

Ocena skuteczności przezmostkowej i torakoskopowej resekcji grasicy w leczeniu nużliwości mięśni

Comparison of effectiveness of transsternal and thoracoscopic thymectomy in the treatment of myasthenia gravis



Juliusz Gątarek, Tadeusz Orłowski

Klinika Chirurgii, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, Warszawa

Kardiochirurgia i Torakochirurgia Polska 2010; 7 (3): 289–294

Streszczenie

Cel pracy: Celem pracy było porównanie skuteczności przezmostkowej i torakoskopowej resekcji grasicy w leczeniu miastenii.

Materiał i metody: W okresie od maja 2002 r. do maja 2005 r. przeprowadzono prospektywne badanie z randomizacją, którym objęto 50 chorych na miastenię leczonych tymektomią. U 28 chorych wykonano tymektomię przez prawostronną torakoskopię z dodatkowym cięciem na szyi, u 22 chorych tymektomię przezmostkową rozszerzoną. Wyniki uzyskane w obu grupach porównano przy użyciu metod statystycznych. Do oceny przedoperacyjnego zaawansowania choroby i oceny wyników leczenia zastosowano kryteria zalecane przez Amerykańską Fundację Miastenii.

Wyniki: Wśród badanych chorych było 36 (72%) kobiet i 14 (28%) mężczyzn. Średni wiek wynosił 33 lata (16–71 lat). Średni czas obserwacji wyniósł 9,3 mies. (1–36). Powikłania wystąpiły u 12 chorych (24%). Nie było zgonów okołoperacyjnych. Odsetek powikłań w obu grupach był podobny. W grupie sternotomii poprawę uzyskano u 21 chorych (95%) i u żadnego chorego nie uzyskano całkowitej remisji. W grupie torakoskopii poprawę uzyskano u 18 chorych (64%), a całkowitą remisję u 1 chorego (4%). Odsetek pozytywnych wyników (całkowita remisja lub poprawa) wyższy był w grupie sternotomii i różnica ta była znamienna statystycznie ($p = 0,029$).

Wnioski: Chociaż badanie wykazało większą skuteczność tymektomii przezmostkowej, to jednak krótki czas obserwacji nie pozwala na wyprowadzenie ostatecznych wniosków. Wydaje się, że krótki czas obserwacji i bardzo surowe kryteria oceny wyników leczenia zalecane przez MGFA, które zastosowano w badaniu, są przyczyną tak niskiego odsetka całkowitej remisji.

Słowa kluczowe: nużliwość mięśni, miastenia, grasicca, tymektomia, torakoskopia.

Abstract

Aim: The aim of the study was to compare effectiveness of transsternal and thoracoscopic thymectomy in the treatment of myasthenia gravis.

Material and methods: Between May 2002 and May 2005, a randomised prospective trial was performed. The trial included 50 myasthenia gravis patients treated by thymectomy. 28 patients underwent right side extended thoracoscopic thymectomy with neck incision and 22 patients – extended transsternal thymectomy. The results of these two methods were compared using statistical methods. The Myasthenia Gravis Foundation of America classifications were used to assess pre-operation disease severity and results of surgical treatment.

Results: There were 36 (72%) women and 14 (28%) men included in the study. Mean age was 33 years (range from 16 to 71). Mean follow up was 9.3 months (range from 1 to 36). There was 24% (12 patients) postoperative morbidity and no mortality. There was no significant difference in both groups regarding postoperative morbidity. In the sternotomy group there was 95% (21 patients) improvement rate and none of the patients achieved complete stable remission. In the thoracoscopy group there was 64% (18 patients) improvement rate and 4% (1 patient) complete stable remission rate. The rate of positive results (complete stable remission or improvement) was higher in the sternotomy group and the difference was statistically significant ($p = 0.029$).

Conclusions: Although the study showed better results after transsternal thymectomy, a short period of follow up does not allow for definitive assessment of the methods being compared. A limited time of follow up and very strict criteria of the postintervention status evaluation recommended by MGFA and used in this trial seem to be the main reason for the low complete stable remission rate obtained in the presented series.

Key words: myasthenia gravis, thymus, thymectomy, thoracoscopy.

Adres do korespondencji: dr n. med. Juliusz Gątarek, Klinika Chirurgii Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc, ul. Płocka 26, 01-138 Warszawa, tel. +48 22 431 22 94, faks +48 22 431 24 55, e-mail: j.gatarek@igichp.edu.pl

Wstęp

Istnieje wiele kontrowersji na temat skuteczności różnych sposobów leczenia miastenii, jak i stosowania różnych kombinacji leczenia w poszczególnych stadiach zaawansowania. Jakkolwiek obecnie większość autorów nie kwestionuje celowości leczenia operacyjnego, to jednak bardzo różne są poglądy na temat sposobu i zakresu operacji. Trudności w ustaleniu jednolitego sposobu postępowania z chorymi na miastenię wynikają z tego, że choroba ta ma zmienny przebieg – z okresami remisji i nawrotów. Rozpoznanie i leczenie następuje w różnych stadiach zaawansowania choroby. Do niedawna nie istniały jednolite, precyzyjne metody oceny stopnia zaawansowania choroby przed leczeniem i oceny wyników leczenia. Aby sytuację tę poprawić, Amerykańska Fundacja Miastenii (ang. *Myasthenia Gravis Foundation of America* – MGFA) powołała w 1997 r. Zespół Ekspertów do spraw Miastenii. Zespół ten opracował standardy, które mają ujednoczyć badania naukowe tak, aby ich wyniki mogły być porównywane [1].

Istnieje zgodność co do tego, że chorzy z guzami nowotworowymi grasicy powinni być operowani przez sternotomię [2–4]. Daje ona bowiem szeroki dostęp do śródpiersia i umożliwia całkowite usunięcie zmienionej grasicy nawet w przypadku naciekania narządów sąsiednich. W przypadku zmian łagodnych w grasicy, takich jak np. przetrwiała grasicca, opinie są bardzo zróżnicowane. Zwolennicy klasycznej sternotomii podłużnej uważają, że tylko ten dostęp pozwala na doszczętne usunięcie całej grasicy wraz z tłuszczem śródpiersiowym, co jest warunkiem skutecznego leczenia [5]. Niektórzy zalecają nawet wykonanie dodatkowego cięcia na szyi, aby ułatwić usunięcie rogów górnych grasicy i tkanki tłuszczowej szyi, w której mogą znajdować się ogniska tkanki grasiczej [6].

Badania histopatologiczne tkanek usuwanych w czasie tymektomii wykazały, że poza otorebkowaną grasicą ogniska tkanki grasiczej mogą znajdować się w tłuszczu śródpiersiowym i szyjnym, w oknie aortalno-płucnym, w tyle żył ramienno-głowych i za tarczycą [6, 7]. Udokumentowano również występowanie ognisk grasicy w obrębie mięszu tarczycy [8].

W związku z tym zdecydowana większość autorów uważa, że usunięcie samej tylko grasicy z torebką jest niewystarczające i nie daje zadowalających wyników [4, 6, 7, 9].

Stąd wiele sposobów operacji, jednych bardziej oszczędzających, innych bardziej rozległych, umożliwiających usunięcie jak największej liczby ognisk tkanki grasiczej. W miarę jak techniki mało inwazyjne znajdują coraz szersze zastosowanie w leczeniu wielu chorób, część chirurgów zaczęła wykonywać resekcję grasicy drogą wideotorakoskopii [2, 3, 10–12]. Jej podstawowe zalety to mały uraz i znikomy ból pooperacyjny, a także krótszy pobyt w szpitalu i zdecydowanie lepszy efekt kosmetyczny [3, 12]. Jest to w tych operacjach szczególnie istotne, gdyż na miastenię najczęściej chorują młode kobiety, dla których efekt kosmetyczny ma duże znaczenie przy podejmowaniu decyzji o operacji [13, 14]. Na podstawie zebranego dotychczas materiału zwolennicy tej metody wykazują, że wideotorakoskopia

pozwała na dobre uwidocznienie śródpiersia i doszczętne usunięcie grasicy wraz z tłuszczem śródpiersiowym [12–15]. Wyniki leczenia podawane przez nich, a oparte na odsetku całkowitych remisji bądź poprawy u chorych operowanych, nie odbiegają od wyników uzyskiwanych przez chirurgów stosujących sternotomię [12, 13]. Publikacji tych, jak dotąd, jest jednak niewiele, a zdobyte doświadczenie i długość obserwacji niewystarczające. Kryteria, wg których poszczególni autorzy oceniają wyniki leczenia, są bardzo niejednolite.

Cel pracy

Celem pracy była ocena skuteczności i porównanie dwóch sposobów chirurgicznego leczenia miastenii – przezmostkowej i torakoskopowej resekcji grasicy.

Materiał i metody

W okresie od 1.05.2002 r. do 15.05.2004 r. w Klinice Chirurgii Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie przeprowadzono badanie kliniczne mające na celu ocenę skuteczności i porównanie dwóch sposobów chirurgicznego leczenia miastenii – przezmostkowej i torakoskopowej resekcji grasicy. Oba sposoby tymektomii miały charakter rozszerzony, tzn. poza usunięciem samego gruczolu grasicy obejmowały również usunięcie możliwie największej ilości tłuszczu śródpiersiowego i szyjnego jako potencjalnych miejsc lokalizacji ektopowych ognisk tkanki grasiczej. W tymektomii przezmostkowej stosowano całkowite podłużne rozcięcie mostka. W tymektomii torakoskopowej stosowano dostęp prawostronny i dodatkowe cięcie szyjne w celu wypreparowania rogów górnych grasicy i tłuszczu szyjnego. Badanie było badaniem prospektywnym z randomizacją.

Przed rozpoczęciem badania uzyskano zgodę Komisji Bioetyki przy Instytucie Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie na jego przeprowadzenie. Warunkiem udziału w badaniu była dobrowolna zgoda chorego wyrażona na piśmie.

Charakterystyka badanej grupy

Do badania kwalifikowano chorych z ustalonym rozpoznaniem miastenii potwierdzonym w badaniu neurologicznym. Do leczenia kierowani byli chorzy z rejonu całej Polski. Większość z nich diagnozowana była wcześniej w Klinice Neurologii Akademii Medycznej w Warszawie, gdzie ustalano rozpoznanie miastenii, a następnie kierowano chorych do Kliniki Chirurgii Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w celu leczenia operacyjnego. Rozpoznanie miastenii ustalano na podstawie obrazu klinicznego i wyników badań dodatkowych, w tym badań elektrofizjologicznych, takich jak elektromiografia (EMG) i elektromiografia pojedynczego włókna mięśniowego (ang. *single fibre electromyography* – SFEMG). U niektórych chorych wykonano test farmakologiczny i badanie poziomu przeciwciał przeciw receptorom acetylocholino we krwi.

Po przyjęciu do Kliniki u chorych wykonywano badania podmiotowe i przedmiotowe oraz niezbędne badania dodatkowe, m.in. morfologię krwi, oznaczenie grupy krwi, koagulogram, oznaczanie antygenu Hbs, badanie bioche-

miczne krwi, w tym poziom białka, glukozy, mocznika, kreatyniny, bilirubiny, AspAt, ALAt, Na, K. Wykonywano też badanie ogólne moczu, gazometrię krwi arterializowanej i badanie elektrokardiograficzne (EKG). Wydolność mięśni oddechowych oceniana była w badaniu mechaniki oddechowej. Każdy chory miał wykonywane badanie RTG klatki piersiowej i tomografię komputerową (TK) klatki piersiowej, o ile wcześniej badania te nie były przeprowadzane. W przypadku, gdy obraz w TK nie dawał pełnej jasności co do obecności guza grasicy, wykonywano badanie rezonansem magnetycznym (RM). Chorych, u których stwierdzano ewidentne cechy grasiczaka, dyskwalifikowano z udziału w badaniu i operowano z dostępu przez sternotomię podłużną.

Stosując wyżej wymienione kryteria, do badania zakwalifikowano 50 chorych. U każdego chorego przed operacją oceniano stopień zaawansowania miastonii wg klinicznej klasyfikacji MGFA oraz oceniano stopień nasilenia objawów wg zalecanej przez MGFA tabeli oceny ilościowej QMG.

Badania kontrolne wykonywano po upływie 6 tyg., 3 mies., 6 mies., 1 roku i 2 lat po operacji. W czasie badań kontrolnych dokonywano oceny stopnia nasilenia objawów miastonii wg tabeli oceny ilościowej QMG. Wykonywano też badanie RTG klatki piersiowej 6 tyg. po operacji.

Opis metod statystycznych

Dane typu ciągłego prezentowane są w tabelach jako średnia i odchylenie standardowe. Podawane są również wartości minimalne i maksymalne. Dla danych kategoriowych w tabelach podaje się liczbę oraz wartości procentowe.

Średnie poziomych wybranych parametrów w grupach wyznaczonych przez rodzaj operacji porównywane są, w zależności od normalności rozkładów, za pomocą testu *t*-Studenta lub testu *U*-Manna-Whitneya. Normalność rozkładów badanych cech sprawdzana była za pomocą testu Kołmogorowa-Smirnowa.

Porównanie rozkładów procentowych wybranych cech w grupach wyznaczonych przez rodzaj operacji przeprowadzono przy użyciu dokładnego testu Fishera (ze względu na małe liczebności w komórkach tabel kontyngencji).

Wszystkie obliczenia przeprowadzono przy użyciu pakietu statystycznego SPSS for Windows 12.0.

Wyniki

Nie wystąpiły zgony w okresie okołoperacyjnym. Do powikłań doszło u 12 chorych (24%), przy czym nie stwierdzono istotnej różnicy w częstości występowania powikłań

w obu grupach. Powikłania, które wystąpiły, to: migotanie przedsionków u 2 chorych (4%), niedowład nerwu przeponowego u 3 chorych (6%), niewydolność oddechowa wymagająca leczenia respiratorem po operacji u 5 chorych (10%), płyn w opłucnej u 1 chorego (2%), odma opłucnowa po wyjęciu drenu u 2 chorych (4%), 1 chorego (2%) po 2 latach od tymektomii wymagał reoperacji z powodu resztkowej grasicy i w 1 przypadku, z powodu trudności technicznych, konieczna była konwersja torakoskopii do torakotomii u chorego, który wcześniej przeżył operację wszczepienia pomostów aortalno-wieńcowych.

Średni czas obserwacji wyniósł 9,3 mies. W grupie sternotomii poprawę uzyskano u 21 chorych (95%), pogorszenie u 1 chorego (5%) i u żadnego chorego nie uzyskano remisji całkowitej. W grupie torakoskopii remisję całkowitą uzyskano u 1 chorego (4%), poprawę u 18 chorych (64%), nie uległ zmianie stan 5 chorych (18%), pogorszenie nastąpiło u 4 chorych (14%).

Średni czas pobytu w szpitalu po operacji w grupie sternotomii wyniósł 7,7 dnia i był znacznie dłuższy w porównaniu z grupą torakoskopii, gdzie wyniósł 4,5 dnia. Badanie wykazało, że takie czynniki, jak: nasilenie miastonii przed operacją, czas trwania miastonii przed operacją, wiek, płeć i rodzaj patologii w obrębie grasicy nie mają wpływu na wyniki leczenia (tab. I).

Dyskusja

Przyczyny braku remisji w grupie sternotomii i niskiego odsetka remisji w grupie torakoskopii upatrywać należy nie tylko w krótkim czasie obserwacji, ale przede wszystkim w bardzo ostrych kryteriach, które zostały przyjęte w omawianym badaniu. Niemal wszyscy autorzy do oceny wyników leczenia używają klasyfikacji zaproponowanej przez Simpsona przed 45 laty, wg której remisję rozpoznaje się, gdy chory nie ma objawów miastonii i nie przyjmuje leków. Klasyfikacja ta nie podaje czasu, przez jaki ma się utrzymywać brak objawów choroby bez przyjmowania leków. Należy sądzić, że nawet jeden dzień bez objawów i bez leków dla niektórych autorów oznacza całkowitą remisję. Tylko nieliczni badacze przyjmują kryterium czasu potrzebnego do rozpoznania całkowitej remisji, np. Jaretzki, Shragger i Mussi – 6 mies. [16–18], a Endo – 1 rok [19]. Niektórzy autorzy przyjmują, że rozpoznanie remisji dopuszczalne jest również w przypadku przyjmowania przez chorego niewielkiej dawki leków z grupy inhibitorów acetylocholinesterazy.

Tab. I. Analiza statystyczna wyników leczenia w zależności od sposobu operacji

	Rodzaj operacji		Ogółem (n = 50)	Test dokładny Fishera p	
	sternotomia (n = 22)	torakoskopia (n = 28)			
wynik leczenia	brak poprawy	1 (5%)	9 (32%)	10 (20%)	0,029
	wynik pozytywny	21 (95%)	19 (68%)	40 (80%)	

W omawianym badaniu do oceny wyników leczenia przyjęto klasyfikację stanu chorego po leczeniu, zaproponowaną przez MGFA. Dopuszcza ona rozpoznanie całkowitej stabilnej remisji w przypadku, gdy u chorego objawy miastonii nie występują przez przynajmniej 1 rok i nie otrzymuje on w tym czasie żadnych leków przeciwko miastonii. U chorego nie może też występować jakiegokolwiek osłabienie mięśni przy dokładnym badaniu specjalistycznym (dopuszczalne jest jedynie izolowane osłabienie zamykania powieki). Ten ostatni warunek jest bardzo istotny. W piśmiennictwie światowym brak jest obecnie badań klinicznych, które stosują tak ostre kryteria do oceny wyników leczenia. Niemal wszystkie publikowane wyniki badań opierają się na ankietach wysyłanych do chorych. Wyniki tych ankiet zawierają subiektywne odczucia chorych mogące znacznie się różnić od stanu faktycznego, stwierdzonego w badaniu specjalistycznym.

Również definicja remisji farmakologicznej w klasyfikacji MGFA jest bardzo rygorystyczna. Aby rozpoznać remisję farmakologiczną, należy spełnić te same kryteria co w całkowitej stabilnej remisji, z wyjątkiem tego, że chory przyjmuje pewne leki na miastenię. Przyjmowanie leków z grupy inhibitorów cholinesterazy wyklucza jednak chorego z tej grupy, gdyż ich przyjmowanie oznacza, że występuje osłabienie mięśni.

Zdania badaczy są podzielone, szczególnie jeśli chodzi o skuteczność tymektomii w miastonii ocznej, czyli w I stadium zaawansowania choroby. W omawianym badaniu w I stadium choroby był tylko 1 chory w każdej z grup. U obu pacjentów uzyskano poprawę po operacji. Zbyt mała liczba chorych w tym stadium zaawansowania nie pozwala jednak na wyciągnięcie daleko idących wniosków. Poza wyżej wymienionymi autorami, którzy wykazali (bądź nie) ogólną zależność wyników leczenia operacyjnego od zaawansowania miastonii, niektórzy zwrócili szczególną uwagę na postać oczną miastonii. Prace Roberts'a i Papatestasa wykazały skuteczność tymektomii w tej postaci choroby, podczas gdy badanie Hattona takiej skuteczności nie potwierdziło [5, 9, 20].

W omawianym badaniu, w grupie chorych operowanych przez sternotomię nie zaobserwowano istotnej różnicy w dawkach sterydów przed operacją i po niej. W grupie chorych operowanych sposobem torakoskopowym wykaza-

no nieco większe dawki sterydów po operacji w stosunku do dawek przedoperacyjnych (tab. II).

Wnioski

Wprawdzie uzyskane wyniki wykazały znamienne wyższy odsetek poprawy u chorych operowanych przez sternotomię, jednak krótki czas obserwacji (9,3 mies.) nie pozwala na wyciągnięcie ostatecznych wniosków. Krótki czas obserwacji i zastosowanie bardzo surowych kryteriów co do oceny wyników leczenia spowodowały, że tylko u 1 chorego (2%) uzyskano całkowitą remisję.

Piśmiennictwo

- Jaretzki A 3rd, Barohn RJ, Ernstoff RM, Kaminski HJ, Keesey JC, Penn AS, Sanders DB. 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.
- Mineo TC, Pompeo E, Lerut TE, Bernardi G, Coosemans W, Nofroni I. Thoracoscopic thymectomy in autoimmune myasthenia: results of left-sided approach. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 1537-1541.
- Pompeo E, Nofroni I, Iavicoli N, Mineo TC. Thoracoscopic completion thymectomy in refractory nonthymomatous myasthenia. *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 918-923.
- Zieliński M, Kuźdżał J, Szlubowski A, Soja J. Transcervical-subxiphoid-videothoracoscopic "maximal" thymectomy – operative technique and early results. *Ann Thorac Surg* 2004; 78: 404-409.
- Roberts PF, Venuta F, Rendina E, De Giacomo T, Coloni GF, Follette DM, Richman DP, Benfield JR. Thymectomy in the treatment of ocular myasthenia gravis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 122: 562-568.
- Jaretzki A 3rd, Penn AS, Younger DS, Wolff M, Orlate MR, Lovelace RE, Rowland LP. "Maximal" thymectomy for myasthenia gravis. Results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 95: 747-757.
- Masaoka A. Extended trans-sternal thymectomy for myasthenia gravis. *Chest Surg Clin N Am* 2001; 11: 369-377.
- Gimm O, Krause U, Wessel H, Finke R, Dralle H. Ectopic intrathyroidal thymus diagnosed as a solid thyroid lesion: case report and review of the literature. *J Pediatr Surg* 1997; 32: 1241-1243.
- Papatestas AE, Jenkins G, Kornfeld P, Eisenkraft JB, Fagerstrom RP, Pozner J, Aufses AH Jr. Effects of thymectomy in myasthenia gravis. *Ann Surg* 1987; 206: 79-88.
- Ashton RC Jr, McGinnis KM, Connery CP, Swistel DG, Ewing DR, DeRose JJ Jr. Totally endoscopic robotic thymectomy for myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg* 2003; 75: 569-571.
- Hsu CP, Chuang CY, Hsu NY, Chen CY. Comparison between the right side and subxiphoid bilateral approaches in performing video-assisted thoracoscopic extended thymectomy for myasthenia gravis. *Surg Endosc* 2004; 18: 821-824.
- Mantegazza R, Baggi F, Bernasconi P, Antozzi C, Confalonieri P, Novellino L, Spinelli L, Ferrò MT, Beghi E, Cornelio F. Video-assisted thoracoscopic ex-

Tab. II. Wyniki leczenia chirurgicznego miastonii na świecie

Autorzy prac	Sposób operacji	Czas obserwacji [mies.]	Całkowita remisja [%]	Poprawa [%]
Jaretzki, 1988 (n = 72)	TS + TC	40	46	79
Lennquist, 1990 (n = 30)	TS + TC	50	20	96
Masaoka, 1996 (n = 286)	TS	36	37	90
Mulder, 1989 (n = 84)	TS	36	35	79
Cooper, 1988 (n = 62)	TC	41	52	95
Shrager, 2002 (n = 78)	TC	55	40	87
Mack, 1996 (n = 33)	VATS	23	18	88
Mineo i Lerut, 2000 (n = 31)	VATS	39	36	96

TS – torakoskopia; TC (ang. thoracotomy) – torakotomia; VATS (ang. video-assisted thoracoscopy) – wideotorakoskopia.

- tended thymectomy and extended transsternal thymectomy (T-3b) in non-thymomatous myasthenia gravis patients: remission after 6 years of follow-up. *J Neurol Sci* 2003; 212: 31-36.
13. Landreneau RJ, Dowling RD, Castillo WM, Ferson PF. Thoracoscopic resection of an anterior mediastinal tumor. *Ann Thorac Surg* 1992; 54: 142-144.
 14. Mack MJ. Video-assisted thoracoscopy thymectomy for myasthenia gravis. *Chest Surg Clin N Am* 2001; 11: 389-405.
 15. Novellino L, Longoni M, Spinelli L, Andretta M, Cozzi M, Faillace G, Vitellaro M, De Benedetti D, Pezzuoli G. "Extended" thymectomy, without sternotomy, performed by cervicotomy and thoracoscopic technique in the treatment of myasthenia gravis. *Int Surg* 1994; 79: 378-81.
 16. Jaretzki A 3rd. Thymectomy for myasthenia gravis: analysis of the controversies regarding technique and results. *Neurology* 1997; 48 (Suppl 5): S52-S63.
 17. Shrager JB, Deeb ME, Mick R, Brinster CJ, Childers HE, Marshall MB, Kucharczuk JC, Galetta SL, Bird SJ, Kaiser LR. Transcervical thymectomy for myasthenia gravis achieves results comparable to thymectomy by sternotomy. *Ann Thorac Surg* 2002; 74: 320-326.
 18. Mussi A, Lucchi M, Murri L, Ricciardi R, Luchini L, Angeletti CA. Extended thymectomy in myasthenia gravis: a team-work of neurologist, thoracic surgeon and anaesthetist may improve the outcome. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001; 19: 570-575.
 19. Endo S, Yamaguchi T, Saito N, Otani S, Hasegawa T, Sato Y, Sohara Y. Experience with programmed steroid treatment with thymectomy in nonthymomatous myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg* 2004; 77: 1745-1750.
 20. Hatton PD, Diehl JT, Daly BD, Rheinlander HF, Johnson H, Schrader JB, Bloom M, Cleveland RJ. Transsternal radical thymectomy for myasthenia gravis: a 15-year review. *Ann Thorac Surg* 1989; 47: 838-840.