RJ, Ernstoff RM, et al. Myasthenia gravis: Recommendations for clinical research standards. Task force of the medical scientific advisory board of the myasthenia gravis foundation of america. *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 327-334.
6. Jaretzki A, 3rd, Penn AS, Younger DS, et al. „Maximal“ Thymectomy for myasthenia gravis. Results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 95: 747-757.
7. Angele MK, Chaudry IH. Surgical trauma and immunosuppression: Pathophysiology and potential immunomodulatory approaches. *Langenbecks Arch Surg* 2005; 390: 333-341.
8. Takeo S, Sakada T, Yano T. Video-assisted extended thymectomy in patients with thymoma by lifting the sternum. *Ann Thorac Surg* 2001; 71: 1721-1723.
9. Zielinski M, Kuzdzal J, Szlubowski A, Soja J. Transcervical-subxiphoid-videothoracoscopic „Maximal“ Thymectomy-operative technique and early results. *Ann Thorac Surg* 2004; 78: 404-409, discussion 409-410.

10. Zielinski M, Kuzdzal J, Szlubowski A, Soja J. A safe and reliable technique for visualization of the laryngeal recurrent nerves in the neck. *Am J Surg* 2005; 189: 200-202.
11. Marx A, Stroebel P. Thymoma-associated myasthenia gravis. In: Kaminski HJ, editor. *Myasthenia gravis and related disorders*. Totowa, New Jersey: Humana Press 2003: 129-148.
12. Špalek P, Schnorrer M, Krajč T. Diagnostika a liečba paraneoplastickej myastenie gravis asociovanej s tymómom. *Neurológia* 2010; 5: 79-85.
13. Patterson AG, Cooper JD, Deslauriers J, et al. *Pearson's thoracic and esophageal surgery*. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier 2008.
14. Cheng YJ, Hsu JS, Kao EL. Characteristics of thymoma successfully resected by videothoracoscopic surgery. *Surg Today* 2007; 37: 192-196.
15. Cheng YJ, Kao EL, Chou SH. Videothoracoscopic resection of stage II thymoma: Prospective comparison of the results between thoracoscopy and open methods. *Chest* 2005; 128: 3010-3012.
16. Ponseti JM, Gamez J, Vilallonga R, et al. Influence of ectopic thymic tissue on clinical outcome following extended thymectomy in generalized seropositive nonthymomatous myasthenia gravis. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2008; 34: 1062-1067.
17. Zielinski M, Hauer L, Hauer J, et al. Comparison of complete remission rates after 5 year follow-up of three different techniques of thymectomy for myasthenia gravis. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2010; 37: 1137-1143.