

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ - СОФИЯ
КАТЕДРА ПО БЕЛОДРОБНИ БОЛЕСТИ

Д-р Магдалена Сергеева Алексиева

ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД

СОФИЯ, 2024г.

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
КАТЕДРА ПО БЕЛОДРОБНИ БОЛЕСТИ
УМБАЛ “Св. Иван Рилски“

Д-р Магдалена Сергеева Алексиева

**МЕДИАСТИНАЛНИ ТУМОРИ С ТИРЕОИДЕН И ПАРАТИРЕОИДЕН
ПРОИЗХОД**

ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД

за присъждане на образователна и научна степен “Доктор“

Научна специалност: Гръдна хирургия, Шифър: 03.01.44

Научен ръководител:

Доц. Георги Станев Янков, д.м.

Научно жури:

Проф. Атанас С. Йонков, д.м.

Проф. Росен Е. Петков, д.м.

Доц. Иван П. Новаков, д.м.н.

Доц. Даниел Г. Вълчев, д.м.

Проф. Георги Т. Калайджиев, д.м.

София, 2024г.

Списък с използваните съкращения:

ДТА	долна тиреоидна артерия
ЕЩЖ	ектопична щитовидна жлеза
КПЩЖ	киста на паращитовина жлеза
КТ	компютърна томография
МТТиПП	медиастиниални тумори с тиреоиден и паратиреоиден произход
ПА	паратиреоиден аденом
ПЕТ/КТ	позитронно-емисионна томография/ компютърна томография
ПК	паратиреоиден карцином
ПТЛ	първичен тиреоиден лимфом
ПТХ	паратиреоиден хормон
РЛН	рекурентен ларингеален нерв
РСС	ретростернална струма
ТАБ	тънкоиглена аспирационна биопсия
ТО	тиреоидни остатъци
а.	артерия
в.	вена
г.	години

л.в. лимфни възли

м. месец

мм. милиметри

мл. милилитра

см. сантиметри

табл. таблица

т. нар. така наречения

фиг. фигура

BMR basal metabolic rate, базален метаболизъм

RATS robotic-assisted thoracic surgery, робот-асистирана торакална хирургия

SPECT/CT single-photon emission computed tomography/ computed tomography, хибридна еднофотонна емисионна компютърна томография/ компютърна томография

TSH thyroid stimulating hormone, тиреоид-стимулиращ хормон

VATS video-assisted thoracic surgery, видео-асистирана торакална хирургия

СЪДЪРЖАНИЕ:

I. ВЪВЕДЕНИЕ	8
II. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР	10
1. Медиастинални тумори с произход от щитовидната жлеза:.....	10
1.1. Доброкачествени тумори:.....	10
1.1.1. Ретростернална струма (РСС, вторична медиастинална струма).....	10
1.1.2. Ектопична щитовидна жлеза (ЕЩЖ, първична медиастинална струма).	44
1.1.3. Тиреоидни остатъци (ТО).....	49
1.1.4. Забравена щитовидна жлеза.....	50
1.1.5. Киста на щитовидна жлеза.....	51
1.1.6. Солитарен фиброзен тумор на щитовидната жлеза.....	51
1.1.7. Амилоидоза на щитовидната жлеза.....	52
1.1.8. Параганглиом на щитовидната жлеза (тиреоиден параганглиом, ТПГ)	52
1.2. Злокачествени тумори:.....	59
1.2.1. Карцином на щитовидната жлеза в първични и вторични струми.....	59
1.2.2. Първичен тиреоиден лимфом (ПТЛ).....	60
1.2.3. Метастаза в медиастинални л.в. от тиреоиден карцином....	62
2. Медиастинални тумори с произход от паращитовидната жлеза:.....	63
2.1. Доброкачествени тумори:.....	63

2.1.1. Паратиреоиден аденом (ПА).....	63
2.1.2. Ектопична медиастинална паращитовидна жлеза.....	71
2.1.3. Киста на паращитовидна жлеза (КПЩЖ).....	72
2.2. Злокачествени тумори:.....	74
2.2.1 Паратиреоиден карцином (ПК).....	74
3. Инфилтрация на медиастинална щитовидна или паращитовидна жлеза от съседни тумори.....	76
III. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ.....	77
IV. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ.....	78
1. Материал.....	78
2. Методи.....	78
2.1. Диагностични методи.....	78
2.2. Оперативни методи.....	79
2.3. Статистически методи.....	79
V. РЕЗУЛТАТИ.....	81
VI. ОБСЪЖДАНЕ.....	126
1. Създаване на единна хистологична класификация на МТТиПП.....	126
2. Предлагане на единна дефиниция на РСС.....	128
3. Проучване на честотата, половото и възрастовото разпределение на МТТиПП.....	130
4. Клиничен и образно-диагностичен анализ на МТТиПП	132

5. Оценка на инвазивната диагностика на МТТиПП.....	144
6. Анализ на хирургичните достъпи, обема на резекция и наличието на цервикална и медиастинална лимфаденомегалия при МТТиПП.....	147
7. Анализ на хистологичните резултати.	161
8. Анализ на интра- и постоперативните усложнения.....	163
9. Създаване на алгоритъм за диагностика и хирургично поведение при МТТиПП.....	171
VII. ИЗВОДИ.....	172
VIII. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	174
IX. ПРИНОСИ.....	175
X. НЕДОСТАТЪЦИ НА ПРОУЧВАНЕТО.....	176
XI. БИБЛИОГРАФИЯ.....	177
XII. ПУБЛИКАЦИИ И УЧАСТИЯ В НАУЧНИ ФОРУМИ ПО ТЕМАТА НА ДИСЕРТАЦИЯТА.....	200

I. ВЪВЕДЕНИЕ

Медиастинумът представлява анатомично пространство в гръдния кош със следните граници: краниална – горна торакална апертура (първи гръден прешлен, първо ребро и incisura jugularis sterni); каудална – диафрагма; вентрална – гръдната кост и ребрените хрущяли; дорзална – вертикална линия по протежение на задния ръб на гръдната стена на нивото на латералната част на напречните израстъци на прешлените; латерална – медиастинална плевра. В литературата съществуват различни класификации за компартментално разделяне на медиастинума. Системата на Международната група за злокачествени заболявания на тимуса (International Thymic Malignancy Interest Group) обособява 3 медиастинални компартмента: преваскуларен (преден), висцерален (среден) и паравертебрален (заден). В медицината най-често използвания модел на анатомично разделяне е този, описан в анатомията на Gray, който включва 4 компартмента: горен, преден, среден и заден. В представения от нас доклад е използван 4-компартменталния модел на разделяне на медиастинума.

Поради наличието на множество жизнено важни органи в медиастинума туморите, произхождащи от тях представляват голяма група с важно медицинско значение. Извършваните оперативни интервенции обикновено са с голяма трудност и сложност поради риска от увреда на сърце, магистрални кръвоносни съдове, трахея, бронхи и други анатомични структури. Съществуват различни класификации на медиастиналните тумори, например според медиастиналната локализация (тумори на преден, среден и заден медиастинум), според хистологичния тип (доброкачествени и злокачествени), според възрастовото разпределение (при деца и възрастни) и др. Според преглед на българската и англо-езичната литература до сега в никой

учебник по гръдна, кардио-торакална или обща хирургия туморите на медиастинома с произход от щитовидната и паращитовидните жлези не са разгледани и класифицирани като отделно обособена група, а обикновено са споменати бегло с липса на акцент върху тях. Съществуват проучвания за отделните видове медиастинални тумори с тиреоиден и паратиреоиден произход (МТТиПП), кейс-репорти, кейс-серии, кохорти, обзори, но никъде до сега те не са разгледани детайлно и не са систематизирани. Това затруднява тяхната точна диагностика, успешното и радикално оперативно лечение, увеличава честотата на интра- и постоперативните усложнения, като носи същевременно икономически последици поради дълъг период на нетрудоспособност и трудоустрояване.

Настоящият научен труд има за цел да направи съвременно проучване на клинично-диагностичните методи и хирургичните техники на МТТиПП. Следва последователно разглеждане на етиологията, честотата на разпространение, половата предилекция, образните характеристики, хистологичните особености, видовете оперативни достъпи, обема на резекция, интра- и постоперативните усложнения на основните видове МТТиПП.

II. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

1. Медиастинални тумори с произход от щитовидната жлеза

1.1. Доброкачествени тумори

1.1.1. Ретростернална струма (РСС, вторична медиастинална струма)

В литературата съществуват различни дефиниции за т.нар. РСС, което води до получаването на нееднородни резултати от различните клинични проучвания и анализи. Термини като ретростернална, субстернална, интраторакална, ендоторакална, цервико-торакална, медиастинална, субклавикуларна гуша/ струма са синоними. Дадени са десет различни определения за РСС [41]. Според така наречената (т. нар.) клинична дефиниция на Rios РСС е щитовидна жлеза с ретростернална част без екстензия на шията [125], докато Torre дава аналогично определение, но при хиперекстензия на врата [151]. По данни на Hsu е необходимо да има клинични или рентгенологични данни за тиреомегалия под нивото на манубриума [66]. Според Escharase при позиция на операционната маса дисталният край на РСС лежи най-малко 3 сантиметра (см.) под манубриума [44]. Lahey от своя страна описва необходимостта от извършване на ексцизия в горен медиастинум [81]. Occhipinti и др. дефинират гушата като интраторакална, когато по-голямата част от нея е разположена под нивото на горната торакална апертура [109]. Според Katlic е необходимо 50 до 100% от формацията да се разполага интраторакално [76], като това най-точно прогнозира необходимостта от извършване на стернотомия [125]. Екстензия до нивото на четвърти гръден прешлен, аортната дъга или карината на трахеята описват съответно Lindskog [57], Crile [40] и Sancho [133]. Съществува известно припокриване между тези

дефиниции. Наложително е да се въведе единна общоприета дефиниция, за да се даде възможност за получаване на единни и точни резултати от провежданите научни клинични проучвания. В тук представения доклад ние използваме следното определение: РСС представлява увеличена щитовидна жлеза, част от която е разположена в медиастинума при извършване на образно изследване без шийна екстензия.

Първият случай на РСС е описан от Albrecht von Haller през 1749 година (г.) [63], а през 1820 г. Klein извършва първата успешна резекция [78].

Според произхода си РССи се разделят на първични и вторични. Първичните РССи произлизат от медиастинума, имат медиастинално кръвоснабдяване и нямат анатомична връзка с цервикалната щитовидна жлеза. Вторичните РССи се дължат на уголемяване и десцензус на цервикално разположената щитовидна жлеза, имат кръвоснабдяване от шийни кръвоносни съдове. По-голямата част от медиастиналните струми са вторични (98%), докато само малка част са първични (2%) [13]. От патофизиологична гледна точка РСС нараства в гръдната клетка към местата с относително ниско съпротивление [33]. Така дясната половина на задния медиастиnum има относително по-ниско съпротивление спрямо лявата, което спомага появата на десностранна задно-медиастинална гуша [33]. Фактори, които благоприятстват десцензуса са късата шия, по-голям диаметър на горната торакална апертура, увеличаване размера на долната част на лобовете на щитовидната жлеза, движението на претироидните мускули, еластичност на горните съдови педикюли и отрицателното интраторакално налягане [62].

Честотата на РСС варира в литературата поради различната формулировка на РСС, използвана в различните доклади. Така, интраторакалната струма съставлява между 1 и 30% сред пациентите, при

които се извършва тиреоидектомия и между 3 и 12% от всички медиастинални новообразувания [42]. Според Abdelrahman и др. честотата на РСС е 2.5% от всички извършени тиреоидектомии [4], докато Bove, Cvasciuc, Pellizzo и др. установяват по-висока честота съответно от 8.5%, 11.5% и 12.2% [22, 43, 118]. Проучване на Zribi и др. показва, че от 834 пациенти, оперирани заради медиастинална формация, само 1.62% са с интраторакална гуша, от които 116 са с РСС и 6 са с ектопична гуша [42].

Установено е, че пациентите с РСС са по-възрастни от тези с цервикална струма (62 г. спрямо 51 г.) [105]. Според проучване на Oukessou и др. средната възраст на заболялите е 47.6 г. (диапазон 18–77 г.), като най-засегната е възрастовата група между 38 и 47 г., представляваща 38.79% от всички болни [113]. Други автори докладват сходни резултати, а именно средна възраст от 54 г. (диапазон 15–86 г.) [17]. Заболяването има женска половна предилекция, при съотношение жени:мъже 3.8:1 (79.31% жени и 20.69% мъже) [113], 4:1 [17]. Според Mercante и др. съотношението жени:мъже е по-малко – 1.7:1 [100]. Средният индекс на телесна маса (body mass index) е 31.5 (диапазон 22–48) kg/m² [4]. Най-честата коморбидност при пациенти с РСС е хроничната обструктивна белодробна болест (52.3%) [120].

Спрямо компарменталното разделяне на медиастинума РСС най-често се разполага в преден медиастинум - 80% [13], 81.7% [131], 83.2% [42] и 84.48% [113], следвана от заден медиастинум в 15.52% [113], 16% [13], 16.8% [42] и само при 14% лежи, както в преден, така и в заден медиастинум [13]. При анализ на 569 медиастинални струми, цервико-медиастиналните преобладават (564), като от тях 73.11% са преваскуларни, а 66.43% са монолатерални; 20 от 148 ретроваскуларни гуши преминават отляво надясно; само 5 са автономни/ектопични [118]. В анализ на друг автор повечето цервико-

медиастинални гуши също са преваскуларни в 67.6% и ретроваскуларни в 32.4% [17]. От извършени общо 70 операции за интраторакална струма, най-честа е ретростерналната (75.7%), следвана от ретротрахеалната (12.8%) и ретроезофагеалната гуша (11.4%) [155]. Едновременно ретротрахеално и ретроезофагеално разположение е установено при 3.3% [4]. По-честа е паратрахеалната и ретроваскуларната позиция на левия лоб [120]. Тези резултати доказват, че в мнозинството от случаите РСС се локализира в преден медиастинум/ преваскуларно.

По отношение на кранио-каудалното разположение Huins и др. предлагат нова 3-степенна система за класификация на РСС, базирана на връзката ѝ с аортната дъга и дясното предсърдие [66]. Докладвана е следната честота: тип 1 (над аортната дъга) е най-често срещана (73.3%), следвана от тип 2 (между аортната дъга и перикарда) (23.3%) и тип 3 (под дясното предсърдие) (3.4%) [4]. Цервико-медиастиналните струми се простират над, на и под нивото на аортната дъга съответно при 76.72%, 18.10% и 5.17% от пациентите в друг анализ [113].

Друго разделяне на РСС е според латералната предилекция. Landerholm и др. установяват, че РСС най-често има левостранна, следвана от десностранна и двустранна локализация [83]. Това съвпада с резултатите на Sand и др., според които левият лоб на щитовидната жлеза (70%) десцендира в гръдния кош по-често от десния [134]. Perinsek и др. също доказват по-честа са ретростернална пропация вляво (90.3%), както и до нивото на аортната дъга (91.2%) [120]. Според Malvemug и др. обаче дълбоко разположената в медиастинума РСС обикновено е десностранна и ретротрахеална, което вероятно се дължи на ориентацията на аортната дъга [93].

РСС се открива обикновено като случайна находка на рентгенография на гръден кош през 5-то или 6-то десетилетие, а нейният естественият ход е бавно и прогресивно нарастване [62]. Поради анатомичната локализация на щитовидната жлеза тиромегалията може да доведе до девиация, компресия, обструкция или инвазия на множество жизнено важни структури в шията и медиастинума, включително трахеята, хранопровода, вътрешните югуларни вени, брахиоцефалните вени, горна празна вена, рекурентния ларингеален нерв (РЛН) [98]. Нарастването на РСС във фиксираното костно пространство на горната торакална апертура води до компресивна симптоматика. Установена е средна продължителност на симптомите от 5 г. [13] до 10 г. (диапазон 2-25 г.) [113]. В един анализ се установява, че 92.8% от пациентите се оплакват от подуване на шията и/или от симптоми на компресия, докато само 7.2% са асимптомни [100]. В друго проучване аналогично по-голямата част от участниците се оплакват от подуване на шията (88.6%), диспнея (70%), дисфония (27.1%), дисфагия (22.9%), дрезгав глас (15.7%) и само 11.4% са безсимптомни [17]. Oukessou и др. също докладват цервикално подуване (100%), компресивна симптоматика (63%), диспнея (40.5%), дисфагия (12.07%), дисфония (6.03%), пароксизмална кашлица (2.58%), синдром на горна празна вена (1.72%), цервикална лимфаденопатия (5.17%) [113]. Най-често съобщаваните симптоми според Abdelrahman и др. са диспнея (40%), болка и дискомфорт (30%), дисфагия (26.7%) и дрезгав глас (20%) [4]. Според Vaïman и др. 50% от случаите съобщават за напрежение или дискомфорт в гърдите [155]. В други доклади се описва, че при 24% се наблюдава обструкция на горна празна вена [13], при 1.9% се извършва спешна операция заради остра респираторна недостатъчност поради обструкция на трахеята, а при 1.5% се установява компресия на вена [17]. Vaïman и др. обаче не установяват статистически значима разлика в честотата на симптомите на глобус и/или

дисфагия, задъвяне, стридор, кашлица, диспнея между цервикалните и интраторакалните случаи [155].

Анамнеза за давностно заболяване на щитовидната жлеза (нодозна болест или гуша) е налична при 63.4% от пациентите [4]. Тиреомегалията най-често се дължи на йоден дефицит, водещ до хипотиреоидизъм, повишаване на TSH (thyroid stimulating hormone, тиреоид-стимулиращ хормон) и хипертрофия на щитовидната жлеза. Токсична нодозна струма е налице при 16.7%, а 83.3% имат нетоксична нодозна гуша или аденом на щитовидната жлеза [83]. Мнозинството от пациентите са еутиреоидни - 63.64% [28] 89.9% [62], хипотиреоидни са 31.82% [28], а хипертиреоидни - 4.54% [28], 7.6% [17]. Според данни на други автори предоперативно 9.48% са с клинични признаци на дистиреоидизъм, като 8.62% имат хипертиреоидизъм и 0.86% имат хипотиреоидизъм [113]. Резултатите от друго проучване показват, че повечето от участниците (65.7%) не приемат медикаменти за щитовидната жлеза, 20.3% са на терапия с levothyroxine, а 14% приемат methimazole [17]. Тиреотоксикозата е резултат на автономна трансформация на тиреоидните нодули с течение на времето [138].

Предоперативната оценка на подвижността на гласните връзки е от важно медицинско и правно значение. Парализа или пареза на гласните струни може да е налична и при липса на дисфонични промени [64]. Обикновено тя е симптом на малигнено заболяване, но се среща и при бенигнени случаи. Предоперативна едностранна парализа или пареза на гласните струни е открита съответно в 2.59% и 3.44% [113]. Разтежение на РЛН е възможно над голяма РСС, особено отляво, където нервът има много по-дълъг ход и част от него навлиза в гръдния кош [97]. Описан е случай на двустранна парализа на гласните връзки при пациент с болест на Graves, при когото се извършва

спешна ендотрахеална интубация в будно състояние и тотална тиреоидектомия [97].

Необходимо е да се диференцира трахеалната девиация от компресия. В едно проучване се установява при 100% от пациентите девиация или компресия на трахеята [28]. Прогресивният и коварен растеж на РСС позволява адаптация на пациента, така че той да остане асимптоматичен дори при компресия до 70% от диаметъра на трахеята [47]. Дистресът на дихателните пътища настъпва едва, когато те бъдат стеснени до диаметър от 4 милиметра (мм.) [64]. Честотата на доброкачествена гуша, причиняваща остра обструкция на дихателните пътища, е 0.6% [47]. Описан е случай на тежък респираторен дистрес синдром, дължащ се на прогресираща трахеална компресия, агравирана от остра респираторна инфекция или спонтанна хеморагия в РСС [108]. Друг автор също съобщава за интраторакална гуша със спонтанен кръвоизлив и животозастрашаваща критична компресия на дихателните пътища, налагащи спешна интубация [86]. Комбинацията от тумор-индуцирана трахеална стеноза, едностранна парализа на диафрагмалния нерв, затлъстяване и позиция по време на сън може да доведе до животозастрашаваща хиповентиляция, дори без видима обструкция, от тривиални респираторни стимули като храчки или кашлица [142]. Представен е също така и случай на остра респираторна недостатъчност заради РСС при пациент със синдром на горна празна вена и синдром на обструктивна сънна апнея [153].

Докладван е случай на едностранна парализа на френичния нерв като първа проява на РСС, дължаща се на компресия на мястото, където нервът навлиза в медиастинума през горната торакална апертура зад 1-во ребро [62].

Описан е случай на РСС с компресия на брахиоцефалните вени и синдром на вена кава супериор [98]. Сърдечният арест като първи симптом на РСС е много рядък и налага извършването на спешна тиреоидектомия чрез цервикален или торакален достъп [80].

В кратко писмо до The Lancet през 1946 г. Pemberton описва т. нар. „полезен симптом при десцендираща струма“, който оттогава се използва рутинно при клинична оценка на тиреомегалия [119]. Оригиналното описание гласи, че симптомът на Pemberton е налице, когато вдигането нагоре на двете ръце „докато докоснат главата“ предизвиква „след около минута, конгестия на лицето, цианоза и накрая дистрес“ [119]. Elena и др. доказват, че това се дължи на движението на ключиците и притискане на венозните съдове към увеличената щитовидна жлеза, което може да се сравни с движението на „лешникотрошачка“ (“nutcracker”), а не на т.нар. „ефект на коркова тапа“ (“cork effect”) [14]. Магнитно-резонансната ангиография доказва, че няма кранио-каудално движение на гушата спрямо горната торакална апертура [14].

Около една пета от пациентите в едно проучване (16%) са с рецидивираща струма след извършване на предходна операция [13]. Според друг доклад предходна резекция е извършена в 1.7-30% от случаите, като най-често това е субтотална тиреоидектомия [66]. Описан е случай на 59-годишен мъж с гигантска рецидивираща интраторакална гуша, където е резецирана само цервикалната част преди 13 г. [79]. Извършва се Clamshell торакотомия, reverse стернотомия и довършваща тиреоидектомия [79]. Предотвратяването на рецидив се постига чрез следоперативно лечение с levothyroxine [54].

В анализ на Abdelrahman и др. ехографското изследване на щитовидната жлеза се провежда като първа образна диагностика при 96.7% от пациентите, като най-честата находка е мултинодуларност (60%) и смесени

солидни/ кистозни нодули (43.4%), а асоциирано увеличение на лимфните възли е съобщено при 13.3% [4]. Въпреки че ултразвукът се използва широко за оценка на цервикалния компонент на гушата, той не е в състояние да оцени нито степента на ретростернален десцензус, нито степента на трахеалната девиация или компресия [77].

Методът за диагностика в 82.9% и 17.1% от случаите се основава съответно на компютърна томография (КТ)+рентгенография и КТ+рентгенография+ехография [5]. В 100% от рентгенографиите се открива девиация на трахеята, а в 100% от КТ-находките се изобразява горно-медиастинална маса, девиация и стеноза на трахеята [5].

Рентгенографията на гръден кош показва овално засенчване или разширен горен медиастинум. РСС обикновено се локализира антеролатерално спрямо трахеята, а при задно-медиастинално разположение често се установява сепариране между трахеята и хранопровода, като разпространението към шията доказва произход от цервикалната щитовидна жлеза [29]. Т. нар. цервико-торакален симптом (cervicothoracic sign) е полезен за диференциране на формации, произхождащи от преден медиастинум от тези, произхождащи от заден медиастинум или шията [148]. Тъй като предният медиастинум завършва на нивото на ключиците, всяка маса, наблюдавана над ключиците е разположена или в задния медиастинум, или в шията [148]. Ехографското изследване разкрива десцендиращия характер на гушата само при 20.69%, докато рентгенографията показва засенчване в областта на шията, спускащо се към гръдния кош при 73.27%, девиация на трахеята при 62.07%, особено очевидна при едностранни и асиметрични гуши, трахеална стеноза при 4.31% [113]. Лицевата рентгенография показва >50% стеноза на трахеята при 66% от пациентите според Ayandipo и др. [13]. В друг анализ

рентгенологично се установява трахеална компресия и девиация съответно при 77.2% и 51.4% [163]. При пациенти с големи интраторакални струми диспнеята при усилие и елевацията на диафрагмата на рентгенография предвещават предстояща респираторна недостатъчност [142]. При наличие на дисфагия е препоръчителна контрастна езофагография с бариева каша или фиброезофагогастроскопия за установяване евентуална компресия на хранопровода.

В 4.15% от КТ-изображенията на гръден кош се открива РСС [120]. КТ е средство на избор за предоперативна оценка в мнозинството от случаите, например при 85.22% според едно проучване [161]. Показано е, че струмата се измества краниално със средно 11 мм. при екстензия на врата, но връзката с аортната дъга не се променя, следователно извършването на КТ при екстензия на шията не предоставя допълнителна клинично значима информация [93]. Вдигането на ръцете повдига горната торакална апертура над щитовидната жлеза, което кара РСС да се спусне по-надолу в гръдния кош [77]. Поради тази причина КТ на гръден кош се извършва рутинно с вдигнати нагоре ръце, но КТ на шията - със спуснати надолу ръце [77]. Интраторакалната гуша обикновено се изобразява като формация с ясни граници, като плътността ѝ варира в зависимост от йодното съдържание: когато количеството на йод е ниско, нейната плътност е близка до тази на меките тъкани на гръдната стена, а когато то е високо, плътността ѝ е значително по-висока [33]. РСС е хиперденсна (70-85 Hounsfield единици) преваскуларна медиастинална маса, показваща интензивно и продължително усилване на сигнала след прилагане на интравенозен контраст [24]. РСС и ектопичната медиастинална струма обикновено са хетерогенни, като областите с ниска плътност най-често са кистозни, а тези с висока - калцификати [27]. Дори при извършването на КТ

без интравенозен контраст щитовидната жлеза се диференцира от увеличени лимфни възли (л.в.) поради по-големия си денситет [3]. В проучване, базирано на база предоперативен КТ и интраоперативна оценка, 50% от обема на тумора е разположен под горна торакална апертура и 50% - над горна торакална апертура [161]. Обемът на медиастиналния компонент на щитовидната жлеза, оценен с помощта на многослойни (multi-sliced) КТ-изображения може да бъде полезен за предсказване или изключване необходимостта от използване на екстрацервикален достъп с висока чувствителност и негативна предиктивна стойност [146]. Casella и др. съобщават за КТ-данни за локализация над аортната дъга при 93.18% от случаите, а под аортната дъга - 6.82% [28]. При оценка латерализацията се установява, че в 61.37% тя е левостранна, в 27.27% - десностранна, и в 11.36% - двустранна [28]. КТ-данни показват, че в 80.17% десцендира само един лоб, като това е десният в 49.13%, левият в 31.04%, а в 19.83% - двата лоба [113]. Компресия на трахеята се потвърждава с КТ в 88.6%, на хранопровода - в 12.8%, а комбинирана компресия на трахея/хранопровод се диагностицира в 25.7% случаи [155]. В друг анализ в 22.2% се открива асоцииран нодул, в 9.1% - придружаваща трахеална компресия и при 1 пациент има едновременно нодул и трахеална компресия [120].

На ЯМР (ядрено-магнитен резонанс) РСС се изобразява като маса с хетерогенен висок интензитет на сигнала на T2-секвенциите поради наличието на кръвоизливи, некрози, кисти или калцификати [109]. Дифузионното изобразяване (diffusion-weighted imaging) може да помогне за разграничаването на доброкачествени от злокачествени нодули на щитовидната жлеза [24]. Използвайки специални параметри са описани чувствителност, специфичност и точност съответно от 92%, 88% и 87% [24].

При ниски стойности на TSH може да се извърши допълнително сцинтиграфия [156]. Радиоизотопът I-123 е полезен при метастатичен рак, като чрез него 1/3 от папиларните карциноми и 2/3 от фоликуларните карциноми могат да бъдат изобразени [5]. При наличие на хематоми и/или кистозна дегенерация струмите могат да не бъдат визуализирани, а йодният контрастен материал при пациент с дисфункция на щитовидната жлеза може да влоши наличната тиреотоксикоза [109]. Serim и др. използват сцинтиграфия с I-131 и $^{99m}\text{TcO}_4$ за откриване на интраторакална гуша, причиняваща хипертиреозидизъм при нормално функционираща цервикална щитовидна жлеза [139]. В едно проучване ехографски-навигираната тънкоиглена аспирационна биопсия (ТАБ) се извършва в 94% от случаите, като се установява отрицателна за туморни клетки цитология в 83.2%, положителна или подозрителна в 10.6% и неопределена в 6.2% [100]. Заключение се, че предоперативната цитология е малигнена или подозрителна за такава в 10% от случаите, докато следоперативната хистология е положителна при 18%, следователно ехографски-навигираната ТАБ предсказва половината от случаите със злокачествено заболяване [100]. КТ-навигираната ТАБ е полезна диагностична алтернатива за получаване на хистопатологични проби от медиастинални формации и л.в., при които се подозира злокачествено заболяване [3].

Мениджмънтът и лечението на интраторакалната гуша са предмет на спорове от 1949 г. насам [131]. При пациенти с предоперативен хипертиреозидизъм се извършва рутинна предоперативна подготовка (прилагане на methimazole и propranolol), постигане на сърдечната честота <90 удара/мин и BMR (basal metabolic rate, базален метаболизъм) <20~30% [55]. Изследването на ларингса преди операция на щитовидната жлеза е от

съществено значение за пред- и следоперативното документиране подвижността на гласните струни по медико-правни причини, дори и при пациент, който няма промяна в гласа [77].

Едно проучване потвърждава повишения риск от трудна трахеална интубация при пациенти с медиастинална струма [46]. Понякога размерът на ендотрахеалната тръба се налага да бъде намален до 0.5–1.0 [77]. Повечето доброкачествени струми са мековати и интубационната тръба дилатира леко стенозираната трахея, докато при злокачествените варианти поради наличната плътност и/или инвзия на трахеята, вероятността за дилатация на последната е минимална [77]. Неизползването на мускулни релаксанти подобрява интраоперативния нервен мониторинг. Видеоларингоскопи като Glidescope™ или C-Mac™ подпомагат поставянето на Nerve Integrity Monitored (NIM)™ ендотрахеална тръба след екстензия на шията при позициониране на операционната маса [77]. Интравенозната индукция с мускулен релаксант с помощта на ларингоскоп или глidesкоп е възможна при пациенти с масивна доброкачествена РСС [115]. Ако туморът е разположен в заден медиастиnum, притискайки съседни органи, особено карината, в добавка към фактори като психичен стрес, вискозни храчки или постурални промени, по всяко време могат да възникнат екстремна хипоксия или сърдечен арест, водейки до неуспех в индукцията на анестезия и интубацията, при което е индициран спешен кардио-пулмонален бай-пас [33]. При репозициониране на пациента в странично положение след увода в анестезия е необходимо повишено внимание поради риск от притискане на сърцето и/или големите кръвоносни съдове от тумора, рязко спадане на сърдечния дебит и кръвното налягане, което е индикация за спешно отваряне на гръдния кош с цел сърдечна декомпресия [33]. Rap и др. отбелязват, че случаите с трудна интубация и постоперативна

трахеомалация са рядко срещани, като по-чести са периоперативното кървене и постоперативните усложнения на дихателните пътища [115].

Индикациите за оперативно лечение при нодуларна струма включват: 1) двустранна гуша, притискаща трахеята и наличие на диспнея в легнало положение; 2) неповлияващ се от фармакотерапия хипертиреозидизъм; 3) бързо нарастващи нодули и риск от малигнизация; 4) гигантска струма, компрометираща естетичния външен вид [55]. Операция се извършва още за предотвратяване усложненията от прогресивен ретростернален растеж (трахеална компресия >35%, синдром на горна празна вена) [16]. Оперативно лечение е индицирано и при: болест на Грейвс (Graves), където хирургията е потенциална алтернатива на радио-йод терапията, особено ако обемът на щитовидната жлеза надвишава 80 милилитра (мл.); при напреднала или активна орбитопатия; при жени, които са или планират да бъдат бременни [16]. Според Tikka и др. основна причина за оперативно лечение е наличието на компресионна симптоматика (96.6% от случаите) [150].

Интраоперативният нервен мониторинг използва комбинация от повърхностни електроди за електромиограма и ендотрахеална тръба, които се поставят в областта на медиалната гласна връзка [55]. Американската асоциация на ендокринните хирурзи (American Association of Endocrine Surgeons) препоръчва мониторирането на РЛН по време на операция [55]. Въпреки че проучванията не успяват да докажат статистически значима разлика в трайното увреждане на РЛН при употребата на интраоперативен нервен мониторинг в сравнение с директната визуализация на нерва, литературните данни подкрепят използването му при ревизионна хирургия, инвазивно злокачествено заболяване и големи РСС [64]. Системен преглед и метаанализ показват, че няма категорични доказателства за предимство на

интраоперативния нервен мониторинг пред визуалната нервна идентификация при сравняване на постоянната или преходна парализа на РЛН, преходния хипопаратиреоидизъм и оперативното време [38].

В хирургията на щитовидната жлеза често се използва биполярния електронож. Ултразвуковият нож (Harmonic scalpel) извършва коагулация и прерязване на съдове с диаметър до 5 мм.. При него съществува по-висок риск от ятрогенна увреда на нервите при прекъсване на кръвоносните съдове в горната и долната част на щитовидната жлеза спрямо конвенционалното лигиране [55]. Лигашурът (LigaSure Small Jaw) използва комбинация от енергия и налягане, като коагулира съдове с диаметър до 7 мм. за около 2-4 сек., като запояването може да издържи налягане до три пъти над нормалното систолно налягане [138]. Установява се статистически значима разлика в полза на диатермичната коагулация с LigaSure Precise в сравнение с използването на конвенционалния метод за хемостаза с клампи и лигатури по отношение на оперативно време, интраоперативно кървене, парализа на РЛН, постоперативен болничен престой и постоперативна болка [1]. LigaSure Precise освен това спомага за ефикасна, безопасна и икономически по-ефективна тиреоидектомия при сравняването му с конвенционалната такава [2]

Методиката на хирургична техника има своите особености и при РСС. В края на 90-те години на миналия век се въвежда реклинацията на главата (дорзална флексия на шията) [155]. При позициониране на пациента е желателно да се избягва прекомерната хиперекстензия, тъй като тя води до контракцията на лентовидните мускули на шията и последваща трудна дисекция [17]. Извършва се широка и ниска цервикотомия (по ключичната линия), прониква се през *linea alba colli* до ретростерналната инсерция на претиреоидните мускули, последва дисецирането им от м.

sternocleidomastoideus или при необходимост инцизията им [17]. Описана е техниката на истмотомия и дисекция най-напред на по-малкия лоб с цел да се увеличи размера на хирургичното поле. При наличие на кистозна туморна формация може първоначално да се извърши пункция и аспирация на кистата, като по този начин се намалява туморния размер и се улеснява трансцервикалната екстирпация [54]. Прошиването на долния полюс на РСС с коприна 7/0 и внимателната рострална тракция улесняват дисекцията по тъп начин [54]. Т. нар. маньовър на чекмеджето (drawer maneuver) включва захващане с 2 ръце на РСС от шията и издърпване като чекмедже [64]. Морселация с интракапсуларна фрагментация и аспирация на масата е описана от Lahey и популяризирана през 20-те години на миналия век, като днес се използва специален микродебрайдер (microdebrider) [64]. Цервикалната медиастиноскопия също е метод на избор.

РСС обикновено е богато кръвоснабдена поради развитието във времето на множество колатерални съдове. Лигирането на клоновете на долната тиреоидна артерия (ДТА) се извършва непосредствено върху капсулата на щитовидната жлеза, като самата ДТА не се лигира, за да се предпазят от ятрогенна увреда паращитовидните желзи и РЛН [55]. След идентифицирането на ДТА тя може да бъде обримчена на турникет, за да се улесни търсенето на РЛН, който понякога е изместен постеромедиално на струмата и се слива с капсулния ѝ план [118]. Важно е да се има предвид, че медиалната тракция на периферния чукан на ДТА рискува да придърпа и РЛН [118]. Дисекцията и лигирането на долните тироидни вени е от решаващо значение за минимизиране следоперативното кървене, тъй като след прерязване те бързо се ретрахираат в медиастинума и са честа причина за постоперативна хеморагия [64].

Горните паращитовидни жлези имат фиксирано местоположение в кранио-дорзалната част на щитовидната жлеза, близо до ларинкса [55]. Местоположението на долните паращитовидни жлези е вариалбилно, като обикновено те се намират в дорзо-базалната част на щитовидната жлеза [55]. Възможно е паращитовидните жлези да прирастват към фиброзната капсула на щитовидната жлеза, да са обхванати от нарастващата нодуларна струма или да са със значително променена анатомична локализация [64]. Всяка паращитовидна жлеза получава артериално кръвоснабдяване от крайна артерия, описано за първи път от Halstead през 1907 г. [64]. В случаите с РСС е от изключителна важност да не се увреждат горните 2 паращитовидни жлези, поради високия риск от невиждане или нарушаване кръвоснабдяването на долните паращитовидни жлези [156]. Reeve описва техниката, която най-добре запазва кръвоснабдяването на паращитовидните жлези, а именно лигиране на клоновете на ДТА непосредствено върху капсулата на щитовидната жлеза [64].

Златен стандарт в превенция ятрогенната увреда на РЛН е неговата визуализация. Локализирането на РЛН може да стане по 2 начина: 1) по ретрограден път от мястото, където РЛН навлиза в ларинкса, като се използва долния рог на тиреоидния хрущял като маркер или 2) след екстериоризация на гушата чрез палпация под ДТА, където нервът излиза от медиастинума, започвайки от латералната страна на трахеята и продължавайки към каротидната артерия [118]. Когато РЛН преминава по задната повърхност на гушата, дисекцията трябва да се извършва възможно най-близо до капсулата [155]. Sengul и др. дисецират и разделят повърхностния съдов слой на лигамента на Berry, за да се експозира РЛН, разположен върху и латерално на подлежащия фиброзен лигамент на Berry, известен още като истински лигамент на Berry [138]. Дисекцията на дълъг сегмент от всеки нерв носи риск

от травма и/или деваскуларизация [64]. При онкологично заболяване много често РЛН е инфилтриран. При повторни операции РЛН може да бъде: адхериран към латералната част на капсулата на щитовидната жлеза; прикрепен към долната част на струмата; или обхванат от скар [164]. Наличието на сраствания, променената анатомия и склонното към кървене оперативно поле при извършването на повторни операции затрудняват идентифицирането и дисекцията на РЛН. При dysphagia lusoria (дясна артерия (а.) субклавия с ретроезофагеален ход) има 2 анатомични варианта на РЛН: тип I - нервът следва „низходящ“ цервикален ход и е в риск при лигирането на горния съдов педикюл; тип II - ларингеалният нерв има „възходящ“ ход, променливо свързан с ДТА, с която може да бъде погрешно объркан [118].

Оперативните достъпи при РСС са самостоятелна цервикотомия по Kocher или съчетанието ѝ с парциална проксимална/ тотална срединна стернотомия, торакотомия (задностранична, предностранична и странична), VATS (video-assisted thoracic surgery), RATS (robotic-assisted thoracic surgery), медиастиноскопия.

Проучванията в литература показват, че цервикотомията по Kocher е основен хирургичен достъп при почти всички РСС: 96.6% [17], 93% [43], 84% [156], 87.8% [62, 161, 5, 155]. Според Battistella и др. цервикотомия се извършва при 96.6%, включително при преваскуларни, ретроваскуларни и автономни гуши, докато допълнителен разрез се извършва само при 3.4% (5 цервикомедиастинални и 3 медиастинални гуши) - 2 антеролатерални торакотомии и 6 парциални стернотомии [17]. Welman и др. извършват при всички болни цервикотомия и т. нар. “spoon technique” за по-добра протекция на РЛН [163]. Huins и др. използват в 84% от случаите цервикотомия, а при останалите пациенти - манубриотомия (3.1%), тотална стернотомия (6.6%) или

торакотомия (4%) [66]. Честотата на екстрацервикален достъп е следната: 16% - цервико-стернотомия [156], 12.2% [62], 5.5% - стернотомия [105]. Резекция на медиалната една трета от ключицата се използва за увеличаване диаметъра на горната торакална апертура [77].

Екстрацервикален достъп се извършва при невъзможност за достигане до дисталния край на жлезата само чрез цервикотомия. Стернотомията позволява отличен оглед на предно-горния медиастинум и големите кръвоносни съдове, но не предоставя адекватна експозиция на средния и задния и медиастинум [23]. Въпреки това понякога тя е приложима и при задно-медиастинална локализация на МТТиПП [43]. При този достъп се запазват а. *mammaria interna* за евентуално използване при предстояща сърдечна операция [61]. При парциална стернотомия усложненията от дехисценция на гръдната кост, медиастинит, хеморагия и болка са сведени до минимум в сравнение с извършването на тотална срединна стернотомия [23]. Съобщава се за уникален случай на синхронно извършване на лява хемитиреоидектомия за РСС и протезиране на аортна клапа чрез горна министернотомия тип „J“ [75].

Струмата с ретротрахеална, паратрахеална, парааортална и ретроезофагеална локализация е най-достъпна чрез торакотомия или торакоскопия [23]. Предната торакотомия е лесен за извършване достъп, но визуализацията на десния РЛН е трудна и не се препоръчва при левостранна РСС поради наличието на супра-аортни съдове [17]. Постеролатералната торакотомия позволява директен достъп до паратрахеалното пространство, но е свързана със значителна постоперативна болка [60].

Стандартната латерална торакоскопия се извършва в латерална декубитална позиция и позволява отличен достъп до белите дробове и

медиастинума, но ограничава експозицията на предния медиастинум и е необходимо интраоперативно репозициониране на пациента за извършването на цервикотомия [23]. Vrichkov и др. използват предна торакоскопия в инфрамамарната гънка, която има следните предимства: осигурява отличен достъп до всички медиастинални компартменти; не е необходимо репозициониране на пациента; дава възможност за едновременна цервикална експлорация и синхронна работа на два хирургични екипа; ограничава времето за анестезия [23]. Резултатите от едно проучване показват, че комбинираният цервикален и торакоскопски подход при РСС е осъществим и безопасен метод с предимства пред стернотомията и торакотомията [60].

Роботизираният подход, дори ако се извършва като предна торакоскопия, е ограничен от обема на работа на Vinci и невъзможността на втори хирургичен екип да извършва едновременно цервикалната експлорация [23]. Amore и др. описват първия случай на предно-медиастинална струма, резецирана чрез комбиниран цервикален и хибриден робот-асистиран подход, при който торакалната част е извършена изцяло ендоскопски [9].

Проведени са различни проучвания с цел определяне предоперативни фактори, прогнозиращи използването на екстрацервикален достъп. Клинични предиктори за стернотомия са предоперативни симптоми като усещане за напрежение, натиск в гръдния кош (43%) и дисфония (43%) [105]. Невъзможността за палпация на дисталния край на РСС предполага използването на комбиниран достъп [17].

Повечето автори препоръчват извършването на стернотомия при: задно-медиастинална гуша с контралатерално разпространение; ектопична струма с медиастинално кръвоснабдяване; синдром на горна празна вена; значителна девиация на трахеята; когато диаметърът на медиастиналния тумор

значително надвишава диаметъра на горната торакална апертура; при ревизионна хирургия; инвазивен рак [42]. Според Tikka и др. струмите с главно интраторакално разположение, рецидивните гуши, локализация зад или между трахеята и хранопровода, чисто медиастиналните струми и тези с диаметър на интраторакалната част по-голям от диаметъра горна торакална апертура се асоциират с необходимост от екстрацервикален достъп [150]. Стернотомия или латерална торакотомия са индицирани, когато РСС води до анатомични вариации в местоположението на РЛН и паращитовидните жлези, а също и при риск от тежко кървене при наличие на венозна конгестия [127]. Едно проучване показва обаче, че от 2 пациенти с данни за обструкция на горна куха вена на предоперативна КТ, при 1 се извършва самостоятелна цервикотомия, което показва, че това не предполага задължителна стернотомия [163]. Двустранните рецидивни задно-медиастинални и ретроваскуларни големи гуши се резецират по-лесно чрез стернотомия, отколкото чрез латерална торакотомия [14]. Причината за това е риска от ятрогенна увреда на магистрални съдове и трудното овладяване на хеморагията чрез латерална торакотомия, а и в случай на необходимост от извършване на кардио-пулмонален байпас [14]. Установено е, че при повторна операция значително по-често се използва екстрацервикален достъп отколкото самостоятелна цервикотомия (50% срещу 13%) [146]. В проучване на Ayandipiro и др. се установява обаче, че 42% от пациентите с рецидивна РСС са оперирани чрез цервикален достъп, което показва, че рецидивът не е абсолютна индикация за екстрацервикален достъп [13]. Два основни предиктора за торакален достъп са гуши, разположени в заден медиастинум (ретротрахеални и ретроезофагеални) и достигащи под дъгата на аортата [155]. Според Sadrizadeh и др. нито локализацията в заден медиастинум, нито типа хистопатология са индикация за екстрацервикален подход [131]. Така в тяхно проучване 100% от формациите със задно-

медиастинална локализация се отстраняват единствено чрез цервикотомия [131]. Според Vaiman и др. доброкачествените мултинодуларни струми могат да бъдат резецирани в повечето случаи чрез цервикален разрез, дори ако са позиционирани ретростернално, ретротрахеално или ретроезофагеално [155]. Kleid и др. също доказват фактори, свързани с използването на стернотомия като: известно или подозирано злокачествено заболяване (процентът на малигнено заболяване в мултинодуларните струми е 5%); локализация в заден медиастинум с контралатерално разпространение (тип 2B); синдром на горна празна вена; рецидивна РСС; изолирана медиастинална струма тип III без връзка с цервикалната щитовидна жлеза [77]. Изчислено е, че при извършване на стернотомия, средно 77% от жлезата се намира под *incisura sterni*, докато когато не се извършва стернотомия, средно 27% от жлезата се намира под *incisura sterni* [105]. Sormaz и др. показват, че кранио-каудална дължина на щитовидната жлеза под горната торакална апертура ≥ 66 мм. или обем на медиастиналната част ≥ 162 см³ са свързани с необходимостта от екстрацервикален подход [146]. Рентгенологичното измерване на кранио-каудалната дължина може да се използва за прогнозиране риска от стернотомия. Така в един анализ средната вертикална дължина на гушата в групата с цервикотомия е 76 мм., докато в групата със стернотомия тя е 106 мм. [163]. Съществува разлика в теглото на щитовидните жлези, резецирани чрез стернотомия или цервикотомия. Така средното тегло на щитовидните жлези, екстирпирани чрез стернотомия, е 450 гр. (300-1300 гр.), докато съответното средно тегло при цервикотомия е 250 гр. (180-1000 гр.) [13]. Други автори описват средно тегло на препаратите от 156.3 гр. при пациенти с цервикотомия и 307.5 гр. в групата със стернотомия [163]. При прогнозиране на екстрацервикален подход чувствителността, положителната прогностична стойност (positive predictive value) и отрицателната прогностична стойност

(negative predictive value) на граничната стойност (cut-off value) за кранио-каудалната дължина са съответно 87.5%, 64% и 97%, а на медиастиналния туморен обем са съответно 100%, 89% и 100% [146]. Според Casella и др. обаче разположението на гушата надясно, наляво или двустранно, както и обемът на формацията не са предиктори при избора на хирургичен достъп [28]. Обемът на формацията е труден за интерпретация, тъй като в началото на операцията след лигиране на цервикалните съдове настъпва известна атрофия на жлезата, което може да позволи екстирпация въпреки първоначалния значителен обем [28]. Показано е, че теглото в грамове на жлезата след резекция е предиктивно при избора екстрацервикален подход, но този параметър не може да се използва, тъй като е следоперативна информация [28]. Cvasciuc и др. предлагат нова класификация на РСС на база КТ-образ, като разделят РСС на 4 типа - А, В, С и D [43]. Тип А е с форма на пирамида с връх насочен надолу, при която обичайният хирургичен достъп е цервикотомия; тип В е с форма на пирамида с връх нагоре, при която се извършва цервикотомия ± манубриотомия или стернотомия ± торакотомия; тип С е медиастинална щитовидна жлеза, свързана чрез педикюл с цервикалната, при която се извършва цервикотомия ± манубриотомия или стернотомия ± торакотомия; тип D е истинска интраторакална или т. нар. „забравена“ гуша, при която се извършва стернотомия ± торакотомия [43]. Според анализ на Sadrizadeh и др. 100% от формациите, които достигат до нивото на аортната дъга, се отстраняват чрез цервикотомия и нито един пациент не се нуждае от екстрацервикален достъп, като тази честота се променя съответно на 40% и 60% в случаите с разпространение под най-горното ниво на аортната дъга [131]. Mercante и др. създават класификация на РСС спрямо СТ-CSI (computed tomography-cross-sectional imaging), която позволява идентифицирането на рисковите фактори за екстрацервикален достъп [100]. Статистически значими рискови фактори за

екстрацервикален подход при РСС са злокачествен хистологичен тип, РСС степен 2 (под конвекситета на аортната дъга в кранио-каудален план) и тип С (разпространение зад трахеята в предно-заднен план) [100]. Malvemyr и др. показват, че предиктори за стернотомия са: разпространение на РСС под конкавността на аортната дъга; разположение на РСС основно вдясно от срединната линия; локализация основно зад трахеята, хранопровода и главните кръвоносни съдове [93]. Huins и др. предлагат друга 3-степенна система за класификация на РСС и съответните оперативни достъпи: 1) при разположение над аортната дъга (Th4) – извършва се цервикотомия; 2) локализация от аортна дъга до перикарда – манубриотомия; 3) под дясно предсърдие – тотална стернотомия [66]. Според Tikka и др. значими предоперативни предиктори за екстрацервикален подход са интраторакалните струми, разположени под нивото на аортната дъга, тези с форма на айсберг и ревизионната хирургия [150]. Проучване на Casella и др. подчертава ролята на десцензуса на гушата (под аортната дъга), продължителността на заболяването (повече от 14.75 г.) и флогистичния процес (позитивност на Tg Ab и анти-ТРО-Ab) при избора на комбиниран (цервикотомия и стернотомия) достъп [28]. В друг анализ се установява, че всички пациенти, при които се извършва стернотомия, имат тиреоидна тъкан под нивото на аортната дъга, но не при всички пациенти с тиреоидна тъкан под аортната дъга се налага стернотомия [105]. Според резултати на Welman и др. само при 28% от РСС, които достигат до аортната дъга, се налага извършването на стернотомия и следователно разпространението до аортната дъга не е надежден предиктор за стернотомия [163]. Тиреоидитът е важен фактор за разширяването на достъпа до стернотомия и поради тази причина това е едно от противопоказанията за минимално инвазивна хирургия [28].

Възможностите за резекция са тотална/ субтотална тиреоидектомия, лобектомия, парциална резекция на щитовидната жлеза. При наличие на локализирано заболяване в единия лоб се извършва лобектомия. Battistella и др. извършват тотална тиреоидектомия при 51%, субтотална тиреоидектомия при 36%, лобектомия при 11%, като самостоятелна туморектомия се извършва при 1% [17]. В друг анализ в 70% от случаите метод на избор е тоталната тиреоидектомия, а в 30% - хемитиреоидектомията [155]. Други автори описват лобо-истмусектомията като най-често провежданата операция (67.1%), а тотална тиреоидектомия се извършва по-рядко (32.9%) [100]. Аналогично Tikka и др. извършват лобектомия в 154 и тотална тиреоидектомия в 83 случаи [150]. Предимства на субтоталната тиреоидектомия са: избягване от субституираща терапия с levothyroxine, извършване на по-малка дисекция в близост до РЛН и паращитовидните жлези, следователно по-малък риск от парализа/ пареза на гласните струни, трахеостомия и постоперативен хипопаратироидизъм [77]. Важно е да се отбележи, че ревизионната довършваща тиреоидектомия има по-висок процент на усложнения, тъй като запазването на РЛН или паращитовидните жлези е много по-трудно поради наличните сраствания и променена анатомия [77]. Извършването на радикална тиреоидектомия при наличие на съпътстващ карцином на щитовидната жлеза може да удължи преживяемостта с 10-15 год. [55]. При туморна инвазия на каротидната артерия/ вена и трахеята палиативната резекция може да удължи преживяемостта с 3-4 год. [55].

Комбинираните операции на коронарен бай-пас [92, 82] и тиреоидектомия могат да се извършват безопасно и ефективно.

Средният диаметър на РСС е 70 мм. (диапазон: 40-145 мм.) [60], като по данни на други автори той е 97 мм. (диапазон: 40-200 мм.) [100]. Средното

тегло е от 133.97 гр. [28], 136гр. [83], 180 гр. [155] до 190 гр. (диапазон 15-850 гр.) [100]. При сравнение на пациентите с голяма (>100 гр.) с тези с масивна гуша (>250 гр.) се установява, че при последните по-често има ретростернална екстензия (82.4% спрямо 30.7%), комбинирана стернотомия (12.2% спрямо 1.3%), прием в интензивно отделение (25.7% спрямо 7.2%), преходен хипопаратиреоидизъм (41.9% спрямо 25.5%), преходна парализа на РЛН (10.8% спрямо 3.3%), както и удължена продължителност на болничния престой [34]. Гушата ангажира единия лоб в 75.7% и двата лоба на жлезата в 24.3% [155].

Калцификация на капсулата се среща по-често при струма с дългогодишен тиреоидит на Хашимото или при карцином, като в едно проучване се установява само в 4.3% от случаите [155].

Сред 2306 пациенти, оперирани заради мултинодуларна гуша, инцидентен тиреоиден карцином се докладва при 2.12%, като заболяването засяга основно жени, а папиларният карцином е преобладаващият хистологичен вариант [72]. Друг анализ на 3233 пациенти показва по-висока честота на инцидентен рак на щитовидната жлеза от 31.7%, сред които 89.4% имат папиларен карцином [10]. Честотата на папиларен карцином сред всички извършени тиреоидектомии постепенно нараства от 15% от 874 тиреоидектомии, извършени през 2000 г., 17% от 1278 процедури през 2003 г., 24% от 1173 операции през 2004 г., 32% от 1029 резекции през 2010 г., до 43% от 1097 операции през 2013 г. (40% от които са случаи на карцином на базата на тиреоидит) [118]. При пациенти с мултинодуларна струма се препоръчва извършването на тотална/ субтотална тиреоидектомия поради повишената честота на инцидентен тиреоиден карцином с цел избягване необходимостта от повторна операция [72]. Гайдлайнът на Американската асоциация на

ендокринните хирурзи за дефинитивно хирургично лечение на заболяванията на щитовидната жлеза при възрастни (American association of endocrine surgeons guidelines for the definitive surgical management of thyroid disease in adults) показва, че приблизително 9-13% от РСС са със злокачествено заболяване [138]. Wang и др. докладват доброкачествена хистогенеза в 94.78% от случаите и злокачествена при 5.22% [161]. В проучване на Battistella при 96.2% се диагностицира бенигна струма, а при 3.8% - карцином [17]. В друг доклад се установяват сходни резултати: доброкачествена мултинодуларна гуша в 91.37%, папиларен карцином в 6.03% и везикуларен карцином в 2.58% [113]. Най-честият малигнен хистопатологичен резултат според Sadrizadeh и др. също е папиларен карцином (7.3%) [131]. Според други автори мултинодуларната гуша има по-ниска честота (58.5%), а честотата на малигнените хистопатологични находки е по-висока, а именно: папиларен карцином (22.9%), медуларен карцином (7.1%), анапластичен карцином (5.7%) и лимфом на щитовидната жлеза (5.7%) [5]. В друго проучване се съобщава за случайно откриване на 2 случая на фоликуларен карцином и 2 случая на капилярен карцином при пациентите, оперирани заради мултинодуларна струма (5.8%) [155]. Ahmed и др. докладват за първи път синхронното съществуване на РСС и тимом [6]. Един мултивариабилен регресионен анализ показва, че функционалният статус на щитовидната жлеза, по-младата възраст, мъжкият пол, аденомите с по-малък диаметър, щитовидната жлеза с по-малък размер, тиреоидитът на Хашимото и хроничният неспецифичен тиреоидит са независими рискови фактори за рак на щитовидната жлеза [10].

Съществуват различни фактори които създават затруднения при извършване на тиреоидектомията като наличие на РСС, Базедова болест, локална инфилтрация, къса и дебела шия, затлъстяване, тиреоидит, повторни

операции след двустранна субтотална тиреоидектомия или лобектомия с едностранна парализа на РЛН [118]. Оперативното лечение е предизвикателство също, ако струмата е с форма на ябълка и/или пресича срединната линия на медиастинума [156].

Хирургията при РСС носи по-висок риск от усложнения, спрямо операцията при цервикални гуши, като рискът не се различава при пациентите със и без симптоми [83]. Използването на два хирургични достъпа и стернотомия са свързани с по-висок процент на следоперативни усложнения [17]. В един доклад в групата с цервико-стернотомия теглото на резецирания специмен и кръвозагубата са по-високи, оперативното време и продължителността на болничния престой са по-дълги в сравнение с групата с цервикотомия, както при извършването на хеми-тиреоидектомия, така и при тотална тиреоидектомия [156]. В друг доклад тиреоидектомията, извършена чрез стернотомия, отнема средно 2 ч. повече от трансцервикалната операция, свързана е със значително по-голяма кръвозагуба (600мл. срещу 190 мл.), по-дълъг болничен престой (3.1 срещу 1.8 дни,), но без повишен риск от дългосрочни следоперативни усложнения [105]. Необходимостта от повторна хирургична интервенция е значително по-висока в групата с цервикотомия (6%) в сравнение с групите с цервико-стернотомия (0%) и стандартна тиреоидектомия (3%) [156]. При резекция на интраторакална гуша цервико-стернотомията се свързва с по-висока честота на временна парализа на РЛН, но няма повишен риск от трайно увреждане на РЛН, постоянна хипокалциемия или реоперация заради кървене [156]. Според данни на други автори честотата на периоперативните усложнения, като парализа на РЛН, хипопаратиреоидизъм, хипокалциемия и инфекция, не се различава значително от тази, наблюдавана при традиционната операция на щитовидната

жлеза [161]. Няма данни за увеличена честота на усложненията при стернотомия според друг доклад [163]. Основни фактори на заболяемостта са възрастта, обем на гушата (по-голям от 50 мм.), локализация в заден медиастинум и наличието на злокачествено заболяване [42]. Установена е статистическа връзка между наличието на рецидив и десцензус под карината и следоперативните усложнения [22]. Въпреки статистически значимата разлика при повторните операции що се отнася до процентите на преходен хипопаратиреоидизъм (32% за монолатералните и 48.7% за двустранните тотални довършващи тиреоидектомии), постоянен хипопаратиреоидизъм (съответно 1.7% и 5.5%), лезии на РЛН (4.9% срещу 9.6% за преходни лезии и 0.8% срещу 2.7% за трайни увреждания) и кръвоизлив (1.5% срещу 4%), тези разлики корелират с извършването на моно- спрямо двустранна операция [118]. Относно позицията на гушата, ретроартериалната локализация носи по-висок риск от усложнения спрямо преартериалната [22]. Sadrizadeh и др. обаче установяват, че ефектът върху следоперативните усложнения на променливи като възраст, пол, хирургичен достъп и хистопатологичен тип не е статистически значим [131].

Според един доклад усложнения са установени при 4.41% от оперираните, включително синдром на горна пазна вена при 2.76% и трахеомалация при 0.87% [66]. Други автори установяват по-висок процент на следоперативни усложнения съответно от 42% [13] и 47.14% [17]. В един анализ 25.7% от участниците имат ранна дисфония, 12.9% - ранна диспнея, 11.4% - преходна хипокалцемиа, 2.9% - късна дисфония и 7.1% - постоперативно кървене [17]. Постоперативните усложнения в проучване на Battistella и др. включват: следоперативна хипокалцемиа (3.4%), преходно увреждане на РЛН (2.6%), монолатерална (6 пациента) и двустранна пареза,

налагаща временна трахеостомия (1 пациент), следоперативно кървене (0.75%), остра дихателна недостатъчност с летален изход заради трахеомалация (0.37%) [17]. Според Abdelrahman и др. най-често срещаните усложнения след тиреоидектомия са трахеомалация (13.4%), преходна хипокалциемия (10%) и хипопаратиреоидизъм (6.7%) [4]. При пациенти с РСС следоперативно кървене, налагащо незабавна повторна операция, се наблюдава при 3%, хипокалциемия при 9%, а дисфония при 10% [105]. В едно проучване компресията на трахеята отзвучава бързо при повечето от пациентите (92.8%), но при 7.2% тя персистира, което налага извършването на допълнителни мерки [155].

Компресивните сили при доброкачествените тумори с голям обем могат да повлияят функцията на РЛН или да компрометират периневралната васкулатура [64]. РЛН може да бъде увреден поради: 1) оток на нерва от прекомерно преразтягане по време на операция; 2) постоперативен тъканен оток или компресия от хематом; 3) притискане заради констрикция на фиброзен скар [55]. При стандартна операция на щитовидната жлеза без ретростернална екстензия честотата на парализа на РЛН е приета като <1% [163]. Постоянната парализа на гласните струни се среща при приблизително 1–2% от всички операции на щитовидна жлеза, извършвани в големи специализирани хирургични клиники [64]. Рискът от парализа на РЛН е по-висок при операция на интраторакална, отколкото на цервикална струма (2–10% срещу 0.3–2%) [42]. Аналогично по данни на други автори временна увреда на РЛН има по-често при интраторакалните в сравнение с цервикалните случаи (4.3% срещу 2.8%), но разликата в трайното увреждане е по-малко значима (1.4% срещу 1%) [155]. Рискът от временна парализа на РЛН е много по-висок в групата с цервико-стернотомия (21%) в сравнение с групите с

цервикотомия (4%) и стандартна тиреоидектомия (пациенти оперирани заради друга тиреоидна патология) (3%) [156]. В едно проучване 6.25% от пациентите с цервикотомия са с парализа/ пареза на РЛН; 6 от тези случаи са с преходна и 1 е постоянна парализа [161]. Докладвана е честота на преходна и постоянна парализа на РЛН съответно от 13.8% и 2.8% [100], 2.58% и 1.72% [113]. Временната парализа на РЛН показва значително по-голяма честота при РСС, а постоянната парализа е от порядъка на 2.1% по данни на Vove и др. [22]. Честотата на трайно увреждане на РЛН след операция на РСС е от 2–4% по данни на други автори [64]. Sadrizadeh и др. от своя страна съобщават, че 82.9% от пациентите са без следоперативни усложнения, а 17.1% имат усложнения, предимно преходна парализа на РЛН (4.9%), като почти всички се възстановяват в рамките на 6 месеца (м.) [131]. Процентът на трайно увреждане на ларингеалния нерв и на постоянен хипопаратиреоидизъм са съответно 2.8% и 8.1% според други автори [100]. Временна дисфония се наблюдава при 5.6%, като 6 пациенти са с разпространение на РСС отвъд карината [22]. Преходната дрезгавост на гласа има благоприятна прогноза и обикновено се появява в рамките на 1 до 3 дни и изчезва 1 седмица след операцията [55]. При пациенти с РСС двустранната парализа на РЛН е най-честата причина за трахеостомия, като честотата на последната е приблизително 2-3% [64].

След приключване на тиреоидектомията е необходимо извършването на палпация на трахеята, за да се установи евентуално наличие на малация [77]. Трахеята може да загуби своята структурна опора след резекция на тумора поради дълготрайното притискане от РСС, което води до постоперативно омекване и колапс на трахеалната стена, понякога съпроводено и с асфиксия [54]. Трахеомалация е налична при 27%, което налага интраоперативна (елективна) трахеостомия при 16%, докато при 14% от пациентите се извършва

следоперативен плеврален дренаж [13]. Стандартното лечение при трахеомалация е интубация за няколко дни, като други алтернативи са трахеотомия, укрепване на трахеята с мрежа Marlex, трахеална трансплантация или трахеопексия [77]. Конвенционалната трахеостомия не се препоръчва с изключение на следните случаи: 1) дългосрочно притискане на трахеята от огромна гуша и разрушаване на повече от 2 трахеални пръстена, доказано чрез КТ; 2) компресия на трахеята със стесняване на лумена и затруднение при интубация и въвеждане в анестезия; 3) поява на колапс на трахеята след резекция на тумора и невъзможност за екстубация [54]. Huins и др. при наличие на трахеомалация прилагат продължителна интубация (67%), поставяне на подпорни конци (трахеопексия) (10%), трахеален стент (5%) и трахеостомия (29%) [66]. Трахеостомията се извършва само при 0.8% от всички пациенти с РСС, като честотата на трахеомалация се повишава от 0% до 10% при десцензус до аортната дъга [66]. В едно проучване 67% от пациентите са екстубирани веднага след операцията, а отложена екстубация има при 32% [13]. Следоперативно пациентите се поставят в полулегнало положение за подобряване на белодробния газообмен и дренаж на раната [54]. Стероиди (като хидрокортизон) могат да се използват за 1-2 дни за предотвратяване на оток на ларинкса и за намаляване на преходната дисфония [54]. Обикновено екстубация се извършва 5-7 дни след трахеостомия [54].

Честотата на временния хипопаратиреоидизъм е значително по-висока при интраторакалните случаи [155]. В един анализ групата, при която се извършва тотална тиреоидектомия за РСС, показва статистически значим по-висок риск от преходна хипокалциемия в сравнение с групата с цервикална гуша [22]. Доказва се още статистически значителна корелация между случаите на рецидив и тези с разпространение под карината и честотата на

следоперативна преходна/ постоянна хипокалциемия и парализа/ пареза на РЛН [22]. Честотата на преходната хипокалциемия при пациентите с цервикален достъп е 20.54%, а на преходния хипопаратиреоидизъм - 14.29% [161]. Van Slycke и др. обаче получават други резултати, а именно: рискът от временна хипокалциемия след цервикотомия (28%) е сравним със стандартната тиреоидектомия (32%), но по-висок спрямо цервико-стернотомията (20%) [156]. Най-често срещаното усложнение в доклад на Ayandipo е преходната хипокалциемия при 30%, от които 9% развиват постоянен хипопаратиреоидизъм [13]. Според други автори честотата на преходната и постоянната хипокалциемия е съответно 8.62% и 1.72% [113], 28.9% и 8.1% [100], 33% и 2.8% [22].

Честотата на синдрома на горна празна вена отразява точно тази на трахеомалацията, като практически не съществува в щитовидните жлези, простиращи се точно под входа на гръдния кош, но нараства до повече от 10% при РСС, простиращи се до нивото на аортната дъга [66].

Други усложнения са следоперативно кървене в 3.6%, инфекция в 0.8%, разкъсване на вена (в.) иномината в 0.4% и постоперативен исхемичен мозъчен инсулт в 0.4% [100]. Други автори докладват за постоперативен сером и/или хематом с честота от 2.1% [22]. Постоперативният хематом (0-3%) може да причини компресия, задушаване и тежък остър респираторен дистрес синдром, налагащ ревизионна операция [42]. Причини за постоперативна хеморагия могат да бъдат реканализация на коагулирани съдове, отпадане на лигатури, резидуален тиреоиден паренхим или нарушения в кръвосъсирването [49].

Съобщава се в едно проучване 1г. след операцията за дисфагия (4%), което вероятно се дължи на моторни гълтателни нарушения [22].

Хилоторакс, свързан с РСС и болест на Graves, може да бъде успешно лекуван с радиоактивен йод вместо оперативно [167]. Вероятно това се дължи на намаляване компресията на ductus thoracicus [167].

Според Wang и др. средното оперативно време е 115.11 мин., а средната интраоперативна кръвозагуба е 54.43 мл. [40]. По данни на Vove и др. продължителността на операцията има медиана от 118 мин., като тя е по-дълга при случаи с рецидив (165 мин.) и десцензус до карината (160 мин.) [22]. Средното оперативно време в друг доклад е 180 ± 35 мин. (диапазон от 190-240 мин.), като то е по-дълго в групата със стернотомия (4 ч.) спрямо групата с цервикотомия (2 ч.) [13]. Средното тегло на резецираната жлеза е 270 гр. (диапазон 110-1300 гр.) [13].

Няма разлика в продължителността на престой в интензивно отделение спрямо хирургичния достъп, но в случаите със стернотомия средното време за анестезия е със 103 мин. по-дълго, а болничният престой е с 2 дни по-дълъг [163]. Средният следоперативен болничен престой при тотална тиреоидектомия заради РСС е 3.8 дни (3–8 дни), а в контролната група с цервикална гуша е 2.5 дни (2–4 дни) [22]. Средната продължителност на болничния престой по данни на различни автори е 5 дни (диапазон: 3–7 дни) [60], 5.5 ± 2 дни (диапазон 2-12 дни) [163], 9 ± 2 дни, като пациентите, при които се извършва стернотомия имат по-дълъг болничен престой спрямо тези с цервикотомия [13]. Според Battistella и др. средният болничен престой при извършване на цервикотомия е 2 дни (1-3 дни), докато при комбиниран достъп е 5 дни (4-7 дни) [17]. При анализ на Malvemug и др. също се установява по-голяма средна продължителност на болничния престой в групата със стернотомия: самостоятелна цервикотомия - 4 (диапазон 2–21 дни) спрямо стернотомия - 7 (4–22) дни [93]. По данни на Sand и др. няма увеличение на

оперативната заболеваемост, като има леко увеличение на средния болничен престой от 5.3 дни при самостоятелна цервикотомия до 6.8 дни при комбинирани разрези [134].

Рискът от заболеваемост и смъртност не се различава значително между пациентите с компресивна симптоматика (респираторен дистрес или дисфагия) (16.7%) и тези без такава (козметично неудобство, канцерофобия или липса на симптоми) (13.9%) [83]. Докладваната честота на периоперативна смъртност е 2% [13], докато смъртността в друго проучване е 0.81% [42]. Landerholm и др. обаче показват значителна заболеваемост и смъртност след операция за РСС, особено при напреднала възраст [83]. Така, 3 възрастни (над 80 г.) коморбидни пациенти екзитират в непосредствения следоперативен период зарди пневмония и циркулаторна недостатъчност [83]. Според други автори срединната стернотомия не повишава заболеваемостта или смъртността [134]. Vove и др. също не наблюдават периоперативна смъртност [22].

Терапията с радиоактивен йод може да доведе до остър възпалителен процес, който да влоши клиничната компресия, застрашавайки дихателните пътища на пациента [64]. Описани са и други минимално инвазивни методи за локално лечение като радиочестотна и лазерна микрофиламентна аблация, но те все още не са валидирани в големи проучвания [64].

1.1.2. Ектопична щитовидна жлеза (ЕЩЖ, първична медиастинална струма)

ЕЩЖ представлява всяка тъкан на щитовидната жлеза, която не се намира в антеролатералния аспект на 2-ри до 4-ти трахеални пръстени [123].

Щитовидната жлеза е първата ендокринна жлеза, която се развива в ембрионалния период [3]. Тя произхожда като пролиферация на ендодермални епителни клетки от 1-ва и 2-ра фарингеална торбичка (pharyngeal pouches) [143]. Тиреоидният примориум се появява през четвъртата гестационна седмица в областта на foramen cecum на езика; започва своя десцензус през петата седмица, за да достигне крайната си претрахеална позиция през осмата седмица [111]. Миграцията на щитовидната жлеза се извършва пред хиоидната кост и пред ларингеалните хрущяли, като тя остава свързана с езика чрез тиреогласалния канал (ductus thyroglossus) [3].

ЕЦЖ се дължи на абнормален десцензус по време на ембрионалното развитие. Тиреоидният бластом може да бъде изцяло или частично придърпан в гръдния кош от десцендиращото сърце и магистрални съдове [30]. Освен това ниското ниво на щитовидни хормони води до повишаване на TSH, което впоследствие води до растеж на ЕЦЖ [123]. Последната има торакално кръвоснабдяване и няма анатомична връзка с ортотопичната цервикална щитовидна жлеза.

ЕЦЖ се среща с ниска честота, като може да бъде открита от езика до диафрагмата [111]. Повечето ЕЦЖи (90%) се намират в основата на езика, а останалите (10%) могат да бъдат открити в ларинкса, трахеята, хранопровода, медиастинума, сърцето и др. [111]. Други необичайни локализации са аксила, надбъбречни жлези, porta hepatis [85], бели дробове, жлъчен мехур, дванадесетопръстник [126], малък таз. На шията тя се локализира обикновено в стената на кистите на тиреогласалния канал [143], като анатомично се разделя на лингвална, сублингвална, преларингеална и др. [126]. Макар и рядко, най-често срещаната локализация на ЕЦЖ извън шията е медиастинума [143]. За първи път Oueriachi и др. описват рядката асоциация между първична

и вторична мултинодуларна гуша [111]. Двойна ЕЩЖ при наличие на нормална цервикална жлеза също се докладва [126]. Wang и др. представят първия случай на нефункционираща ЕЩЖ, локализирана едновременно на шията и в преден медиастинум, резецирана чрез цервикотомия и VATS [160]. В доклад на Shortridge и др. се представя пациент с ектопична тиреоидна тъкан в медиастинума и тимуса [143]. Изключително рядък случай на 63-годишна жена с интраперикардна ектопична струма също е описан [136]. Представен е и пациент със случайно открита ектопична тиреоидна тъкан в близост до лявото предсърдие [7].

Докладваната честота на медиастиналната гуша е 0.16-3.3% от всички новообразувания на щитовидната жлеза и 4.4% от всички медиастинални неоплазми [30]. Медиастиналната струма е с честота от 1-15% при пациентите, подложени на тиреоидектомия [24]. Първичната медиастинална струма е по-малко от 1% от всички РСС [111, 138]. Според едно проучване от 152 РСС, само 2 случая са с първична медиастинална гуша, което е в съответствие с литературата [111]. ЕЩЖ е рядко срещана с честота от 1:300 000 сред населението [158]. При пациентите със заболяване на щитовидната жлеза тя има много по-висока честота в сравнение с нормалната популация от 1 на 4 000 до 8 000 [143]. Съобщава се за еднаква честота на ЕЩЖ с нормално разположена ортотопична щитовидна жлеза и тази без нормално разположена щитовидна жлеза [68].

ЕЩЖ е по-честа при жените, отколкото при мъжете, при съотношение 3:1 [30], 4:1 [123]. Среща се във всяка възраст, но основно по време на детството, юношеството и около менопаузата [123].

Локализацията ѝ обикновено е предно-медиастинална, докато в 10-15% тя е средно или задно-медиастинална [138]. От 8-те автономни струми в един анализ (3%) 7 са преваскуларни и 1 е ретроваскуларна [17]

Доброкачествената медиастинална ЕЩЖ обикновено е асимптоматична, еутиреоидна и се открива случайно [123]. Според други автори по-голямата част от пациентите са с хипотиреоидизъм [68], независимо от наличието на нормална ортотопична щитовидна жлеза [126]. Пациентите рядко са хипертиреоидни [74]. Основните оплаквания са болезнена или пулсираща ретростернална маса, диспнея и кашлица [126]. Първичната задно-медиастинална ЕЩЖ е изключително рядко заболяване, като се докладва случай на 28-годишен мъж с прояви на дисфагия, дрезгав глас и респираторен дистрес [30]. Lucchini и др. описват изключително рядък случай, който не е докладван преди това в литературата, касаещ медиастинална гуша с хемоптиза като първа клинична проява, дължаща се на синдром на горна празна вена [89]. В конкретния случай струмата компресира безименната вена, което води до дистензия на трахеалния венозен плексус [89]. Друг доклад също описва асимптоматичен 65-годишен мъж с дясна паратрахеална маса, притискаща в. кава супериор [126].

При извършване на рентгенография на гръден кош ЕЩЖ се изобразява като медиастинално засенчване в 70% от случаите, понякога с наличие на калцификати [111].

Характерни КТ-признаци на първична медиастинална струма са добре обособена хетерогенна мултикистозна формация, наличие на калцификати, интензивно усилване след интравенозно приложение на йоден контраст и прекъсване между медиастиналната маса и цервикалната щитовидна жлеза

[111]. Плътността на ЕЩЖ е по-висока от тази на околните меки тъкани с изключение на случаите с ниско съдържание на йод [136].

При извършване на ЯМР на T1-образите ЕЩЖ е изо- до леко хиперинтензна, а на T2 показва лек хиперинтензитет спрямо мускулите [7].

Радионуклидното изобразяване с Tc-99m-пертехнетат, I-123 или I-131 е полезно при функционална оценка [68]. Поглъщането на радиоизотопа обикновено е много слабо в ЕЩЖ [30], а сцинтиграфията потвърждава диагнозата в случай на хиперфункционалност [74]. Тя служи за диференциална диагноза с други медиастинални тумори, включително лимфом, тимом, тератом, бронхогенни кисти и първични трахеални или езофагеални тумори [111]. Представен е случай на папиларен карцином в медиастинална ектопична колоидна гуша, изобразен чрез I-131 сканиране на цяло тяло (whole body scan) и хибридна еднофотонна емисионна компютърна томография/КТ (SPECT/CT, hybrid single-photon emission computed tomography/computed tomography) [73].

В ЕЩЖ могат да се развиват същите патологични процеси, както при нормалната щитовидна жлеза. Повечето докладвани случаи на ЕЩЖ в медиастинума са доброкачествени и без хиперплазия [143], но е възможно макар и рядко развитието на злокачествено заболяване [68, 111]. Първият случай на тумор в ЕЩЖ е докладван през 1869 г. от Nickman [143].

Лечението е консервативно при липса на значителни симптоми на хипертиреозидизъм или мас-ефект [68]. Според други автори при откриване на доброкачествена лезия с нисък риск и асимптоматичен пациент, то тя трябва да бъде редовно проследявана [143].

Хирургията се препоръчва както за диагностика, така и за лечение [126]. Резекция е показана, както при симптоматични, така и при асимптоматични

пациенти с оглед риска от бъдеща компресия на съседни структури и злокачествена трансформация [74]. Според Chaudhry и др. ектопичната интраторакална гуша трябва да бъде екстирпирана, тъй като при нарастване може да причини обструктивни симптоми и макар и рядко животозастрашаващи състояния при внезапен интрагландуларен кръвоизлив [30].

Описан е случай на медиастинална струма, достигаща до дъгата на аортата, която е резецирана чрез трансцервикален достъп, използвайки техника за повдигане на ключицата (clavicle-lifting technique) с педиатричен екстензионен ретрактор [70]. Представена е и 30-годишна жена с хиперпластичен кистозен възел, като това е първия случай на отстраняване на ектопична щитовидната жлеза чрез унипортална VATS [26].

1.1.3. Тиреоидни остатъци (ТО)

ТО представляват изолирана нормална щитовидна тъкан, локализирана под долния полюс на жлезата по хода на тирео-тимния тракт или в горен преден медиастиnum [124]. Те са резултат от десцензуса на медианния зачатък на щитовидната жлеза по време на ембриогенезата [124].

Описани са следните типове ТО: тип I - протрузираща тиреоидна тъкан от долната част на щитовидната жлеза, различна от долната граница на тиреоидния лоб; тип II: тиреоидна тъкан в тирео-тимния тракт, прикрепена към щитовидната жлеза чрез тесен педикюл от тиреоидна тъкан; тип III: аналогична на тип II, но прикрепена чрез фиброваскуларна част; тип IV: няма връзка с щитовидната жлеза [129]. Тирео-тимни тиреоидни остатъци, особено от тип III и IV, са основен източник на първична интраторакална гуша [130].

ТО се срещат относително често. Хипертиреоидни пациенти с персистиращи симптоми на тиреотоксикоза или случаи със злокачествено заболяване на щитовидната жлеза с липса на повишаване на TSH след тотална тиреоидектомия трябва да бъдат изследвани за ТО [130]. ТО в тирео-тимичната област се откриват при 53 пациенти или при 83 отделни страни на щитовидната жлеза (46%) според проучване на Sackett и др. [129]. Установява се още, че в 57% от случаите ТО са двустранни, в 80% са прикрепени към жлезата чрез педикюл от тиреоидна тъкан, а в 88% са с диаметър под 1 сантиметър (см.) [129].

Sadacharan и др. докладват случай на тотална тиреоидектомия заради папиларен карцином на щитовидната жлеза и пропускане на тип IV ТО, налагащ последваща резекция [130].

1.1.4. Забравена щитовидна жлеза

Компенсаторната хипертрофия на остатъчната тиреоидна тъкан след парциална резекция на щитовидната жлеза е описана за първи път от Wagner през 1884 г. и впоследствие е потвърдена от работата на Loeb, Marine и Cameron [87, 117].

През 1992 г. Massard и др. съобщават за 7 случаи на медиастинална тиреоидна тъкан, открита след тотална трансцервикална тиреоидектомия, като описват тези находки като „goiter oublié“, “forgotten goiter “ или „забравена гуша“ [95, 117]. Т. нар. „забравена гуша“ представлява медиастинална тиреоидна маса след извършена тотална тиреоидектомия [123]. Тя няма връзка с цервикалната щитовидна жлеза и представлява остатъци от ненапълно резецирана цервикална струма или напълно отделна и автономно

функционираща тиреоидна тъкан, която хипертрофира след резекция [117]. Съществува латентен период, вариращ от 1 до 39 г. след операция [117]. Важно е да се прави разлика между РСС, ЕЩЖ и “забравена гуша“ [123]. Тя влиза в диференциална диагноза, когато следоперативните нива на TSH остават непроменени [132] или нивото на тиреоглобулин остава високо [42].

При резекция не е задължително извършването на торакотомия или стернотомия, като опитът на Patel и др. потвърждава, че при „забравена гуша“ цервикотомията е достатъчен достъп [117].

Sahbaz и др. докладват 2 случая със “забравена гуша“ [132]. Докладван е и случай на пациент с болест на Graves и медиастинална тиреоидна маса 7 г. след тотална тиреоидектомия за нетоксична струма [42].

1.1.5. Киста на щитовидна жлеза.

Понякога големи кисти на щитовидната жлеза могат да се спускат ретростернално и да имитират първична медиастинална киста [35]. Доказването на анатомична връзка с цервикалната щитовидна жлеза служи за диагноза.

1.1.6. Солитарен фиброзен тумор на щитовидната жлеза.

Съобщава се за солитарен фиброзен тумор, възникващ в интраторакална гуша без данни за цервикална маса при 74-годишен мъж, при когото се извършва субтотална тиреоидектомия [157].

1.1.7. Амилоидоза на щитовидната жлеза.

Амилоидната гуша се дължи на отлагането на амилоиден протеин в щитовидната жлеза, придружено от отлагане и на мазнини [25]. Случай на първична амилоидоза на щитовидната жлеза с ангажиране на медиастинума е докладван [25].

1.1.8. Параганглиом на щитовидната жлеза (тиреоиден параганглиом, ТПГ).

Параганглиомът е невроендокринен тумор, произлизащ от хромафинните клетки на латералния надбъбречен ганглий [169]. Приблизително 90% от тези тумори засягат надбъбречната медула и са известни като феохромоцитом [169]. Извъннадбъбречните параганглии, симпатикови или парасимпатикови, произлизат от примитивните клетки на нервния гребен на автономната нервна система [101]. Параганглиомите на главата и шията се развиват от парасимпатикови параганглии в основата на черепа и цервикално, най-вече в каротидното тяло и тимпаничните, вагусните и югуларните параганглии [159]. Ларингеалните параганглии са две чифтни структури, известни като горен и долен ларингеален параганглий [101]. Долните ларингеални параганглии могат да бъдат разположени в щитовидната капсула, което обяснява защо този тумор може да се появи и в щитовидната жлеза [159]. Първичният параганглиом на щитовидната жлеза е необичаен невроендокринен тумор, за който се предполага, че произхожда от долните ларингеални параганглии [168]. Според опита на Yu и др. с повече от 300 пациенти с екстраадренални параганглиоми само 3 случая (<1%) произхождат от щитовидната жлеза [168]. Интраторакалните параганглиоми възникват от

пара-аортния или пара-вертебралния симпатиков верижен ганглий в средния или задния медиастинум [52].

Един анализ показва ясно изразена предразположеност на ТПГ към жените (81.6% жени и 18.4% мъже, съотношение жени:мъже 4.4:1) [101]. По данни на друг автор съотношението жени:мъже е 5.3:1 [168]. Yue и др. обаче не откриват полово предразположение [169]. Средната възраст на жените е 49.6 г. (диапазон 9-78 г.), като 29.03% са под 40-годишна възраст, а средната възраст на мъжете е 44.2 год. (диапазон 24-72 г.), като 35.7% са под 40 г. [101]. Сходни резултати са получени и от други автори - почти всички случаи са описани при възрастни пациенти на възраст от 24 до 78 г. (медиана - 48.5 г.; средна стойност - 48.2 г.) [168].

Медиастиналните параганглиоми са рядко срещани, обикновено локализиращи в задния медиастинум, аорто-пулмоналния прозорец или по протежение на големите съдове [21]. Не е известна латерализация на заболяването, тъй като почти еднаква честота се наблюдава в левия и десния лоб (48.4% срещу 43.9%), а 7.5% се намират в истмуса [101].

Клинично по-голямата част от пациентите се представят с асимптоматични солитарни възли, които варират по размер от 15 до 100 мм., открити случайно чрез образни изследвания или по време на физикален преглед [101]. Рядко се съобщава за компресивни симптоми, стридор, дисфагия, диспнея или хемоптиза [101].

Параганглиомите се разделят на функционални и нефункционални в зависимост от хиперсекрецията на катехоламини [21]. Производството на катехоламини е често срещано (около половината от случаите) и наличието на катехоламиново синдром може да ориентира за диагнозата [21]. Според други

автори обаче само 3% от тези тумори отделят катехоламини [169]. Параганглиоми, разположени в основата на черепа, главата, шията и щитовидната жлеза обикновено имат минимален или никакъв катехоламиново синтез (несекретиращи) [84]. За разлика от тях параганглиомите разположени в торако-лумбалната област са свързани със симпатиковата нервна система и са склонни към секреция на катехоламини, водещи до хипертония, сърцебиене, изпотяване, главоболие [84]. Докладван е случай на 47-годишен мъж с функционален параганглиом в заден медиастинум вляво [169].

Обикновено тези тумори не се диагностицират правилно предоперативно с помощта на образните методи. При извършване на цветна доплерова ехография се открива солиден нодул на щитовидната жлеза с променлива ехогенност (от хипо- и хиперехогенен до хетероехогенен), интензивна интра- и перинодуларна хиперваскуларизация, наподобяващ други тиреоидни неоплазми [101].

На КТ параганглиомът се представя като добре дефинирана хомогенна изоденсна или леко хиподенсна маса със силно усилване при използване на контраст с области с по-ниско затихване, представляващи некроза, кръвоизлив и/или тромби [21, 169].

При използване на ЯМР на T1W1-образите лезиите показват еднакъв или слаб сигнал, докато на T2W1-образите дават среден, висок или неравномерен смесен сигнал [169]. Дифузионното изобразяване пък показва висок сигнал [169].

Сцинтиграфията със ¹²³I-метайодобензилгуанидин (metaiodobenzyl-guanidine) (¹²³I-MIBG) е високочувствителен и специфичен метод за феохромоцитомии и параганглиоми от всякакъв вид и локализация,

включително нефункционални форми [21]. ^{123}I -MIBG превъзхожда соматостатиновата рецепторна сцинтиграфия и ПЕТ, които могат да бъдат позитивни и при гуша [21]. Изобразяването на параганглиом с ^{68}Ga -DOTA-(Tyr3)-octreotate (DOTA-TATE) ПЕТ/КТ и ^{123}I -MIBG показат висока специфичност и чувствителност при визуализиране локализацията на първичен тумор и метастатична дисеминация [52].

Анализ на 37 случаи от Yu и др. показва, че повечето тумори се разполагат в един от двата тиреоидни лоба, имат собствена капсула, ограничени са от капсулата на щитовидната жлеза, като някои показват екстратиреоидна инвазия в съседните органи като трахея, субглотичен ларинкс, хранопровод, медиастинум или РЛН [168].

Цитологичната диагностика представлява голямо предизвикателство. Иглената биопсия е рискова поради близостта на тумора до големи съдове и неговата васкуларизация, като има ниска диагностична точност [21]. Тези тумори обикновено се диагностицират погрешно на цитологични намазки като първични неоплазми на щитовидната жлеза поради припокриващите се цитологични характеристики [101]. Така в един анализ от 17 случаи с ТАБ само 1 е интерпретиран като тумор на каротидното тяло, докато 4 случаи са объркани с медуларен тиреоиден карцином, 3 със съмнение за злокачествено заболяване, 2 като фоликуларен карцином, 1 като папиларен карцином на щитовидната жлеза, 2 са описани като атипични клетки, неполезни за диагностика, а другите 4 случаи не са диагностични поради прекомерно количество кръв [168].

Интраоперативният гефрир рядко дава точна диагноза. Така например в един доклад 3 пациенти са погрешно диагностицирани на гефрир като

карцином, първичен или метастатичен [168]. В друг преглед от 28 случаи с гефрир само 2 са правилно диагностицирани като параганглиом [101].

При срез ТПГ е с твърд и месест вид, без следи от кръвоизливи и некроза [101].

Хистологично ТПГ наподобява извъннадбъбречните параганглиоми на други места [168]. Туморът се състои основно от двата типа клетки: полигонални главни клетки с кръгли до овални ядра и фино гранулирана цитоплазма и вретеновидни sustentacularни клетки с оскъдна цитоплазма [101]. Може да е налична ядрена атипия, но обикновено митозите са оскъдни и няма некроза [12]. Туморните клетки образуват отличителен модел на гнездене или органоиден растеж (Zellballen), рекапитулирайки структурата на нормалния параганглий [168].

Трябва да се отбележи, че в едно проучване 2 случая показват инвазия в съседни структури, при единия от които има повишена митотична активност, конфлуираща туморна некроза и съдова инвазия [168]. Висока склонност към инвазиране (в 2 от 3 случая) на съседни структури като трахея, РЛН и съдови структури се доказва и от други автори [114].

Диагностицирането на ТПГ представлява предизвикателство, тъй като той наподобява първична неоплазма на щитовидната жлеза. В диференциално-диагностично отношение влизат: медуларен карцином (параганглиомоподобен медуларен карцином) [51], хиалинизиращ трабекуларен тумор (параганглиом-подобен аденом), аденом на парашитовидна жлеза, атипичен фоликуларен аденом, Hürthle-клетъчна неоплазма, метастатични карциноидни тумори, метастатичен алвеоларен мекотъканен сарком [168], метастатичен бъбречноклетъчен карцином и др. [101].

Извършването на имунохистохимични изследвания спомага за правилната диагноза. Според von Dobschuetz и др. ТПГ имунохистохимично се характеризира с положително оцветяване за хромогринин А (30 от 30 изследвани тумора/ случаи), синаптофизин (21/21), S-100 (27/28) и неврон-специфична енолаза (18/18) и липса на оцветяване за калцитонин (38/38), карцино-ембрионален антиген (СЕА, 20/20), тиреоглобулин (22/22), ТТФ1 (15/16) и цитокератин (17/17) [159]. Освен невроендокринни маркери като хромогринин А, синаптофизин, неврон-специфична енолаза, според Dong и др. туморът обаче може да експресира също калцитонин, карцино-ембрионален антиген и цитокератин [51]. Оцветяването със S-100 не е специфично за параганглиома, защото то е налично и при медуларен тиреоиден карцином [114].

ТПГ може да възникне спорадично. До 30% от всички параганглиоми на главата и шията са наследствени и са свързани с различни синдроми [101] (фамилни параганглиомни синдроми тип 1-5 - PGL1-PGL5) [159]. Приблизително 80% от ТПГи са свързани с варианти на зародишната линия, което е асоциирано с повишен онкогенен риск [159]. Параганглиомните синдроми се дължат на мутации в гените на сукцинат дехидрогеназата (succinate dehydrogenase, SDH) [101]. Следователно, в допълнение към имунохистохимията, генетичният анализ на зародишната линия може да бъде полезен при диференцирането на ТПГ от другите видове неоплазми на щитовидната жлеза [159]. Препоръчва се пациентите да бъдат изследвани за генни мутации на SDHB, SDHC, SDHD или SDHAF2 [114]. Други наследствени заболявания, свързани с параганглиоми, са множествена ендокринна неоплазия, синдром на von Hippel-Lindau и неврофиброматоза [101].

Доброкачествените и злокачествените невроендокринни тумори са трудни за разграничаване [51]. Хистопатологичните особености не предсказват клиничното поведение [168]. Типичният признак на злокачествен параганглиом е метастазата [169]. В друг случай се съобщава за инвазия на тиреоидния хрущял и трахеята [51].

В зависимост от размера, броя на туморните фокуси и степента на засягане може да се извърши от субтотална до тотална тиреоидектомия [84]. Ефектът от лъчетерапията е спорен [84]. За иноперабилни тумори лечението с радиоактивен изотоп и химиотерапия може да бъде от полза [84].

Необходима е следоперативна биохимична оценка на секрецията на катехоламини и метанефрини при пациенти с ТПГ, за да се изключи друг първичен функционален тумор, както и мултицентрично и метастатично заболяване [168].

ТПГ е изключително рядка първична неоплазма, свързана с доброкачествено и лениво биологично поведение [101]. Прогнозата се определя от хирургичния подход (биопсия, парциална или радикална резекция), размер на тумора, резекционна линия, клетъчна атипия, брой митотични фигури, некрози, метастази в лимфните възли, съдова инвазия и др. [51]. Тези тумори развиват късни метастази и понякога са свързани с непредсказуемо поведение, затова е необходимо дългосрочно клинично проследяване [84]. То включва цервикална сонография, КТ на цяло тяло и 24-часови нива на катехоламини в урината [168].

Представен е случай на цервико-медиастинален нефункционален параганглиом, наподобяващ ектопична гуша, отстранен чрез цервикотомия [21]. Докладван е друг случай с две медиастинални новообразувания,

първоначално смятани за първично злокачествено заболяване със съседни метастази на КТ, впоследствие доказани като епикарден параганглиом и медиастинален тимом [52].

1.2. Злокачествени тумори

1.2.1. Карцином на щитовидната жлеза в първични и вторични струми

Злокачествената дегенерация на ектопична тиреоидна тъкан е изключително рядко срещана. Вероятността на развитие на рак в ЕЩЖ е <1%, като повечето случаи са с диференциран карцином, а папиларният карцином е най-често срещан [158].

Описани са предимствата на SPECT/CT като образен метод. Така при паратиреоидна сцинтиграфия се използва ^{99m}Tc -сестамиби, за изобразяване на щитовидната жлеза - ^{99m}Tc -пертехнет, за стадиране на диференциран карцином на щитовидната жлеза - ^{123}I - или ^{131}I радиойод, за невроендокринни тумори – маркирани със ^{111}In - и ^{99m}Tc соматостатинови рецепторни аналози, за феохромоцитом и параганглиом - ^{123}I - или ^{131}I - MIBG [165].

Стандартното лечение на диференциран тиреоиден карцином е тотална или субтотална тиреоидектомия с лимфна дисекция на палпируеми, уголемени, ангажирани лимфни възли (л.в). в централен и латерален компартмент [165]. Извършването на тотална тиреоидектомия е необходимо за изключване първичен карцином на щитовидната жлеза, както и за улесняване бъдещето проследяване чрез нивото на серумен тиреоглобулин и целотелесна

йодна сцинтиграфия [140]. Метастази в лимфните възли са налице в 30% от случаите; далечно метастазиране има в 10% [158].

Докладван е случай на медиастинален ектопичен папиларен карцином с нормална ортотопична щитовидна жлеза, при когото се извършва резекция на медиастиналната формация и тиреоидектомия [140]. Vázquez и др. представят първия случай на необичайно агресивен ектопичен папиларен тиреоиден карцином с дистантни метастази [158]. Описан е също така случай на папиларен карцином на щитовидната жлеза, представен като медиастинална маса със съпътстващ хипертиреозидизъм, болест на Graves, белодробни, сърдечни, мускулни и надбъбречни метастази [88].

Диференцираният тиреоиден карцином има благоприятна прогноза с повече от 90% 10-годишна преживяемост при папиларен рак и 85% 10-годишна преживяемост за фоликуларен карцином [165]. За разлика от тях слабо диференцираният, анапластичният, медуларният и плоскоклетъчният карцином на щитовидната жлеза имат по-агресивно биологично поведение и по-лоша прогноза [50].

1.2.2. Първичен тиреоиден лимфом (ПТЛ).

Тиреоидният лимфом е рядко срещан с честота от 1-5% от всички злокачествени заболявания на щитовидната жлеза и 2% от екстранодалните лимфоми [112].

Повечето ПТЛи са неходжкинови лимфоми с В-клетъчен произход, маргинално-зонов лимфом на мукоза-асоциираната лимфоидна тъкан (mucosa-associated lymphoid tissue) или дифузен едроклетъчен В-клетъчен лимфом (diffuse large B cell lymphoma) [112]. Фоликуларният лимфом представлява 3-

5% от всички ПТЛ и е една от най-честите форми на неходжкинов лимфом с приблизителна честота в Европа от 2.18 случая на 100 000 души годишно [58]. Пациентите с ПТЛ най-често са около 60-годишна възраст, като жените са по-често засегнати (съотношението жени:мъже варира от 2:1 до 8:1) [58].

Едно проучване показва, че основните симптоми при прием са формация на шията (88%), дисфагия (45.3%) и дрезгав глас (37.3%), като 54.7% от пациентите имат тиреоидит на Хашимото [141]. Хипотиреоидизмът може да бъде резултат от съпътстващ тиреоидит на Хашимото или дифузна инфилтрация на щитовидната жлеза от туморни клетки, а хипертиреоидизмът може да се дължи на разрушаването на тиреоидните фоликули и освобождаването на тиреоидни хормони в кръвообращението [112].

Образно ПТЛ обикновено се представя като голяма, солидна, едностранна тиреоидна маса, ангажираща съседните меки тъкани, хипоехогенна и с повишен васкуларитет при извършване на ехография [141]. При използване на КТ с контраст ПТЛ показва слабо контрастиране, а при ЯМР има нисък интензитет на T1-образите и висок интензитет на сигнала на T2-изображенията [154].

Дебелоиглената режеща биопсия има по-висока чувствителност в сравнение с ТАБ (93% спрямо 71%) и затова тя е първо средство на избор за хистологична диагноза [141]. Поведението е резекция при локализираните форми на заболяването, последвана от лъчетерапия и химиотерапия при дисеминираните форми, а прогнозата зависи от възрастта, стадия и хистологичния грейдинг [112].

Uchida и др. докладват за първи път в литературата пациент с лимфом на мукоза-асоциираната лимфна тъкан в ектопична медиастинална тиреоидна тъкан [154].

1.2.3. Метастаза в медиастинални л.в. от тиреоиден карцином.

До 30% от пациентите с рак на щитовидната жлеза развиват следоперативно далечни метастази, като повечето засягат лимфните възли [94]. Най-често срещана е шийната и медиастиналната лимфаденомегалия. Едно проучване показва, че горните медиастинални л.в. са положителни при 64.3% от случаите с медуларен карцином на щитовидната жлеза и при 80% от пациентите с папиларен карцином [145]. В анализ на Machens и др. прескачащи (skip) метастази (отрицателни централни и положителни латерални и/или медиастинални компартменти) са открити в 19.7% от 66 папиларни, 0% от 8 фоликуларни и 21.3% от 141 медуларни карциноми на щитовидната жлеза [90]. Двустранните шийни метастази, далечното метастазиране и повторната операция са предиктивни фактори за наличие на метастази в медиастиналните л.в. при рак на щитовидната жлеза [170].

Метастатичните л.в. при тиреоиден карцином обикновено имат капсула и са добре отграничени [145]. Извършването на ТАБ на медиастинални л.в. под ехографски контрол е трудно осъществимо поради интерференцията с костните структури на гръдната стена [145].

Оперативното лечение е по-ефективно от системната терапия при лечението на рецидивен рак на щитовидната жлеза, особено за медуларен карцином, при който терапията с радиоiod е неефективна [94]. Съществуват два основни достъпа за медиастинална лимфна дисекция: трансцервикален или

трансстернален [145]. Marrama и др. извършват лимфна дисекция на 2 етапа: цервикотомия, за отстраняване на евентуален локален рецидив и радикална двустранна шийна дисекция; и стернотомия за медиастинална лимфна дисекция [94]. Song и др. прилагат за първи път успешно трансцервикален достъп за видеомедиастиноскопия-асистирана горна медиастинална дисекция (video mediastinoscopy-assisted superior mediastinal dissection) при пациенти с тиреоиден карцином със съмнение за медиастинални метастази [145]. Необходимо е извършване на лимфна дисекция и на централния компартмент, когато са ангажирани л.в. от латералните или медиастиналните компартменти [90]. Медиастиналната лимфна дисекция е ефективна при наличие на метастатични медиастинални л.в. при карцином на щитовидната жлеза без значение дали е първи лечебен избор или повторна операция при рецидив [170].

Докладван е случай на 70-годишен мъж с предна медиастинална формация, която е доказана като метастатичен медиастинален л.в. от папиларен карцином на щитовидната жлеза [107].

Петгодишната обща преживяемост и преживяемост свободна от заболяване при пациентите с папиларен тиреоиден карцином и позитивни медиастинални л.в. след проведено хирургично лечение са съответно 95.4% и 77.2% [170].

2. Медиастинални тумори с произход от парашитовидната жлеза:

2.1. Доброкачествени тумори:

2.1.1. Паратиреоиден аденом (ПА).

Горните паращитовидни жлези са разположени краниално от кръстосването на РЛН и ДТА, по латералната или задната граница на горния тиреоиден педикюл [8]. Долните паращитовидни жлези са разположени дистално от кръстосването на ДТА и РЛН и краниално от тирео-тимичния лигамент [8].

От ПАи 20% са ектопични, а от ектопичните ПАи 80% са с предномедиастинална локализация [24]. При първичен хиперпаратиреоидизъм чрез образните изследвания се открива ектопичен ПА с честота от 1.4% [67]. В едно проучване от 400 хиперпаратиреоидни пациенти 21% имат медиастинален тумор, от които само 1 е с паратиреоиден карцином (ПК) [106]. Истинските медиастинални паратиреоидни тумори, налагащи медиастинотомия за отстраняване, са редки - само 38 такива тумори са открити сред 2770 пациенти (1.4%), подложени на операция за първичен хиперпаратиреоидизъм в клиниката Mayo между 1942 г. и 1980 г. [128].

Долните паращитовидни жлези, както и тимусната жлеза произлизат от 3-та бронхиална дъга, като следват тимусния десцензус [65]. Горните паращитовидни жлези възникват от 4-та бронхиална дъга и следват десцензуса на щитовидната жлеза [65]. Паратиреоидните жлези достигат до крайната си локализация в края на 8-мата гестационна седмица [39]. Благодарение на различния ембрионален произход и по-екстензивната миграция на долните паращитовидни жлези те са разположени по-често ектопично, отколкото горните [67]. Поради липса на капсулна фиксация ектопичната паращитовидна жлеза може да произлиза от нормална ортотопична паращитовидна жлеза, която нараства и се измества до ектопичното място с малка резистентност [32]. От медиастиналните паращитовидни тумори, докладвани в едно проучване, 21% възникват в свръхбройни (пети) жлези [128]. Поради развитието си в

медиастинума те имат медиастинално кръвоснабдяване. Ектопичните долни паратиреоиди най-често се намират в преден медиастинум (в тимуса), докато горните обикновено се намират в горен заден медиастинум [61]. Nathaniels и др. от Massachusetts General Hospital през 1970 г. оперират 84 медиастинални паратиреоидни тумори, от които 67 са в преден и 17 са в заден медиастинум [106]. Според резултатите от друг доклад медиастиналният ектопичен ПА се локализира предно-медиастино, в перитимичната мастна тъкан, интратимусно, латеротрахеално, ретротрахеално, интерюгуло-каротидно, в контакт с лявата а. субклавия [121]. По-рядко той може да бъде открит в аорто-пулмонален прозорец, перикарда и десен купол на диафрагмата [67]. Анатомичното местоположение на ектопичната жлеза от резултатите на Chou и др. е, както следва: интратимично (50%), аорто-пулмонален прозорец (8%) и други интраторакални локализации (42%) [37]. Churchill първи съобщава, че хиперфункциониращите паратиреоидни тумори могат да бъдат локализирани в медиастинума [18]. През 1932 г. той успешно извършва стернотомия, за да отстрани медиастинален ПА при капитан Charles Martell [128]. Този пациент преди това претърпява 6 неуспешни цервикални експлорации за първичен хиперпаратиреоидизъм, усложнен от тежък *osteitis fibrosa cystica generalisata* и нефролитиаза [128]. Наличието на функционален кистозен ПА може да се дължи на дегенерация, инфаркт или кръвоизлив [8].

При анализ на 21 случаи с медиастинален ПА средната възраст е 45 г. (20-69 г.) без полова предилекция [53]. Едно моноцентрично, ретроспективно проучване на пациенти, диагностицирани с ектопичен ПА показва 7 жени на средна възраст 59.14 г. [121]. Средната възраст на пациентите с медиастинален ПА или паратиреоидна хиперплазия в един доклад е 54.5 г., като женският пол преобладава (9 жени и 3 мъже) [37].

Множествени ПАи, хиперплазия на паращитовидната жлеза, ектопична паращитовидна жлеза, паратиреоиден карцином, множествена ендокринна неоплазия и генетични мутации могат да бъдат причини за първичен хиперпаратиреоидизъм [36]. В 80-90% от случаите той се дължи на наличието на един аденом [39]. Медиастиналният ектопичен ПА е причина за персистиращ хиперпаратиреоидизъм и хиперкалциемия в приблизително 0.8% от итеративните паратиреоидектомии [53]. Един доклад на 12 минимално-инвазивни паратиреоидектомии диагностицира ПА и паратиреоидна хиперплазия съответно при 42% и 58% [37]. Серологично първичният хиперпаратиреоидизъм показва високи нива на серумен калций и ПТХ и ниски нива на серумен фосфор [102]. Хроничната бъбречна недостатъчност води до: 1) намален синтез на 1,25-дихидрокси витамин D и намаляване на чревната абсорбция на калций; 2) хиперфосфатемия, като повишеният серумен фосфор се свързва с калция като CaHPO_4 , причинявайки хипокалцемиа; 3) хипокалциемията директно стимулира синтеза и секрецията на ПТХ, което предизвиква вторичен хиперпаратиреоидизъм [36]. Най-често съобщаваните симптоми са остеоартикуларни с болка в костите (66.6%), патологични фрактури (28.5%) и остеопороза (23.8%) [53]. Хиперкалциемията може да причини още гадене, повръщане, полидипсия, летаргия, сърдечни аномалии, констипация, полиурия, нефролитиаза [19]. Рефрактерен или рецидивиращ първичен хиперпаратиреоидизъм може да се дължи на непълна резекция, развитие на втори аденом или метастатичен рак [65].

Макроскопски ПА е добре отграничен, овален, капсулиран, кафеникав на цвят, с еластична текстура, тегло до около 1.5 гр., понякога с огнища на кръвоизливи, калцификати и кистозни промени [39, 31]. Кистозните аденоми

могат да бъдат погрешно диагностицирани като кисти на щитовидната жлеза [8].

Хистологично, както ПА, така и паратиреоидната хиперплазия съдържат различните типове клетки, които изграждат нормалната паращитовидна жлеза (главни, оксифилни и преходни клетки) [31].

Преди появата на ефективни образни методи за изображение на паращитовидните жлези се е извършвала експлорация на четирите жлези, парциална тиреоидектомия, тимектомия и евентуално срединна стернотомия [67]. За щастие появата на нови образни техники променят лечебния подход. Ехография с висока разделителна способност с цветен доплер, КТ, ЯМР и SPECT/CT ^{99m}Tc -сестамиби се използват днес успешно [27]. В едно проучване цервикална ехография, ^{99m}Tc -MIBI скintiграфия и цервикоторакална КТ се извършват съответно в 28.5%, 47.6% и 100% от случаите, като диагностицират успешно медиастинален ПА [53]. За разлика от ПАи в областта на шията няма доказателства, че ехографията е полезна при откриване на медиастиналните ПАи [67]. КТ изобразява спонтанно хиперденсни маси в медиастинума [121]. Хиперсекретиращият ПА е предимно хиперваскуларен и показва високо усилване на сигнала при контраст-усилена КТ [36]. Сканирането с ^{99m}Tc -MIBI изиграва ключова роля в локализирането на хиперфункционалната паратиреоидна тъкан [103]. Той е неспецифичен радиофармацевтик, който се използва от митохондриите, така че всички богати на митохондрии клетки показват натрупване [32]. Митохондриалната плътност в аденома е основен фактор, който може да доведе до продължително задържане на ^{99m}Tc [32]. MIBI- скintiграфията се базира на разликата в клирънса на радиоизотопа ^{99m}Tc -MIBI в щитовидната и паращитовидните жлези, като се счита за положителна при наличие на фокус на хиперфиксация

в ранна фаза, чиято интензивност продължава или дори се увеличава с времето [53]. Нормалната тиреоидна тъкан показва бързо намаляване на изотопа [32]. Ектопичният ПА може да бъде открит с МІВІ с чувствителност почти идентична с тази на ортотопичния аденом [32]. Един мета-анализ на паратиреоиден SPECT/CT при 12233 пациенти от 24 проучвания установява обща чувствителност (степен на идентификация) от 86% [165]. Според данни на други автори паратиреоидната сцинтиграфия с ^{99m}Tc -сестамиби има чувствителност от 75% до 100% и специфичност от 75% до 90% [8]. Ехографията и сцинтиграфията с ^{99m}Tc -МІВІ заедно достигат почти 100% чувствителност и положителна предиктивна стойност от 97.4% [8]. В един доклад ^{99m}Tc -МІВІ-сцинтиграфия се извършва при 5 пациенти и показва поглъщане във всички случаи [121].

Първата успешна паратиреоидектомия е описана в *Journal of the American Medical Association* през 1929 г. [19]. Преглед на литературата показва, че лечението на първичния хиперпаратиреоидизъм безспорно е хирургично, като успех се постига в 95% от случаите [39]. Докато повечето медиастинални ПАи могат да бъдат резецирани чрез цервикален разрез, то това не е възможно в 1-2% от случаите [67]. В едно проучване 62 от тези тумори успешно се отстраняват чрез цервикотомия, а 19 изискват медиастинотомия [106]. Други автори използват срединна стернотомия [31]. При локализация на тумора рострално от в. брахиоцефалика се използва цервикотомия, а ако той се намира каудално, се извършва срединна стернотомия или торакотомия [102]. По-малко травматични достъпи са цервикотомия със стернална ретракция, субксийфидна торакоскопия и ангиографска аблация [65]. Ангиографската аблация се състои в инжектиране на допълнителен контрастен материал в хранещия съд, което води до исхемия на паращитовидната жлеза, но има

неуспех в до 40% от случаите [67]. Минимално инвазивната медиастинална паратиреоидектомия се извършва чрез VATS (83.33%) или медиастиноскопия (16.67%) [37]. Тя има предимствата на по-кратко оперативно време, намалена продължителност на болничен престой и по-малък разрез/ белег при сходно високо ниво на излекуване [165]. По данни на Chou и др. при използване на хоризонтални КТ-изображения аортната дъга може да служи за ориентир, като ектопични паращитовидни жлези, разположени над нея и до 4 см. от стерналната изрезка в горен медиастинум, се резецират чрез трансцервикална медиастиноскопия, а при други локализации се използва VATS [37]. В едно проучване използваните хирургични достъпи са следните: цервикотомия (19%), цервико-манубриотомия (47.6%), субтотална цервико-стернотомия (9.5%), манубриотомия (9.5%), стернотомия (9.5%), торакотомия (4.7%) [53]. Прилагането на унипортална субксифоидна резекция при медиастинален ектопичен ПА има предимствата на намален болков синдром и подобрени естетични резултати в сравнение с торакотомията и срединната стернотомия [104]. Russell и др. съобщават, че 97% от пациентите биват излекувани след отстраняване на медиастиналния паратиреоиден тумор, като следоперативни усложнения се установят при 21%, а 8 пациенти имат постоянен хипопаратиреоидизъм [128]. За да се сведе до минимум рискът от оставяне на хиперфункционална тъкан и повторна операция се извършва интраоперативен анализ на ПТХ. Съгласно критериите на Маями понижаване на серумния интактен ПТХ най-малко с 50% (в сравнение с предоперативното ниво) 10 мин. след отстраняване на ектопичната паратиреоидна тъкан потвърждава успешната резекция [37]. За избягване постоянен хипопаратиреоидизъм може да се извърши незабавна автотрансплантация на част от отстранената паращитовидна жлеза в мускулатурата на предмишницата [128]. Представен е случай на 65-годишна жена с хиперфункционален потенциално злокачествен

ПА с диаметър 7 см. в горно-заден медиастинум, инфилтриращ хранопровода, оперирана чрез дясна постеролатерална торакотомия [39]. Описан е и пациент с гигантски кистичен медиастинален аденом, диагностициран погрешно като колоидна киста на щитовидната жлеза чрез ехография, успешно резециран чрез цервикален достъп [8]. Докладван е и рядък случай на ектопичен медиастинален ПА, локализиран ретроезофагеално, резециран чрез торакотомия [110]. Ектопичен тимусен ПА, опериран чрез торакоскопски достъп, е представен [19]. Описан е ектопичен медиастинален ПА, лекуван чрез трипортова VATS [65].

Медикаментозна терапия трябва да се прилага само при пациенти, които са изключително инвалидизирани, както и предоперативно при много високи нива на калций [39]. Прилагат се рехидратация, тиазидни диуретици, дифосфонат, калцитонин [39], синакалцет и др. [67].

Постоперативната хипокалциемия е често срещано усложнение. Тя може да се дължи на компрометиране кръвоснабдяването на нормалните паращитовидни жлези при експлорацията на шията, потискане на нормалните паращитовидни жлези или “синдром на гладната кост“ [31]. Серумният калций спада и достига най-ниското си ниво в рамките на 24-36 ч. след извършването на паратиреоидектомия [31]. Рискови фактори за “синдром на гладната кост“ са напреднала възраст, голям ПА, някои костни заболявания и дефицит на витамин D [32]. При наличие на следоперативна хипокалциемия се прилага интравенозен калциев глюконат, а след това перорални добавки с калций и витамин D.

Едновременното съществуване на медиастинална ектопична тиреоидна тъкан, еутопична нодозна струма и първичен хиперпаратиреоидизъм, дъжащ се на два ПА (цервикален еутопичен и предномедиастинален ектопичен), е

рядко срещано и описано за първи път от Muzurović и др. [103]. Докладван е уникален случай на 70-годишен пациент с water-clear клетъчен аденом в медиастинална паращитовидна жлеза с диаметър 60 мм. [11].

2.1.2. Ектопична медиастинална паращитовидна жлеза.

Нормално има четири паращитовидни жлези, разположени зад щитовидната жлеза, включващи леви и десни горни и долни паращитовидни жлези [36]. Всяка друга анатомична локализация води до наличието на ектопия.

Докладвано е, че 15.9% от паращитовидните жлези са с ектопична локализация, като 11.6% се откриват в шията, а 4.3% в медиастинума [149]. Най-честата локализация на медиастиналната паращитовидна жлеза е тимуса (55%), следвана от аорто-пулмоналния прозорец (13 %) [91].

Наличието на ектопична паращитовидна жлеза е една от причините за неуспех на операциите за хиперпаратиреоидизъм в 2–4% от случаите, като в едно проучване 78% от пациентите имат предшестваща цервикална експлорация (някои многократна), а при 5% е извършена предходна гръдна операция [91].

Успешното оперативно лечение зависи от точната предоперативна локализация. Медиастиналната паратиреоидектомия се извършва в повечето случаи чрез цервикален достъп. Алтернативни достъпи са медиастиноскопия, торакотомия, стернотомия, VATS и RATS. Един доклад потвърждава ефективността на торакоскопската резекция на медиастиналната паращитовидна жлеза в 78% от случаите, като средното оперативно време е 92

мин., средният болничен престой е 4.7 дни, а усложнения са установени в 15% (пневмоторакс/ пневмония, преходна парализа на РЛН) [122].

2.1.3. Киста на паращитовидна жлеза (КПЩЖ).

КПЩЖ е описана за първи път през 1880 г. от Sandström [135], докато Goris публикува доклад за първия случай на успешно оперативно лечение през 1905 г. [59].

Медиастиналната локализация на КПЩЖи може да бъде обяснена с развитието им от ектопични паратиреоидни жлези в медиастинума [48]. Каудалното изместване на паращитовидните жлези вероятно се дължи на гравитацията, консистенцията на околните тъкани (наличие на по-малко колаген при по-възрастните хора) [116], гълтателния акт и негативното интраторакално налягане. Теорията за сливането на микрокистите предполага, че те хиперсекретират и образуват единична киста [48]. Кистозно дегенериралият аденом или аденокарцином имат различно биологично поведение от това на КПЩЖ [99]. Съдържимото на аденома или аденокарцинома се характеризира предимно с хеморагична или подобна на шоколад течност, а капсулата не е заобиколена от епителен слой [99].

Честотата на КПЩЖ варира между 0.08% и 3.4% от случаите на тиреоидна или паратиреоидна резекция [144]. Повечето КПЩЖи се срещат при жени от четвъртото до петото десетилетие [48]. В друго проучване средната възраст на пациентите е 49.24 г., съотношението жени:мъже е 1.85:1, а рецидив се открива при 27.83% от случаите [116].

Около 10% от КПЩЖи се визуализират в медиастинума, най-често в преден медиастинум [69]. Според друго проучване най-честите локализации са

ляв лоб на щитовидната жлеза (31.6%) и горен медиастинум (19.3%), докато най-честите симптоми са наличието на шийна формация (41.7%), компресивна симптоматика (20.6%) и хиперпаратиреоидизъм (17.5%) [116]. Описани са симптоми като хиперкалциемия, диспнея или дисфагия при компресия на трахеята или хранопровода, парализа на РЛН, но повечето случаи са асимптоматични и се откриват случайно [48]. Медиастинална КПЩЖ, причиняваща тежка диспнея и дисфония е докладвана [99]. КПЩЖи могат да бъдат категоризирани като функционални или нефункционални, като последните са по-чести (61.6%) [116]. По данни на друг доклад около 90% от кистите са нефункционални [144]. Докато нефункционалните и асимптоматични КПЩЖи не налагат задължителна резекция, повечето функционални КПЩЖи налагат оперативно лечение [45]. Описан е пациент с интратимична горно-медиастинална КПЩЖ, секретираща ПТХ [147]. Представен е също така рядък случай на голяма (60 мм.) субстернална КПЩЖ, достигаща до дъгата на аортата [48].

Хистопатологично по-голямата част от КПЩЖи се състоят от паратиреоидна тъкан (98.9%), докато някои могат да съдържат тиреоидна, тимусна [116], мускулна или лимфоидна тъкан [48]. Аспирацията с тънка игла може да се използва за лечение и диагностика [69]. Установено е, че вътрекистозната течност има повишено ниво на ПТХ (97%), като макроскопски тя бива: водниста/ бистра (77.3%), шоколадово-кафява (6.8%), хеморагична (10%) или мътна (5.9%) [116]. Както при функционалните, така и при нефункционалните КПЩЖи, вътрекистичното ниво на ПТХ е по-високо от серумното [144].

На КТ функционалните кисти се представят като хомогенни области с ниска плътност, докато на ЯМР те са изоинтензни поради серозното течностно

съдържимо [99]. Сцинтиграфията с ^{99m}Tc също е полезна за поставяне на предоперативна диагноза.

Подобно на цервикалните КПЩЖи, медиастиналните могат да бъдат резецирани най-често чрез цервикален разрез, но понякога се налага извършването на медиастиноскопия, стернотомия, торакотомия, VATS [47], RATS. В един анализ избраните лечебни подходи са следните: ексцизия (80.8%), аспирация с тънка игла (15%), склеротерапия (4.2%) [116]. При използването на аспирация и склеротерапия има риск от рецидив. Описан е случай на нефункционална медиастинална КПЩЖ, успешно резецирана чрез цервикален разрез с помощта на видеомедиастиноскопия [96]. Davis и др. представят първия доклад за роботизирана резекция на интратимусна функционална КПЩЖ [45]. Предимствата на роботизираната резекция включват по-добра визуализация на оперативното поле, по-фина и прецизна дисекция, което е особено важно поради близостта на жизненоважни структури и малкия, но реален риск от паратиреоматоза при интраоперативна руптура на кистата [45].

2.2. Злокачествени тумори

2.2.1 Паратиреоиден карцином (ПК).

Първият случай на медиастинален ПК е докладван от Weissman през 1957 г. [162].

Медиастиналният ПК се среща по-често при мъже (60%) и има високи серумни нива на калций и ПТХ спрямо медиастиналния ПА [137]. При сравняване между медиастиналния и ортотопичния ПК се установява, че те

имат подобни серумни нива на калций и ПТХ и висок риск от хиперкалциемична криза [71].

Установено е в един анализ, че 89.5% от ПКи се намират в предно-горен медиастинум, 10.5% - в среден медиастинум, като в заден медиастинум не се откриват такива [71]. Размерът на медиастиналния ПК е значително по-голям от този на шийния ПК (54 ± 36 мм. спрямо 35 ± 18 мм.), а също и от този на медиастиналния ПА (22 ± 15 мм.) [137]. Медиастинални лезии >3 см. и стойност на коригиран калций ≥ 3.0 mM се асоциират с >100 пъти по-високо съотношение на шансовете (odds ratio) да бъдат злокачествени [137].

Най-често използваните образни методи са ^{99m}Tc -MIBI и КТ, съответно с чувствителност от 69.2 и 100% [71].

ПК е индолентен тумор с нисък потенциал за далечни метастази, като най-честите метастатични региони са цервикалните л.в., бял дроб, черен дроб, кости, като медиастиналните л.в. са рядко засегнати [71].

Освен това ектопичният медиастинален ПК се свързва с висок процент на повторни операции (38.9%) [15]. Паратиреоидектомията е единственото радикално лечение на медиастиналния ПК, като успехът ѝ зависи от точната предоперативна локализация. Ефективността на класическите адювантни терапии като лъче- и химиотерапия при лечение на персистиращо, рецидивиращо или метастатично заболяване е ниска [20]. При напреднал стадий целта е да се контролира хиперкалциемията, която е основна причина за смъртността, като анти-ПТХ имунотерапията дава обещаващи резултати [20].

Описан е пациент с хипертрофия в една от трите парацистовидни жлези и карцином в друга, разположена ектопично в медиастинума, подложен на

хирургично лечение [56]. Докладван е и изключително рядък случай с резекция на 5 паратиреоидни тумора - 1 ортотопичен аденом, 2 ортотопични карцинома в лява долна паращитовидна жлеза и 2 ектопични карцинома в супрастерналната ямка и предно-горен медиастинум [71]. Ектопичен медиастинален ПК, проявяващ се като остър панкреатит, е представен [152].

3. Инфилтрация на медиастинална щитовидна или паращитовидна жлеза от съседни тумори.

Необходимо е разграничаване на първичните тумори на щитовидната и паращитовидните жлези от инвазиращите карциноми на съседни органи, тъй като тяхната прогноза и лечебна стратегия са различни. Ефектът от извършването на тиреоидектомия в тези случаи е неясен [166]. Yamazaki и др. докладват 2 случая на инвазия на щитовидната жлеза от горно-медиастинален карцином [166].

III. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

Въз основа на направения литературен обзор се постави следната цел: Съвременен проучване на клинично-диагностичните методи и хирургичните техники за лечение на МТТиПП.

За постигане на така формулираната цел си поставихме следните задачи:

1. Да се създаде единна хистологична класификация на МТТиПП.
2. Да се предложи единна дефиниция на РСС.
3. Да се направи комбинирано ретро- и проспективно проучване по отношение на честотата, половото и възрастовото разпределение на МТТиПП.
4. Да се извърши клиничен и образно-диагностичен анализ на МТТиПП.
5. Да се оцени инвазивната диагностика на МТТиПП.
6. Да се анализират хирургичните достъпи, обема на резекция и наличието на цервикална и медиастинална лимфаденомегалия при МТТиПП.
7. Да се направи анализ на хистологичните резултати.
8. Да се извърши анализ на интра- и постоперативните усложнения при МТТиПП.
9. Да се създаде алгоритъм за диагностика и хирургично лечение при МТТиПП.

IV. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

1. Материал

Проведено е комбинирано ретро- и проспективно моноцентрично проучване за период от 15г. (м. януари 2009г. – м. декември 2023г.) в Клиника по гръдна хурургия към УМБАЛ Св. София, впоследствие присъединена към УМБАЛ Св. Иван Рилски (2022г.). Разгледани са всички пациенти, оперирани заради медиастинален тумор с произход от щитовидната или паращитовидните жлези. Включени са също и вторични тумори, произлизащи от шийната щитовидна или паращитовидни жлези, но с образни данни за медиастинален десцензус. Всички пациенти са оперирани само с класически оперативни достъпи, като случаи с минимално-инвазивен или роботизиран подход са изключени от проучването. Така в настоящия дисертационен труд са разгледани 48 случаи, отговарящи на посочените условия.

2. Методи

Проведено е проучване на историята на заболяването, оперативния протокол, постоперативния препарат, трайния хистологичен резултат, епикризата и образните изследвания. Използвани са следните методи:

2.1. Диагностични методи:

1. Анамнеза.
2. Клиничен статус - общ и локален.
3. Лабораторни изследвания – пълна кръвна картина, биохимия, електролити.

4.Образни изследвания: цервикална и торакална ехография, рентгенография на гръден кош, КТ, ЯМР, СПЕСТ/СТ, ПЕТ/КТ, сцинтиграфия.

5.Инвазивни методи: ФБС, ТАБ, true-cut биопсия.

6.Патоморфологични методи.

2.2. Оперативни методи:

1. Оперативни достъпи:

А. Самостоятелна цервикотомия по Kocher.

Б. Екстрацервикален достъп:

а. Цервикотомия по Kocher + срединна стернотомия (парциална/ тотална).

б. Цервикотомия по Kocher + торакотомия (задностранична/ странична/ предностранична).

в. Срединна стернотомия.

2. Обем на резекция:

А. Тотална тиреоидектомия.

Б. Субтотална тиреоидектомия.

В. Лобектомия.

Г. Парциална резекция на щитовидна жлеза.

Е. Паратиреоидектомия.

Д. Екстирпация на МТТиПП.

2.3. Статистически методи:

Категорийните променливи се представят като абсолютни честоти (n) и относителни честоти (%). Количествените променливи, поради негаусовото си разпределение, се представят като медиана и интерквартилен размах (25-ти и 75-ти персентиля), а за пълнота се добавят средна аритметична и стандартно отклонение. Формата на разпределението се оценява с тестовете на Колмогоров-Смирнов и Шапиро-Уилк.

Връзките между категорични променливи се оценяват с хи квадрат анализ, а при таблици 2×2 и очаквани честоти под 5 в някоя от клетките - с екзактен тест на Фишер. Стойности на $p < 0.05$ са приети за значими, а между 0.05 и 0.10 - за гранични. Недостатък на хи квадрат анализа е подценяването на наличието на връзка при малък обем на извадката, какъвто е в настоящото проучване. Именно поради тази причина се разглеждат и резултатите при гранична значимост. За статистическа обработка и анализ на данните се използва програмата IBM SPSS v.26.

V. РЕЗУЛТАТИ

За период от 15г. в Клиника по гръдна хирургия се извършват 402 резекции на медиастинални тумори, като от тях 48 (11.9%) са с произход от щитовидна или паращитовидни жлези. От тези 48 пациенти с МТТиПП 36 (75%) са жени и 12 (25%) са мъже, при съотношение жени:мъже 3:1. Възрастовият диапазон на пациентите е от 23г. до 84г., като медианата е 68 г., а интерквартилният размах е 53.3-73 г..

Всички пациенти постъпват с оплаквания (48/48, 100%). Оплакванията по симптоми са разделени в следните групи: Подуване на шията (тиреомегалия) при 42/48 (87.5%); Задух/ лесна уморяемост - 25/48 (52.08%); Тежест/ болка в гърдите - 14/48 (29.17%); Кашлица - 10/48 (20.83%); Дисфагия/ одинофагия - 7/48 (14.58%); Синдром на горна празна вена - 7/48 (14.58%); Дрезгав глас - 5/48 (10.42%); Други - 13/48 (27.08%). В групата Други оплаквания са включени следните подгрупи: Съцебиене - 3/48 (6.25%); Редукция на тегло - 2/48 (4.17%); Плеврален излив - 2/48 (4.17%); Оток на горен крайник - 2/48 (4.17%); Калциеви депозити в областта на ръцете - 1/48 (2.08%); Болки в крайниците при физически усилия, патологични фрактури - 1/48 (2.08%); Болка в раменна става - 1/48 (2.08%); Световъртеж - 1/48 (2.08%); Инспираторен стридор - 1/48 (2.08%).

От извършените предоперативни параклинични изследвания за функционален статус на щитовидна и паращитовидни жлези се установява следното: Еутиреоидизъм при 36/48 (75%); Хипертиреоидизъм - 10/48 (20.83%); Хипотиреоидизъм - 2/48 (4.17%); Хиперпаратиреоидизъм - 2/48 (4.17%). По отношение на резултатите от пълна кръвна картина се открива левкоцитоза при 11/48 (22.92%) и анемия при 7/48 (14.58%).

Рецидив на заболяването или реоперация е наличен при 10/48 (20.83%). При пациентите са извършени следните предходни резекции: Субтотална тиреоидектомия - 5/48 (10.42%); Лобектомия - 2/48 (4.17%), Тиреоидектомия само на цервикаланата струма - 1/48 (2.08%); Тотална тиреоидектомия и левостранна шийна лимфодисекция заради малигнен медиастинален параганглиом на ляв лоб на щитовидната жлеза - 1/48 (2.08%); Паротидектомия заради аденом на дясна долна паращитовидна жлеза - 1/48 (2.08%). При 2/48 пациенти (4.17%) са извършени 2 предходни операции на щитовидната жлеза.

Потърси се статистическа връзка между пола, функционалния статус на жлезата, наличието на анемия, рецидив и симптоми. Не се доказва връзка между пола и наличието на симптоми ($p>0.05$), следователно няма разлика в оплакванията при жените и мъжете. Полът и функционалният статус на щитовидната жлеза не се доказват като фактори за тиреомегалия ($p>0.05$). Наличието на хиперпаратиреоидизъм обаче значимо по-рядко води до тиреомегалия ($p=0.013$): нито един пациент (0%) с хиперпаратиреоидизъм няма тиреомегалия, докато сред пациентите без хиперпаратиреоидизъм тиреомегалията е с честота 91.3% (таблица (табл.) 1). Наличието на рецидив значимо по-рядко се свързва с установена тиреомегалия ($p=0.013$). С гранична значимост е връзката между наличието на анемия и задух/ лесна умояемост ($p=0.099$) (табл. 2). От пациентите с анемия за такъв симптом съобщават 85.7%, на фона на 46.3% от тези без анемия. Не се доказва връзка между останалите показатели ($p>0.05$).

		Тиреомегалия				p
		не		да		
		n	%	n	%	
Хиперпаратиреоидизъм	не	4	8.70%	42	91.30%	0.013
	да	2	100.00%	0	0.00%	
Рецидив	не	2	5.30%	36	94.70%	0.013
	да	4	40.00%	6	60.00%	

Табл. 1. Анализ на връзката между наличието на тиреомегалия, хиперпаратиреоидизъм и рецидив.

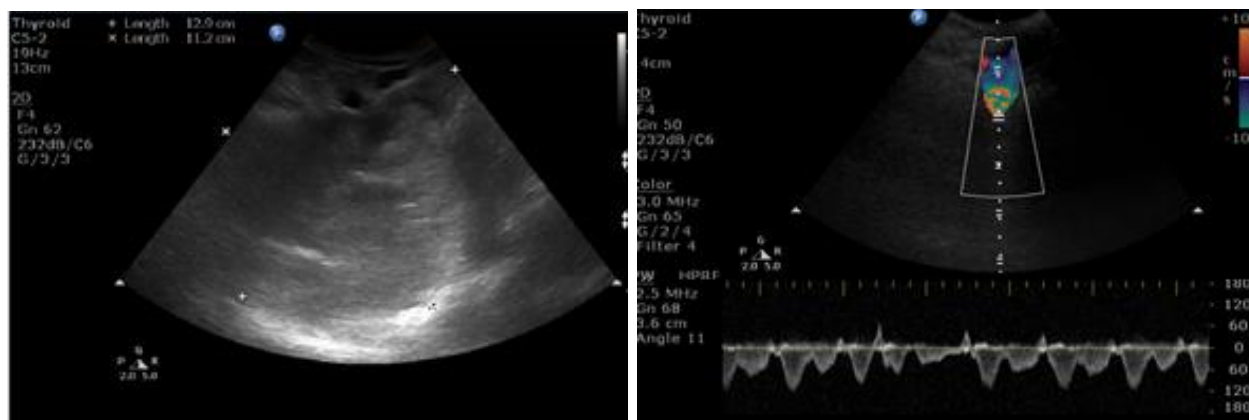
Симптоми		Анемия				p
		не		да		
		n	%	n	%	
Задух/ лесна уморяемост	не	22	53.70%	1	14.30%	0.099
	да	19	46.30%	6	85.70%	

Табл. 2. Анализ на връзката между наличието на анемия и задух/ лесна уморяемост.

Най-често срещаното придружаващо заболяване е артериална хипертония при 28/48 случаи (58.33%). Пациентите с данни за друго злокачествено заболяване са 8/48 (16.67%). Със синхронен карцином са 5/48 (10.42%) (аденокарцином на бял дроб, базоцелуларен карцином в пекторалната област, карцином на млечна жлеза, тумор на ушна мида, неходжкинов малигнен лимфом), а с метакронен карцином са 3/48 (6.25%) (карцином на шийката на матката, карцином на бъбрек, плоскоклетъчен карцином на гласна връзка).

Използваните методи за образна диагностика са: КТ - 41/48 (85.42%); Рентгенография на гръден кош - 36/48 (75%); Цервикална ехография - 23/48 (47.92%); Торакална ехография - 7/48 (14.58%); СПЕСТ/СТ - 2/48 (4.17%); ЯМР - 1/48 (2.08%); ПЕТ/КТ - 1/48 (2.08%); Сцинтиграфия - 1/48 (2.08%); Сцинтиграфия+СПЕСТ - 1/48 (2.08%) (фигура (фиг.) 1-9). Всички те

обективизират наличието на медиастинален тумор. Девияция на трахеята по КТ-данни се установява при 27/48 (56.25%).

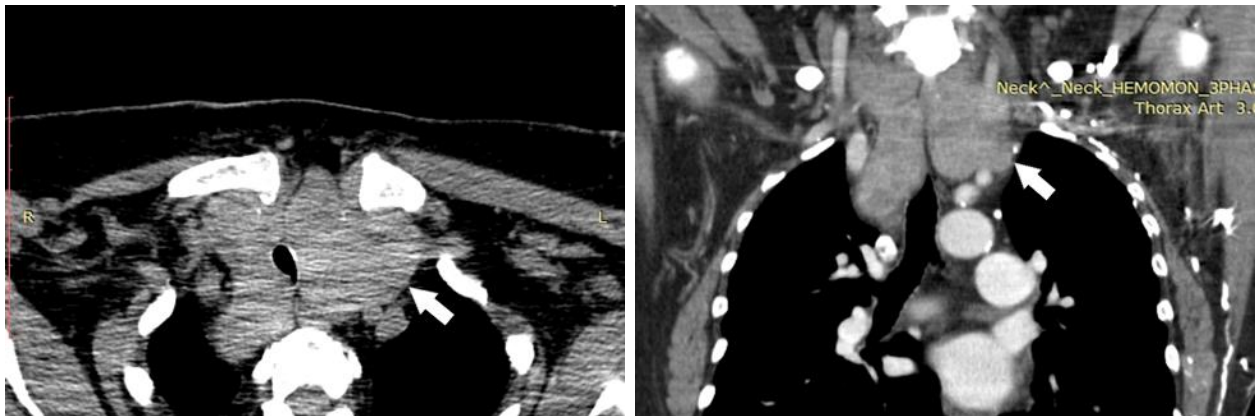


Фиг. 1 (А, Б). Изображения от ехография на цервико-медиастинална струма.

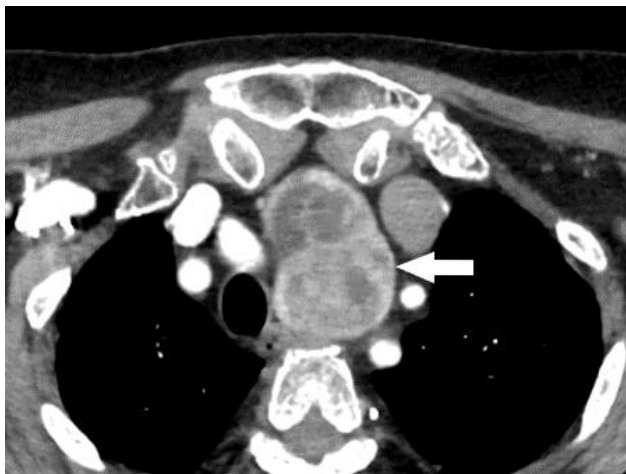


Фиг. 2 (А, Б). Изображения на предоперативна рентгенография. А. Овална горно-медиастинална сянка и десностранна девиация на трахеята, причинена от мултинодуларна колоидна гуша. Б. Десностранен горно-медиастинален тумор и левостранна трахеална девиация, доказан като

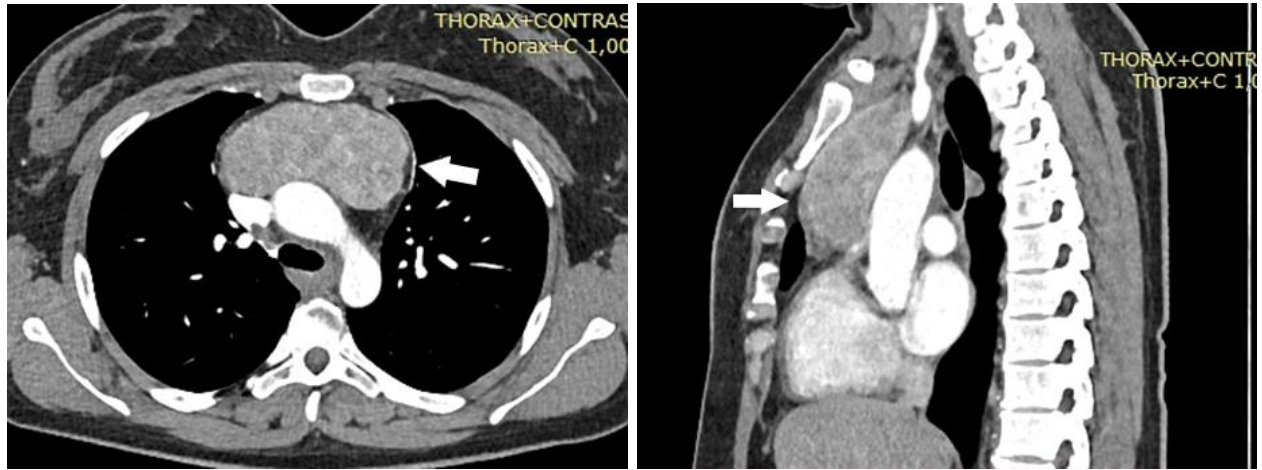
анапластичен карцином на десен лоб на щитовидната жлеза. С бяла стрелка са маркирани медиастиналните формации.



Фиг. 3 (А, Б). КТ-образи, визуализиращи ретростернална мултинодуларна струма с десностранна девиация и компресия на трахеята. А. Аксиален срез. Б. Коронарен срез. С бяла стрелка е посочена струмата.



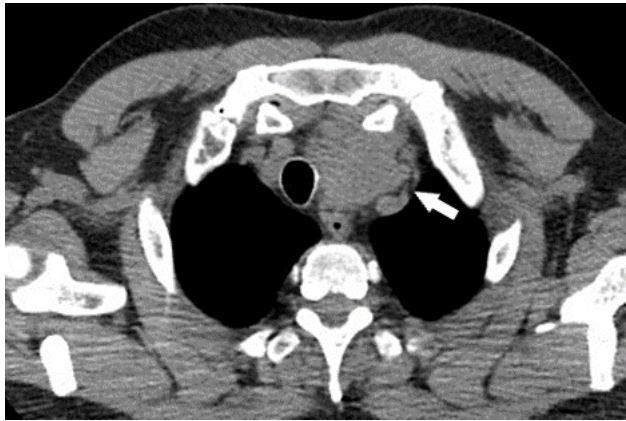
Фиг. 4. КТ-изображение, визуализиращо хетероденсна ретростернална струма с калцификати. С бяла стрелка е посочена струмата.



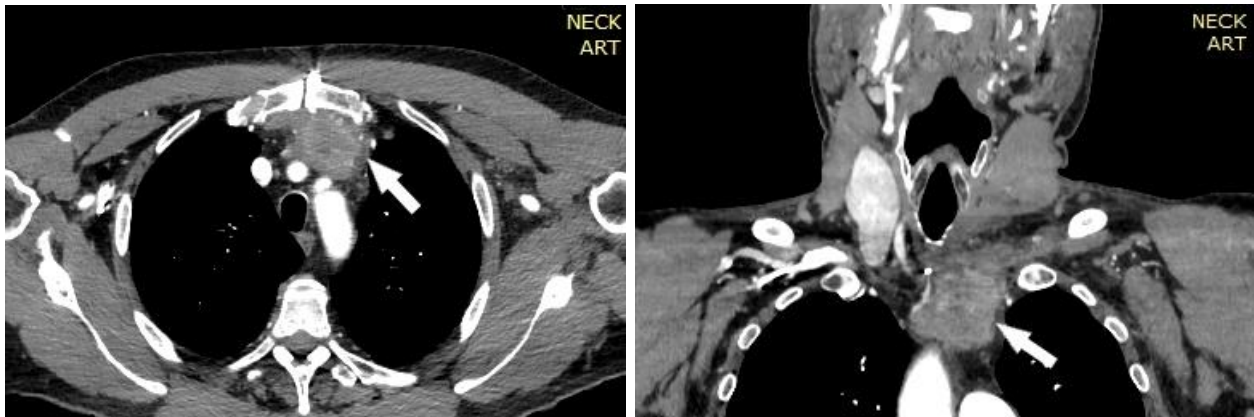
Фиг. 5 (А, Б). КТ-образи на изцяло предно-медиастинална остатъчна струма. С бяла стрелка е посочена струмата.



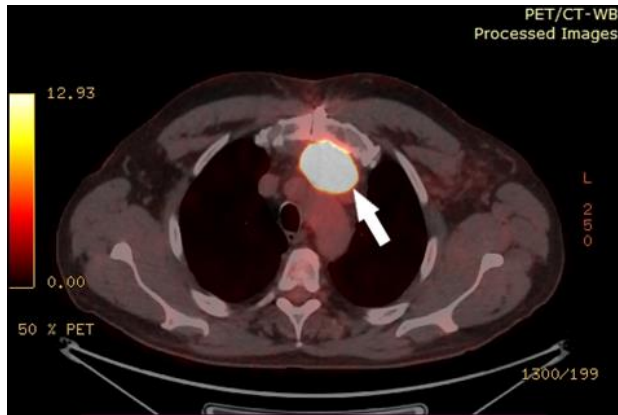
Фиг. 6 (А, Б). КТ-изображения на анапластичен карцином на десен лоб на щитовидната жлеза, инфилтриращ десните мускулис стерноклейдомастоидеус, претиреоидни мускули, стерно-клавикларна става, в. югуларис интерна и субклавия, н. вагус и френикус. А. Аксиален образ. Б. Коронарен образ. С бяла стрелка е маркиран тумора.



Фиг. 7. КТ-образ на малигнен параганглиом на щитовидната жлеза. С бяла стрелка е маркиран тумора.



Фиг. 8 (А, Б). КТ-изображения, визуализиращи овална хетероденсна маса, доказана като рецидивен медиастинален параганглиом с произход от щитовидната жлеза. С бяла стрелка е маркиран тумора.



Фиг. 9. ПЕТ/КТ-образ, показващ силно метаболитно активна маса в горно-преден медиастинум, доказана като рецидивен медиастинален параганглиом с произход от щитовидната жлеза. С бяла стрелка е маркиран тумора.

Потърси се статистически значима връзка между пола, наличието на симптоми, рецидив и девиация на трахеята по КТ-данни. Резултатите показват значима връзка между наличието на тиреомегалия и трахеална девиация ($p=0.004$): пациентите с тиреомегалия много по-често имат девиация на трахеята (64.3%) в сравнение с тези без тиреомегалия (нико един случай не е установен с девиация на трахеята) (табл. 3). Не се доказва връзка между останалите показатели ($p>0.05$).

		Девиация на трахеята по КТ-данни				p
		не		да		
		n	%	n	%	
Тиреомегалия	не	6	100.00%	0	0.00%	0.004
	да	15	35.70%	27	64.30%	

Табл. 3. Анализ на връзката между наличието на тиреомегалия и девиация на трахеята по КТ-данни.

Спрямо медиастинална локализация МТтиПІ се разделят на следните групи: разположени изцяло в Горен медиастинум - 31/48 (64.58%); както в

Горен медиастиnum, така и в Преден - 11/48 (22.92%); Заден - 7/48 (14.58%) и Среден медиастиnum - 1/48 (2.08%). Спрямо анатомично ниво на каудален десцензус те се разделят на десцендиращи до нивото на: Аортната дъга - 16/48 (33.33%); До 3 см. под югулума - 12/48 (25%); Бифуркацията на трахеята - 7/48 (14.58%); Брахиоцефалните вени - 6/48 (12.5%); Горна пулмонална вена - 3/48 (6.25%); В. азигос - 3/48 (6.25%); Пулмоналната артерия - 1/48 (2.08%).

Потърси се статистически значима връзка между пола, наличието на симптоми, рецидив, девиация на трахеята (спрямо КТ-данни) и локализацията в медиастиnum. Връзката с локализация в горен+среден медиастиnum не е анализирана, тъй като има само 1 пациент и това не подлежи на статистическа обработка. Установява се значима връзка между локализацията изцяло в горен медиастиnum и наличието на рецидив: пациентите с рецидив на заболяването значимо по-рядко имат локализация изцяло в горен медиастиnum ($p=0.022$) (табл. 4). Установява се с гранична значимост, че пациентите с туморна локализация в горен+заден медиастиnum по-често съобщават за дисфагия/одиофагия ($p=0.053$) (табл. 5). При анализиране на останалите показатели не се установява статистически значима връзка ($p>0.05$).

		Изцяло в горен медиастиnum				p
		не		да		
		n	%	n	%	
Рецидив	не	10	26.3%	28	73.7%	0.022
	да	7	70.0%	3	30.0%	

Табл. 4. Анализ на връзката между наличието на рецидив и туморна локализация в горен медиастиnum.

		Локализация в горен+заден медиастинум				р
		не		да		
		п	%	п	%	
Дисфагия/ одинофагия	не	37	90.20%	4	57.10%	0.053
	да	4	9.80%	3	42.90%	

Табл. 5. Анализ на връзката между туморно разположение в горен+заден медиастинум и наличието на дисфагия/ одинофагия.

Потърси се статистически значима връзка между пола, наличието симптоми, рецидив, девиация на трахеята (по КТ-данни) и ниво на туморен десцензус. Десцензусът до нивото на аортна дъга е свързан с девиация на трахеята с гранична по значимост връзка ($p=0.064$), като пациентите с десцензус до аортна дъга по-често имат КТ-данни за девиация на трахеята (табл. 6). Десцензусът до бифуркацията на трахеята е свързан с наличието на синдром на горна празна вена с гранична значимост ($p=0.053$), като туморите с десцензус до бифуркацията по-често имат синдром на горна празна вена (табл. 7). Десцензусът до горна пулмонална вена се доказва, че се свързва с проявата на дрезгав глас ($p=0.025$), като пациентите с десцензус до горна пулмонална вена много по-често съобщават за този симптом (табл. 8). Туморен десцензус до 3 см. под югулума се асоциира с наличието на задух/ лесна умояемост ($p=0.030$), като пациентите с десцензус до 3 см. под югулума по-рядко се оплакват от задух/ лесна умояемост (табл. 9). Пациентите с десцензус до 3 см. под югулума по-рядко се оплакват от тежест/ болка в гърдите при гранична значимост на връзката ($p=0.081$), по-рядко имат КТ-данни за девиация на трахеята ($p=0.001$). Не се доказва връзка между останалите показатели ($p>0.05$).

		Десцензус до аортна дъга				p
		не		да		
		n	%	n	%	
Девиация на трахеята по КТ-данни	не	17	53.10%	4	25.00%	0.064
	да	15	46.90%	12	75.00%	

Табл. 6. Анализ на връзката между десцензус на тумора до нивото на аортната дъга и наличието на девиация на трахеята.

		Бифуркация на трахея				p
		не		да		
		n	%	n	%	
Синдром на горна празна вена	не	37	90.20%	4	57.10%	0.053
	да	4	9.80%	3	42.90%	

Табл. 7. Анализ на връзката между десцензус на тумора до бифуркацията на трахеята и наличието на синдром на горна празна вена.

		Горна пулмонална вена				p
		не		да		
		n	%	n	%	
Дрезгав глас	не	42	93.30%	1	33.30%	0.025
	да	3	6.70%	2	66.70%	

Табл. 8. Анализ на връзката между десцензус на тумора до горната белодробна вена и наличието на дрезгав глас.

		До 3 см. под югулума				p
		не		да		
		n	%	n	%	
Задух/ лесна уморяемост	не	14	38.90%	9	75.00%	0.030
	да	22	61.10%	3	25.00%	
Тежест/ болка в гърдите	не	23	63.90%	11	91.70%	0.081
	да	13	36.10%	1	8.30%	
Девиация на трахеята по КТ-данни	не	11	30.60%	10	83.30%	0.001
	да	25	69.40%	2	16.70%	

Табл. 9. Анализ на връзката между десцензус на тумора до 3 см. под югулума и наличието на задух/ лесна уморяемост, тежест/ болка в гърдите или девиация на трахеята.

Спрямо лобарната предилекция на туморите са обособени следните групи: ангажиране на двата лоба, но основно на десен лоб - 20/48 (41.67%); ангажиране на двата лоба, но основно ляв лоб - 9/48 (18.75%); еднакво засягане на двата лоба - 7/48 (14.58%); само ляв лоб - 7/48 (14.58%); само десен лоб - 4/48 (8.33%). МТТиПП могат да се разделят и на 3 групи, а именно: засягане на двата лоба (36/48, 75%), само на ляв (7/48, 14.58%) и само на десен лоб (4/48, 8.33%). Потърси се статистически значима връзка между пола, наличието на симптоми, рецидив, функционалния статус на жлезата, девиация на трахеята, локализация в медиастиnum, ниво на каудален десцензус и лобарната предилекция. Доказва се, че локализацията в десен лоб по-често се свързва с разположение в заден медиастиnum, макар значимостта да е гранична ($p=0.096$). Още една връзка с гранична значимост е по-честото ниво на десцензус до бифуркацията на трахеята при ангажиране на десния лоб ($p=0.096$) (табл. 10). При ангажиране на двата лоба (независимо от това дали някой от двата лоба е по-засегнат от другия) се установява, че няма нито един пациент с девиация на трахеята по КТ-данни ($p=0.002$) (табл. 11). При ангажиране на двата, но основно на десен лоб значимо по-често се установява задух/ лесна уморяемост ($p=0.045$), по-честа е туморната локализация до нивото на в. азигос при гранична значимост на връзката ($p=0.066$) (табл. 12). Не се доказват връзки между останалите показатели ($p>0.05$).

		Локализация в десен лоб				р
		не		да		
		п	%	п	%	
Заден медиастинум	не	39	88.60%	2	50.00%	0.096
	да	5	11.40%	2	50.00%	
Бифуркация на трахея	не	39	88.60%	2	50.00%	0.096
	да	5	11.40%	2	50.00%	

Табл. 10. Анализ на връзката между туморна локализация в десен лоб и заден медиастинум и ниво на десцензус до бифуркацията на трахеята.

		Двата лоба				р
		не		да		
		п	%	п	%	
Девиация на трахеята	не	14	34.10%	7	100.00%	0.002
	да	27	65.90%	0	0.00%	

Табл. 11. Анализ на връзката между туморно ангажиране на двата лоба и наличието на девиация на трахеята по КТ-данни.

		Двата дяла, но основно десния				р
		не		да		
		п	%	п	%	
Задух/ лесна уморяемост	не	17	60.70%	6	30.00%	0.045
	да	11	39.30%	14	70.00%	
До вена азигос	не	28	100.00%	17	85.00%	0.066
	да	0	0.00%	3	15.00%	

Табл. 12. Анализ на връзката между туморно ангажиране на двата лоба, но основно на десния и наличието на задух/ лесна уморяемост и десцензус до нивото на вена азигос.

Предоперативно се извършва ФБС при всички болни (48/48 случаи, 100%). Установява се: Стеноза/ компресия на трахеята - 25/48 (52.08%), като при 1 случай има и респираторен колапс; Оток на гласни връзки, трахея и/или

бронхи - 11/48 (22.92%); Предоперативна парализа/ пареза на 1 гласна връзка при 5/48 (10.42%), на 2 гласни връзки при 1/48 (2.08%). От извършените лаваж, трансбронхиална/ транстрахеална ТАБ и фиброщипкова биопсия при нито 1 случай не се поставя точна предоперативна диагноза. Потърси се статистически значима връзка между пола, наличието на симптоми, локализацията в медиастинума, ниво на десцензус, лобарна предилекция, рецидив и съответните ФБС-находки. Локализацията в заден медиастинум се свързва по-рядко с парализа/ пареза на 1/2 гласни връзки ($p=0.033$) (табл. 13). Парализата/ парезата на 1/2 гласни връзки се доказва, че се свързва с наличието на дрезгав глас, като пациентите с парализа/ пареза по-често съобщават за този симптом ($p=0.010$). Пациентите с тиреомегалия по-често имат стеноза/ компресия на трахеята ($p=0.008$) (табл. 14). Стеноза/ компресия на трахеята има по-често при десцензус до бифуркацията ($p=0.099$), но по-рядко при десцензус до 3 см. под югулума ($p=0.007$). При наличие на стеноза/ компресия на трахеята значимо по-често има синдром на горна празна вена ($p=0.010$), но значимо по-рядко дрезгав глас ($p=0.020$). Пациентите с десцензус до 3 см. под югулума по-рядко имат оток на гласни връзки, трахея или бронхи ($p=0.044$) (табл. 15). Пациентите с оток на гласни връзки, трахея или бронхи много по-често съобщават за задух/ лесна уморяемост ($p=0.039$), както и по-често имат синдром на горна празна вена ($p=0.004$). Не се доказва връзка с останалите показатели.

		Предоперативна ФБС – парализа/ пареза на 1/2 гласни връзки				р
		няма		има		
		п	%	п	%	
Заден медиастинум	не	38	92.70%	3	7.30%	0.033
	да	4	57.10%	3	42.90%	
Дрезгав глас	не	40	95.20%	3	50.00%	0.010
	да	2	4.80%	3	50.00%	

Табл. 13. Анализ на връзката между локализация в заден медиастинум, наличието на дрезгав глас и съответните ФБС-данни за парализа/ пареза на гласни връзки.

		Стеноза/ компресия на трахеята				р
		не		да		
		п	%	п	%	
Тиреомегалия	не	6	100.00%	0	0.00%	0.008
	да	17	40.50%	25	59.50%	
Бифуркация на трахея	не	22	53.70%	19	46.30%	0.099
	да	1	14.30%	6	85.70%	
До 3 см. под югулума	не	13	36.10%	23	63.90%	0.007
	да	10	83.30%	2	16.70%	
Синдром на горна празна вена	не	23	100%	18	72.00%	0.010
	да	0	0.00%	7	28.00%	
Дрезгав глас	не	18	78.30%	25	100.00%	0.020
	да	5	21.70%	0	0.00%	

Табл. 14. Анализ на връзката между наличието на тиреомегалия, десцензус до бифуркацията на трахеята и до 3см. под югулума, наличието на синдром на горна празна вена и дрезгав глас и съответните ФБС-данни за стеноза/ компресия на трахеята.

		Оток на гласни връзки, трахея или бронхи				р
		не		да		
		п	%	п	%	
До 3 см. под югулума	не	25	69.40%	11	30.60%	0.044
	да	12	100.00%	0	0.00%	
Задух/ лесна уморяемост	не	21	56.80%	2	18.20%	0.039
	да	16	43.20%	9	81.80%	
Синдром на горна празна вена	не	35	94.60%	6	54.50%	0.004
	да	2	5.40%	5	45.50%	

Табл. 15. Анализ на връзката между ниво на десцензус до 3см. под югулума, наличието на задух/ лесна уморяемост и синдром на горна празна вена и съответните ФБС-данни за оток на гласни връзки, трахея или бронхи.

Диагностична ТАБ/ true-cut биопсия от тумора се извършва при 9/48 (18.75%), като от тях малигенена предоперативна хистологична находка се установява при 6/48 (12.5%). Злокачествените хистологични находки са следните: Папиларен карцином - 2/48 (4.17%); Анапластичен (недиференциран) high-grade карцином на щитовидна жлеза с плоскоклетъчен имунофенотип - 1/48 (2.08%); Тумор с най-вероятен произход от карцином на щитовидната жлеза - 1/48 (2.08%); Слабо диференциран карцином - 1/48 (2.08%); Нискодифренциран плоскоклетъчен карцином на ларингс - 1/48 (2.08%). Решихме да сравним резултатите от предоперативната ТАБ/ true-cut биопсия с окончателния постоперативен хистологичен резултат. Всички 6 пациенти с карцином, установен от предоперативна ТАБ/ true-cut биопсия, са потвърдени от окончателната постоперативна хистология, но в допълнение са открити още 3 (табл. 16). Положителната предиктивна стойност на предоперативната ТАБ/ true-cut биопсия е 100% (СІ 54.07 до 100.00%), отрицателната предиктивна стойност е 92.86% (СІ 83.77 до 97.04%), при

чувствителност 66.67% (CI 29.93 до 92.51%) и специфичност 100.00% (CI 90.97 до 100.00%) (табл. 17).

		Малигнен постоперативен хистологичен резултат		Общо
		не	да	
ТАБ/ true-cut биопсия	няма рак	39	3	42
	има рак	0	6	6
Общо		39	9	48

Табл. 16. Анализ на връзката между предоперативната ТАБ/ true-cut биопсия на тумора с окончателния постоперативен хистологичен резултат.

Statistic	Value	95% CI
Sensitivity	66.67%	29.93 - 92.51%
Specificity	100.00%	90.97 - 100.00%
Positive Predictive Value	100.00%	54.07 - 100.00%
Negative Predictive Value	92.86%	83.77 - 97.04%
Accuracy	93.75%	82.80% - 98.69%

Табл. 17. Диагностична точност на ТАБ/ true-cut биопсията спрямо окончателната постоперативна хистологична диагноза в откриването на злокачествено заболяване.

Интраоперативен гефрир се извършва при 10/48 случаи (20.83%), от които бенигнен резултат има при 7/48 (14.58%), а малигнен при 3/48 (6.25%). Положителната и отрицателната предиктивна стойност на гефрира при съпоставянето му с трайния постоперативен хистологичен резултат е съответно 66.67% (CI 24.23 - 92.60%) и 100.00% (CI 59.04 - 100.00%), при

чувствителност и специфичност съответно 100.00% (CI 15.81 - 100.00%) и 87.50% (CI 47.35 - 99.68%) (табл. 18).

Statistic	Value	95% CI
Sensitivity	100.00%	15.81 - 100.00%
Specificity	87.50%	47.35 - 99.68%
Positive Predictive Value	66.67%	24.23 - 92.60%
Negative Predictive Value	100.00%	59.04 - 100.00%
Accuracy	90.00%	55.50 - 99.75%

Табл. 18. Диагностична точност на гефрира спрямо следоперативния траен хистологичен резултат.

От използваните хирургични достъпи най-честият е цервикотомия по Kocher, който се извършва при 46/48 (95.83%). В детайли дотъпите могат да бъдат разделени на следните групи: Самостоятелна цервикотомия по Kocher - 36/48 (75%) (като при 1 пациент от десния ъгъл на разреза се развива вертикално дъговидно рамо към ангулус мандибуле); Цервикотомия+парциална стернотомия - 3/48 (6.25%); Цервикотомия+тотална срединна стернотомия - 3/48 (6.25%); Цервикотомия+латерална/предностранична/задностранична тораракотомия - 3/48 (6.25%); Самостоятелна стернотомия - 2/48 (4.16%) или Цервикотомия+тотална срединна стернотомия+напречна стернотомия - 1/48 (2.08%). Оперативните разрези биха могли да се разделят и главно на 2 групи: самостоятелна цервикотомия (36/48, 75%) и екстрацервикален достъп (12/48, 25%). Под екстрацервикален достъп се разбира съчетаването на цервикотомия с друг достъп или самостоятелното извършване на стернотомия.

Потърси се статистически значима връзка между пола, наличието на симптоми, функционален статус на жлезата, девиация на трахеята, локализация в медиастиnum, ниво на десцензус, лобарна предилекция, съответните ФБС-данни, хистологичен резултат, рецидив и използването на определен оперативен достъп (цервикотомия или екстрацервикален достъп). При пациентите с оплакване от кашлица се извършва самостоятелна цервикотомия, но не и екстрацервикален достъп ($p=0.048$) (табл. 19). Извършването на самостоятелна цервикотомия е по-често при наличие на тиреомегалия ($p=0.028$), туморен десцензус до 3 см. под югулума ($p=0.023$), локализация само в горен медиастиnum ($p<0.001$). Екстрацервикален достъп се извършва по-често при злокачествен хистологичен резултат ($p=0.004$), локализация в преден медиастиnum ($p<0.001$), десцензус до горна пулмонална вена ($p=0.013$), както и при появата на дрезгав глас, но значимостта на връзката е гранична ($p=0.092$).

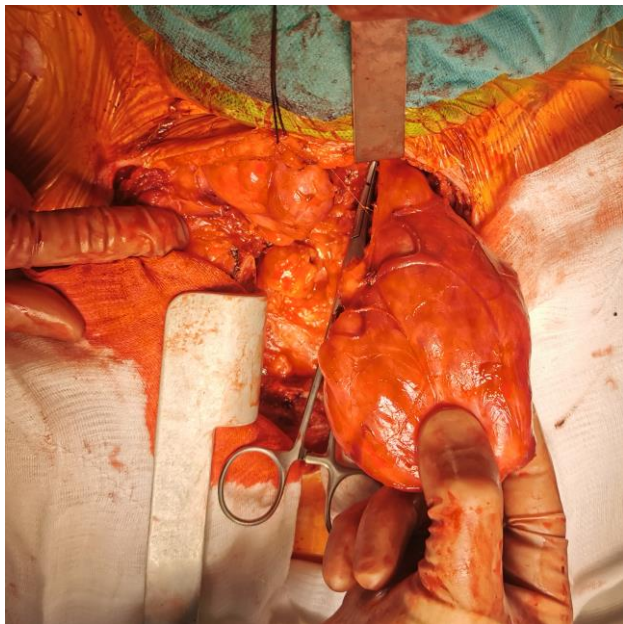
		Оперативен достъп				p
		Самостоятелна цервикотомия		Екстрацервикален достъп		
		n	%	n	%	
Кашлица	не	26	68.4%	12	31.6%	0.048
	да	10	100.0%	0	0.0%	
Дрезгав глас	не	34	79.1%	9	20.9%	0.092
	да	2	40.0%	3	60.0%	
Тиреомегалия	не	2	33.3%	4	66.7%	0.028

	да	34	81.0%	8	19.0%	
Злокачествена хистология	не	33	84.6%	6	15.4%	0.004
	да	3	33.3%	6	66.7%	
Преден медиастиnum	не	33	89.2%	4	10.8%	<0.001
	да	3	27.3%	8	72.7%	
Само горен медиастиnum	не	7	41.2%	10	58.8%	<0.001
	да	29	93.5%	2	6.5%	
Горна пулмонална вена	не	36	80.0%	9	20.0%	0.013
	да	0	0.0%	3	100.0%	
До 3 см. под югулума	не	24	66.7%	12	33.3%	0.023
	да	12	100.0%	0	0.0%	

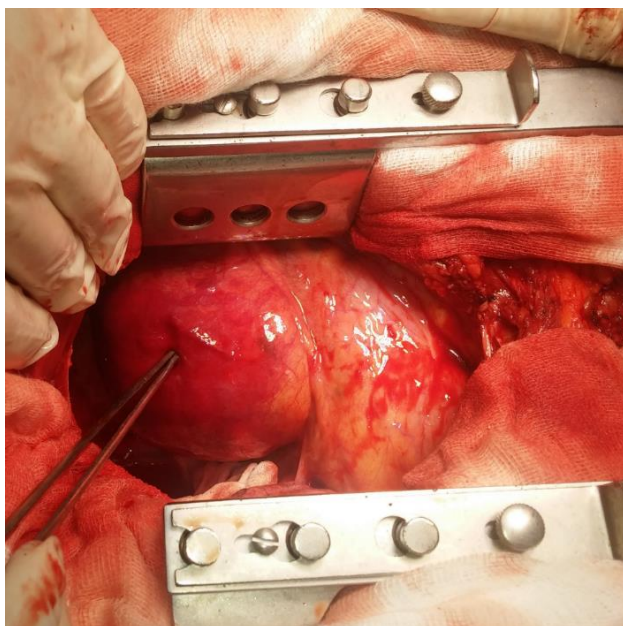
Табл. 19. Анализ на връзката между наличието на симптоми, локализация в медиастиnumа, ниво на десцензус, хистологичен резултат и използването на определен оперативен достъп.

Пациентите се разделят в следните групи спрямо обема на извършена резекция: Тотална тиреоидектомия при 36/48 (75%); Лобектомия - 5/48 (10.42%); Едностранна парциална резекция - 5/48 (10.42%); Субтотална тиреоидектомия - 2/48 (4.16%); Билатерална парциална резекция - 2/48 (4.16%); Екстирпация на аденом на медиастинална паращитовидна жлеза - 2/48 (4.16%) (фиг. 10 - 17). При 8/48 (16.67%) се извършват и допълнителни резекции като: Трахеостомия 1/48 (2.08%); Екстирпация на липом на шията 1/48 (2.08%); Резекция на леви претиреоидни мускули и на част от tunica adventia и muscularis на хранопровода - 1/48 (2.08%); Екстирпация на предно-

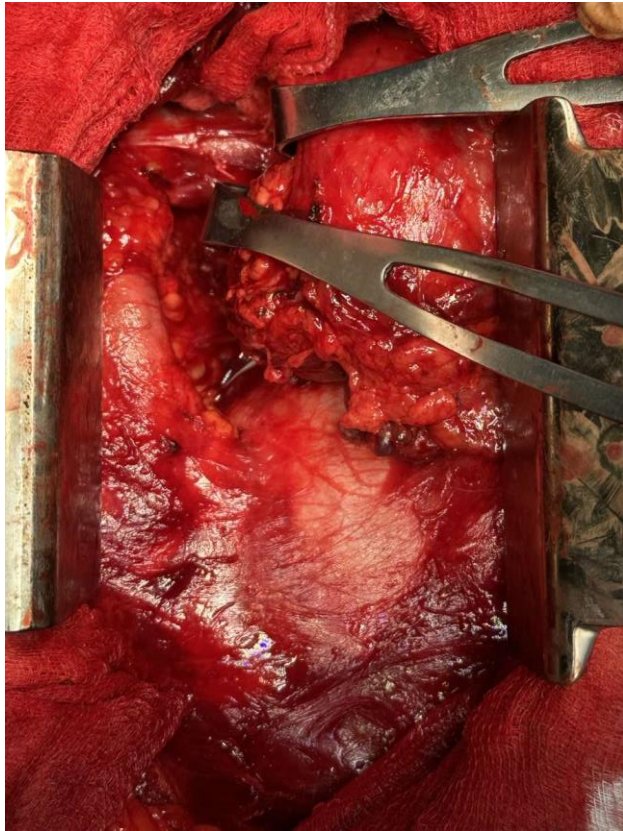
медиастинален тумор и резекция на в. брахиоцефалика синистра - 1/48 (2.08%); Тимектомия, резекция на леви в. югуларис антериор, н. вагус и френикус; в. торацика интерна синистра и дуктус торацикус, а. и в. перикардиофреника синистра - 1/48 (2.08%); Резекция и пластика на трахея, резекция на мускулус стернотиреоидеус и стернохироидеус вляво, супратиреоидна release процедура по Dedo и Fishman - 1/48 (2.08%); Екстирпация на предно-медиастинален тумор, тимектомия, резекция на леви в. брахиоцефалика и в. югуларис интерна, фенестрация на перикарда, резекция на леви претиреоидни мускули - 1/48 (2.08%); Резекция на претиреоидни мускули двустранно и на част от десен мускулус стерноклейдомастоидеус, медиална част на клавикула и на горен десен ъгъл на манубриума (дясна стерно-клавикуларна става), десни в. югуларис интерна, н. вагус и френикус, парциална резекция на дясна в. субклавия и пач пластика на последната с перикард, фенестрация на перикарда - 1/48 (2.08%).



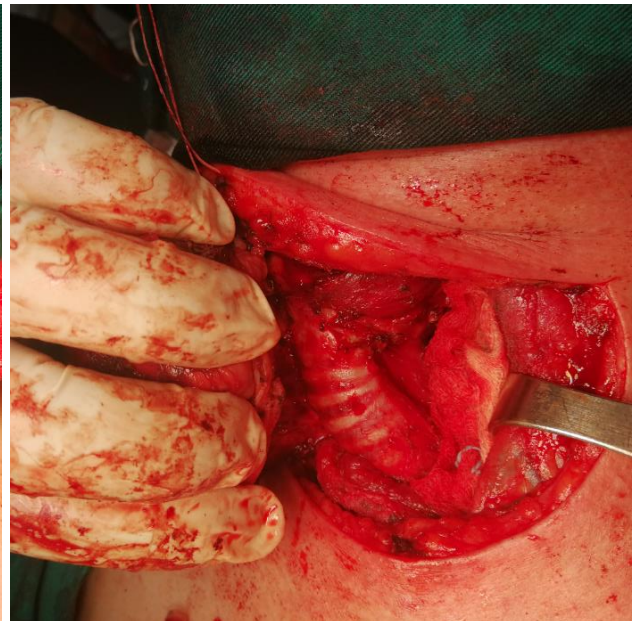
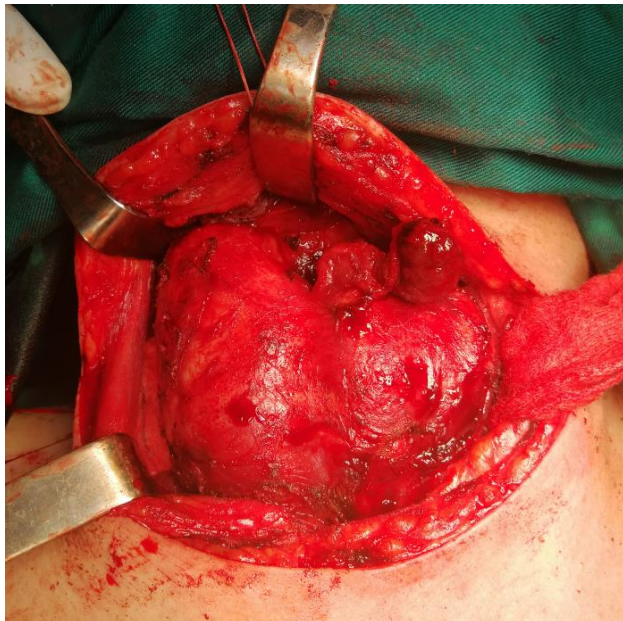
Фиг. 10. Интраоперативно изображение на цервикотомия и проксимална парциална стернотомия заради нодозна струма. Изобразен е ляв тиреоиден дял, непосредствено преди резекция.



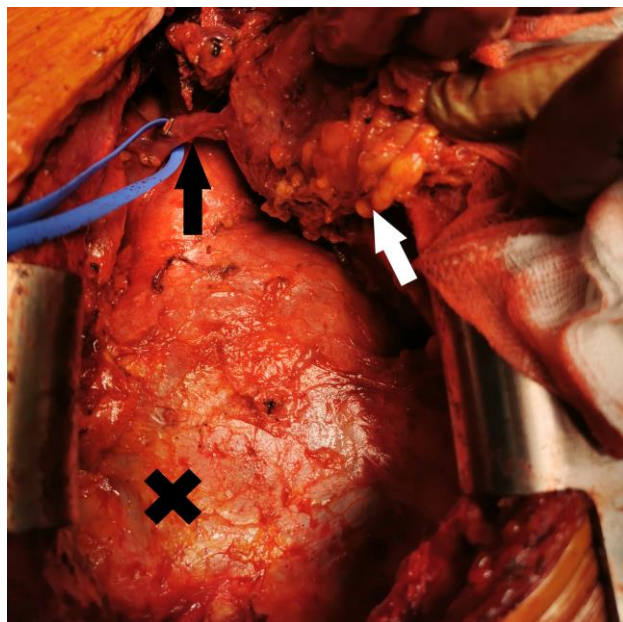
Фиг. 11. Субмамарна десностранна предностранична торакотомия, съчетана с цервикотомия, тотална тиреоидектомия заради интраторакална нодозна струма, синдром на вена кава супериор и плеврален излив вдясно.



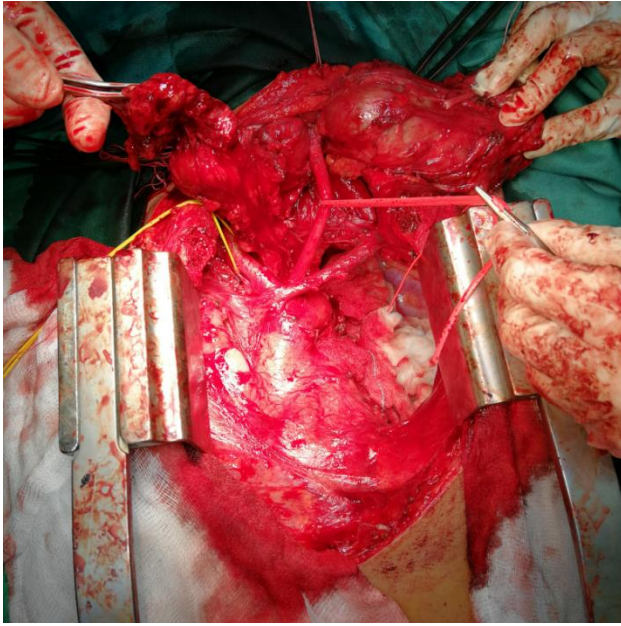
Фиг. 12. Състояние след цервикална тиреоидектомия. Срединна стернотомия, екстирпация на остатъчна предно-медиастинална гигантска нодозна струма и тимолипом.



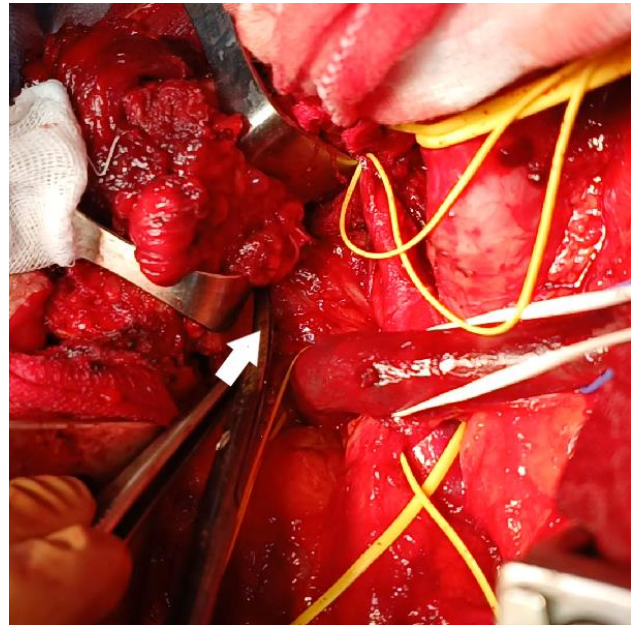
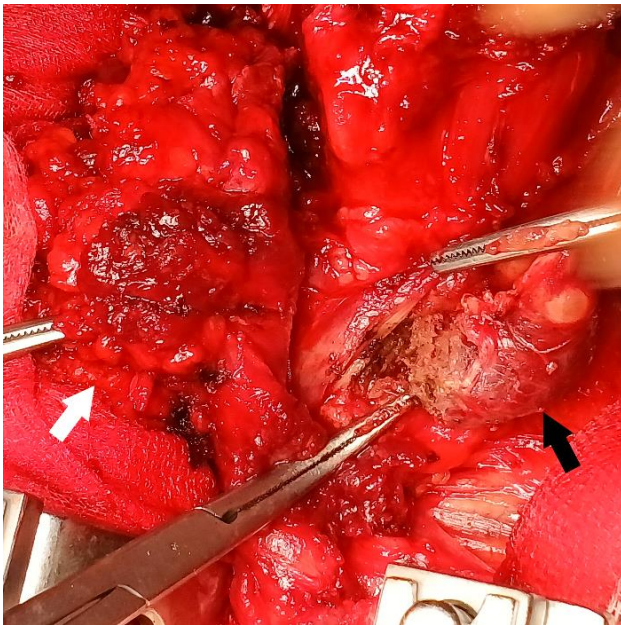
Фиг. 13 (А, Б). Цервикотомия и тотална тиреоидектомия заради гигантска цервико-медиастинална струма по типа на инвазивен фиброзен тиреоидит на Riedel.



Фиг. 14. Стернотомия и екстирпация на рецидивен тиреоиден параганглиом с резекция на в. брахиоцефалика синистра. С бяла стрелка е маркиран тумора, с черна стрелка е посочена лявата в. брахиоцефалика, с „X“ е отбелязано сърцето.



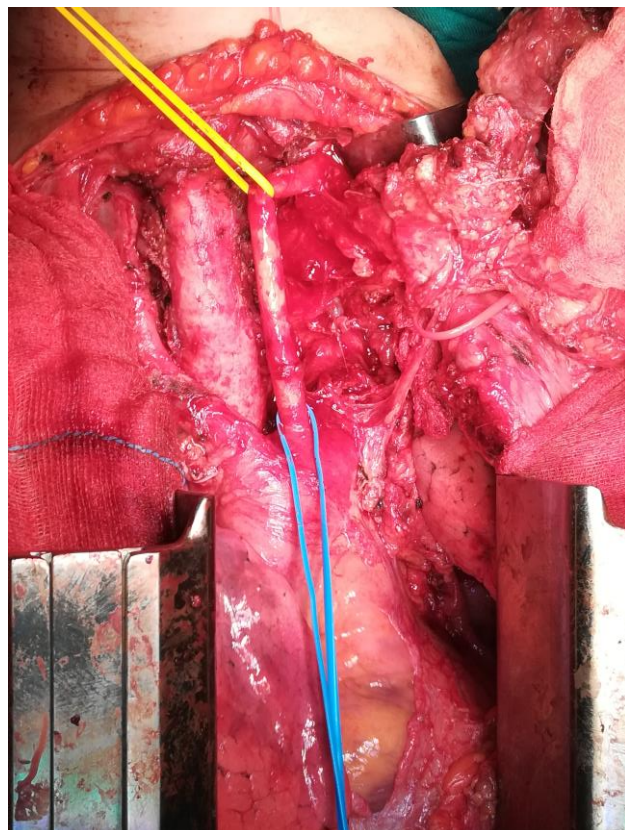
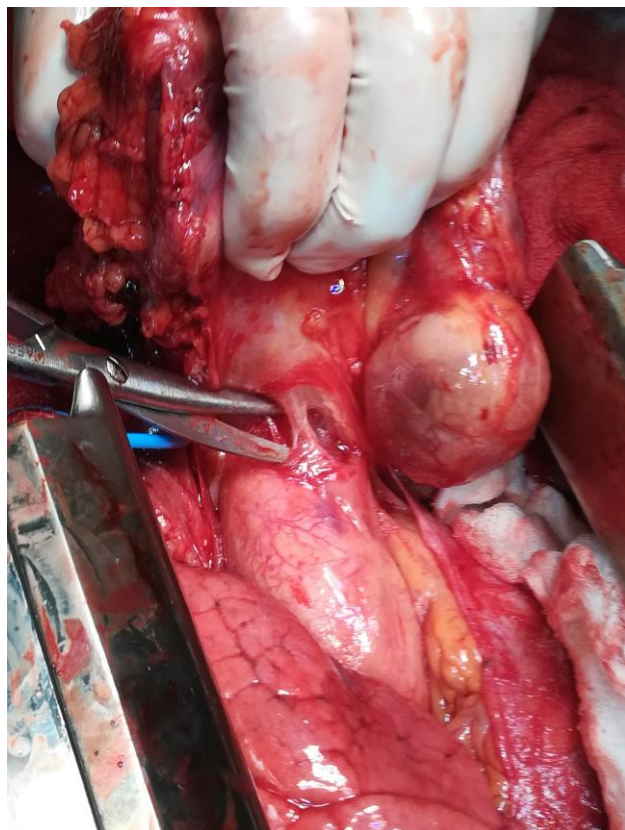
Фиг. 15. Цервикотомия по Kocher, срединна стернотомия, тотална тиреоидектомия, тимектомия, резекция на в. югуларис антериор синитра, леви н. вагус и френикус, в. торацика интерна синистра и дуктус торацикус и а. и в. перикардиофреника синистра заради цервико-медиастинален тиреоиден папиларен карцином.





Фиг. 16 (А, Б, В, Г, Д, Е). Цервикотомия, проксимална парциална стернотомия, тотална тиреоидектомия, резекция на претиреоидни мускули двустранно, част от десен мускулус стерноклейдомастоидеус, медиална част на клавикулата и на горен десен ъгъл на манубриума (дясна стерно-клавикуларна става), в. югуларис интерна, десни н. вагус и френикус, парциална резекция на лява в. субклавия и пач пластика на последната с

перикард, фенестрация на перикарда. Хистологичният резултат показва медиастинален анапластичен (недиференциран) high-grade карцином на щитовидната жлеза с плоскоклетъчен имунофенотип с наличие на огнищна диференцирана карциномна компонента от папиларен тип. А. Истмотомия. Бяла стрелка - десен лоб на щитовидната жлеза с анапластичен и папиларен тиреоиден карцином, черна стрелка - ляв лоб. Б. Мобилизация на тумора - бяла стрелка. В. Резекция на дясна в. субклавия - черна стрелка. Г. Перикардна фенестрация. Д. Пластика с перикард на дясна в. субклавия. Е. Оперативно поле след отстраняване на тумора. С черна стрелка е маркирана а. каротис коммунис декстра, с бяла стрелка – в. брахиоцефалика синитра, със сива стрелка - ларинкс и трахея.





Фиг. 17 (А, Б, В). Цервикотомия, срединна стернотомия, тотална тиреоидектомия, тимектомия, екстирпация на предно-медиастинален тумор, резекция на в. брахиоцефалика синистра, в. югуларис интерна синистра и цервико-медиастинална лимфодисекция заради медиастинален тиреоиден анапластичен+папиларен карцином. А. Дисекция на тумора от асцендентната аорта. Б. Изображение преди резекцията на тумора, като повдигната с турникет е лявата а. каротис коммунис. В. Интраоперативен изглед преди затваряне на стернотомията.

Потърси се статистически значима връзка между обема на извършената тиреоидна резекция и пола, наличието на симптоми, функционален статус на жлезата, девиация на трахеята, локализация в медиастинума, ниво на десцензус, лобарна предилекция, съответните ФБС-данни, хистологичен резултат, рецидив, използването на цервикотомия и екстрацервикален достъп.

Тотална тиреоидектомия се извършва по-често при пациентите с тиреомегалия ($p=0.028$), стеноза/ компресия на трахеята ($p<0.001$), оток на гласни връзки, трахея или бронхи ($p=0.044$), девиация на трахеята, но значимостта на връзката е гранична ($p=0.065$) (табл. 20). Тотална тиреоидектомия се извършва по-рядко при пациентите с ниво на десцензус до 3 см. под югулума ($p=0.005$), при ангажиране на десен лоб ($p=0.043$), при ангажиране на двата лоба, но повече десен лоб, но значимостта на връзката е гранична ($p=0.051$). Не се доказва връзка с останалите показатели ($p>0.05$).

		Тотална тиреоидектомия				p
		не		да		
		n	%	n	%	
Тиреомегалия	не	4	66.70%	2	33.30%	0.028
	да	8	19.00%	34	81.00%	
Девиация на трахеята по КТ-данни	не	8	38.10%	13	61.90%	0.065
	да	4	14.80%	23	85.20%	
До 3 см. под югулума	не	5	13.90%	31	86.10%	0.005
	да	7	58.30%	5	41.70%	
Лобарна предилекция	десен	3	75.00%	1	25.00%	0.031
	ляв	2	28.60%	5	71.40%	
	двата	6	16.70%	30	83.30%	
Десен лоб	не	9	20.50%	35	79.50%	0.043
	да	3	75.00%	1	25.00%	
Двата, повече десен	не	10	35.70%	18	64.30%	0.051
	да	2	10.00%	18	90.00%	
Стеноза/ компресия на трахеята	не	12	52.20%	11	47.80%	<0.001
	да	0	0.00%	25	100.00%	
Оток на гласни връзки, трахея или бронхи	не	12	32.40%	25	67.60%	0.044
	да	0	0.00%	11	100.00%	

Табл. 20. Анализ на връзката между наличието на тиреомегалия, девиация на трахеята (спрямо КТ-данни), ниво на десцензус, лобарна предилекция, ФБС-данни и обем на извършената резекция.

От образните изследвания и интраоперативните данни се установява обхващане или компресия на околни структури при 24/48 пациенти (50%). По-долу са изброени всички подобни случаи: 1) Компресия на трахея (5/48 - 10.42 %); 2) Обхващане на а. каротис (2/48 - 4.17%); 3) Компресия на трахея, горна празна вена и в. брахиоцефалика (2/48 - 4.17%); 4) Компресия на трахея, хранопровод, в. брахиоцефалика и в. кава супериор (2/48 - 4.17%); 5) Плътено прирастване към трахея (1/48 - 2.08%); 6) Компресия на трахея и в. брахиоцефалика (1/48 - 2.08%); 6) Компресия на в. кава супериор и в. брахиоцефалика (1/48 - 2.08%); 7) Компресия на трахея и хранопровод (1/48 - 2.08%); 8) Компресия на конfluенса на в. субклавия и в. югуларис интерна (1/48 - 2.08%); 9) Пристенна тромбоза на а. субклавия, стеноза на в. югуларис интерна (1/48 - 2.08%); 10) Компресия на трахея, в. брахиоцефалика, липса на проследяване на в. югуларис интерна (1/48 - 2.08%); 11) Компресия на в. брахиоцефалика и в. югуларис интерна, като през формацията преминава а. каротис коммунис (1/48 - 2.08%); 12) Компресия на трахея, хранопровод и в. брахиоцефалика (1/48 - 2.08%); 13) Компресия на 1-ви белодробен сегмент, трахея, в. брахиоцефалика и в. кава супериор (1/48 - 2.08%); 14) Компресия на трахея, хранопровод, а. вертебралис, трункус брахиоцефаликус и в. югуларис (1/48 - 2.08%); 15) Обхващане като в маншон на трахея, ларингс, хипофарингс, хранопровод, компресия на двете а. каротис коммунис и в. югуларис (1/48 - 2.08%); 16) Компресия на хранопровод, трахея и в. кава супериор, обхващане като в маншон на а. каротис, в. югуларис интерна, в. брахиоцефалика (1/48 - 2.08%). Потърси се статистически значима връзка между обхващане или

компресия на околни структури и наличието на симптоми, съответните ФБС-данни, локализация в медиастинума, ниво на десцензус, лобарна предилекция, хистологичен резултат, рецидив, извършването на тиреоидектомия, използването на цервикотомия или екстрацервикален достъп. Пациентите с обхващане или компресия на околни структури значимо по-рядко имат кашлица ($p=0.033$) и десцензус до 3 см. под югулума ($p=0.008$). Пациентите с обхващане или компресия на околни структури значимо по-често обаче имат синдром на горна празна вена ($p=0.009$), стеноза/ компресия на трахеята ($p=0.001$), оток на гласни връзки, трахея или бронхи ($p=0.016$), а също така при тях по-често се извършва тотална тиреоидектомия ($p=0.001$) (табл. 21). Не се доказва връзка между останалите показатели ($p>0.05$).

		Обхващане/ компресия				p
		не		да		
		n	%	n	%	
Кашлица	не	16	66.70%	22	91.70%	0.033
	да	8	33.30%	2	8.30%	
Синдром на горна празна вена	не	24	100.00%	17	70.80%	0.009
	да	0	0.00%	7	29.20%	
Стеноза/ компресия на трахеята	не	17	70.80%	6	25.00%	0.001
	да	7	29.20%	18	75.00%	
Оток на гласни връзки, трахея или бронхи	не	22	91.70%	15	62.50%	0.016
	да	2	8.30%	9	37.50%	

Тотална тиреоидектомия	не	11	45.80%	1	4.20%	0.001
	да	13	54.20%	23	95.80%	
До 3 см. под югулума	не	14	38.90%	22	61.10%	0.008
	да	10	83.30%	2	16.70%	

Табл. 21. Анализ на връзката между обхващане/ компресия на околни структури и наличие на определени симптоми, ФБС-данни, извършване на тотална тиреоидектомия и ниво на десцензус.

Инфилтрация на околни структури по интраоперативни данни се намира при 9/48 пациенти (18.75%), като те са изброени последователно: 1) В. брахиоцефалика (1/48 - 2.08%); 2) Н. френикус и вагус (1/48 - 2.08%); 3) Претиреоидни мускули и хранопровод (1/48 - 2.08%); 4) Претиреоидни мускули, трахея и РЛН (1/48 - 2.08%); 5) Трахея, хранопровод, купола на плеврата и в. югуларис (1/48 - 2.08%); 6) Перикард, бял дроб, в. брахиоцефалика и стернум (1/48 - 2.08%); 7) В. брахиоцефалика, претиреоидни мускули, щитовидна жлеза, прилежаща мастна тъкан, снопчета напречно-набраздена мускулатура, в. югуларис и паратрахеални меки тъкани (1/48 - 2.08%); 8) Ларингс, трахея, хипофаринкс, шиен хранопровод и щитовидна жлеза (1/48 - 2.08%); 9) Претиреоидни мускули, мускулус стерноклеидомастоидеус, в. югуларис интерна, главата на клавикулата, горен ъгъл на манубриума (стерно-клавикуларна става), н. френикус и вагус и в. субклавия (1/48 - 2.08%). Потърси се статистически значима връзка между инфилтрация на околни структури и пола, наличие на симптоми, съответните ФБС-данни, локализация в медиастиума, ниво на десцензус, лобарна предилекция, хистологичен резултат, рецидив, обема на резекция и използването на цервикотомия или екстрацервикален достъп. Пациентите с инфилтрация на околни структури често имат дрезгав глас ($p=0.039$), пареза на 1/2 на гласни връзки (с гранична

значимост на връзката) ($p=0.071$), злокачествен тумор ($p<0.001$), кранио-каудална локализация на тумора до брахиоцефалните вени ($p=0.071$) (с гранична значимост на връзката), значимо по-често се извършва екстрацервикален достъп ($p=0.032$) (табл. 22). Не се доказва връзка с останалите показатели ($p>0.05$).

		Инфилтрация				
		не		да		
		п	%	п	%	
Оперативен достъп	самостоятелна цервикотомия	32	82.10%		44.40%	0.032
	екстрацервикален достъп	7	17.90%	5	55.60%	
Дрезгав глас	не	37	94.90%	6	66.70%	0.039
	да	2	5.10%	3	33.30%	
Предоперативна ФБС - пареза на 1/2 гласни връзки	няма	36	92.30%	6	66.70%	0.071
	има	3	7.70%	3	33.30%	
До брахиоцефалните вени	не	36	85.70%	6	14.30%	0.071
	да	3	50.00%	3	50.00%	
Злокачествен тумор	не	38	97.40%	1	2.60%	<0.001
	да	1	11.10%	8	88.90%	

Табл. 22. Анализ на връзката между наличие на инфилтрация на околни структури и използването на определен хирургичен достъп, наличието на

дрезгав глас, пареза на гласни връзки, десцензус до брахиоцефалните вени и наличието на злокачествен тумор.

Шийна лимфаденомегалия е налична предоперативно на база физикален преглед и/или образни изследвания при 15/48 (31.25%), като следоперативно хистологично потвърдени като малигнени са 5/48 случаи (10.42%). Медиастинална лимфаденомегалия е налична предоперативно на база образни изследвания при 12/48 (25%), като следоперативно хистологично потвърдени като малигнени са 2/48 (4.17%). Положителната и отрицателната предиктивна стойност на предоперативната шийна лимфаденомегалия са съответно 33.33% и 100% (CI 22.51 - 46.25% и 89.42 - 100.00%) при чувствителност и специфичност съответно 100.00% (CI 47.82 - 100.00%) и 76.74% (CI 61.37 - 88.24%) (табл. 23). Положителната и отрицателната предиктивна стойност на предоперативната медиастинална лимфаденомегалия са съответно 16.67% и 100.00% (CI 10.36 - 25.71% и CI 90.26 - 100.00%) при чувствителност и специфичност съответно 100.00% (CI 15.81 - 100.00%) и 78.26% (CI 63.64 - 89.05%) (табл. 24).

Statistic	Value	95% CI
Sensitivity	100.00%	47.8 - 100.00%
Specificity	76.74%	61.37 - 88.24%
Positive Predictive Value	33.33%	22.51 - 46.25%
Negative Predictive Value	100.00%	89.42 - 100.00%
Accuracy	79.17%	65.01 - 89.53%

Табл. 23. Диагностична точност на предоперативната шийна лимфаденомегалия спрямо постоперативния малигнен хистологичен резултат.

Statistic	Value	95% CI
Sensitivity	100.00%	15.81 - 100.00%
Specificity	78.26%	63.64 - 89.05%
Positive Predictive Value	16.67%	10.36 - 25.71%
Negative Predictive Value	100.00%	90.26 - 100.00%
Accuracy	79.17%	65.01 - 89.53%

Табл. 24. Диагностична точност на предоперативната медиастинална лимфаденомегалия спрямо постоперативния малигнен хистологичен резултат.

Наличието на предоперативна шийна ($p=0.002$) и медиастинална лимфаденомегалия ($p=0.032$) има статистически значима връзка с наличието на злокачествен тумор (табл. 25). Шийната и медиастиналната лимфаденомегалия се срещат по-често при малигнени тумори.

		Злокачествен тумор				p
		не		да		
		n	%	n	%	
Шийна лимфаденомегалия	не	31	79.50%	2	22.20%	0.002
	да	8	20.50%	7	77.80%	
Медиастинална лимфаденомегалия	не	32	82.10%	4	44.40%	0.032
	да	7	17.90%	5	55.60%	

Табл. 25. Анализ на връзката между наличието на предоперативна шийна и медиастинална лимфаденомегалия и злокачествен тумор.

Потърси се връзка между наличието на предоперативна шийна и медиастинална лимфаденомегалия, постоперативни позитивни за злокачествен тумор шийни и медиастинални л.в. и използването на определен оперативен достъп (табл. 26). Не се доказва връзка между наличието на предоперативна шийна и медиастинална лимфаденомегалия и оперативния достъп ($p>0.05$). Открива се обаче връзка с гранична значимост ($p=0.059$) между наличието на

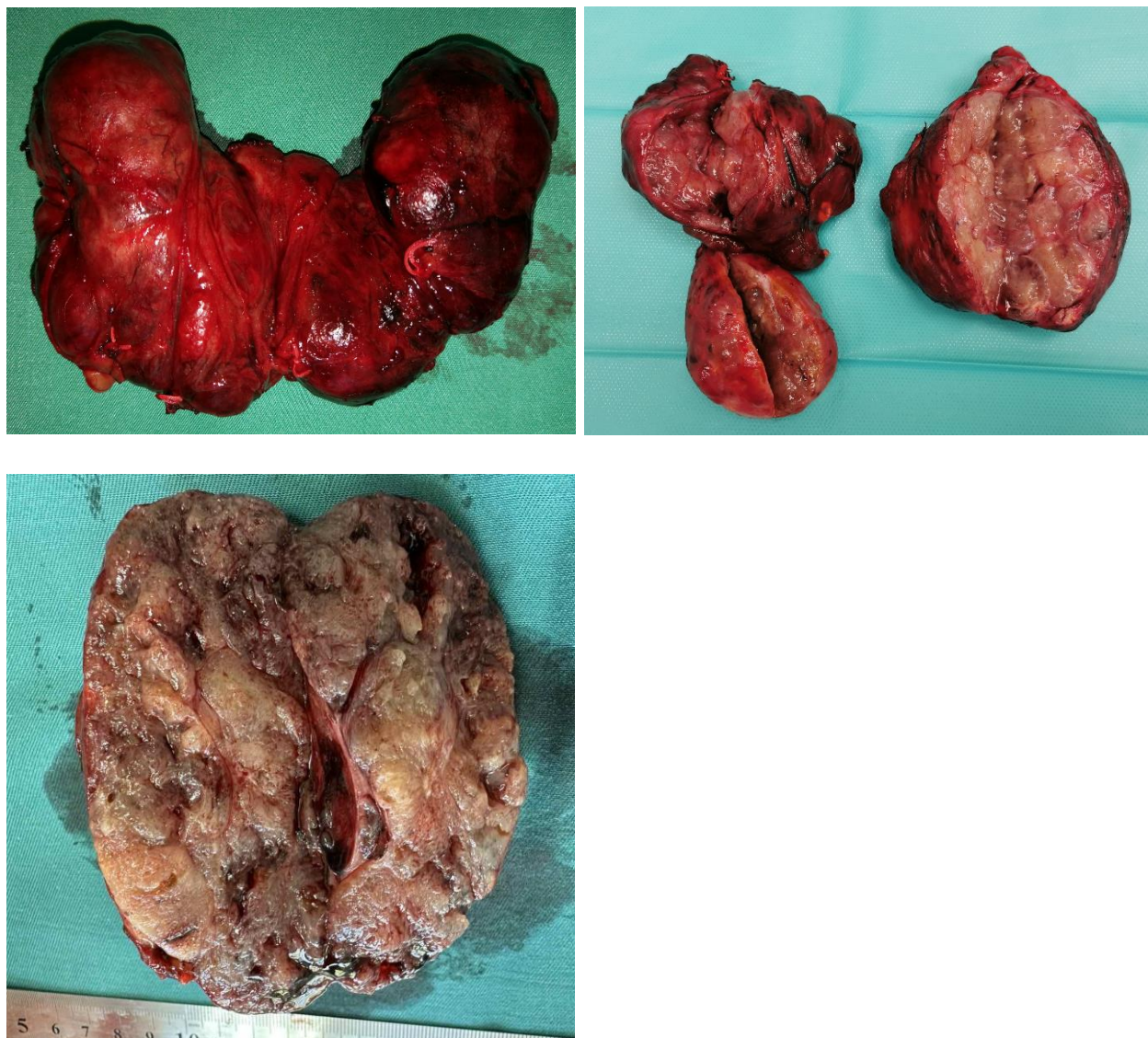
позитивни медиастинални л.в. и достъпа: при пациентите с позитивни медиастинални л.в. по-често се използва екстрацервикален достъп.

		Оперативен достъп				p
		Самостоятелна цервикотомия		Екстрацервикален достъп		
		n	%	n	%	
Позитивни за злокачествен тумор медиастинални л.в.	не	36	100.00%	10	83.30%	0.059
	да	0	0.00%	2	16.70%	

Табл. 26. Анализ на връзката между наличието на позитивни за злокачествен тумор медиастинални л.в. и използването на определен хирургичен достъп.

Постоперативният хистологичен резултат показва следното: Нодуларна микро- и макрофоликуларна струма - 45/48 (93.75%); Инвазивен фиброзен тиреоидит (тиреоидит на Riedel) - 2/48 (4.17%); Тиреоидит на Хашимото - 6/48 (12.5%). Аденом на щитовидна жлеза се установява при 5/48 (10.42%): Фоликуларен аденом - 3/48 (6,25%); Фоликуларен микрофоликуларен, отчасти фетален аденом - 1/48 (2,08%); Оксифилно-клетъчен аденом - 1/48 (2.08%). Аденом на паращитовидна жлеза е наличен при 2/48 (4.17%). Злокачествено заболяване се открива съответно при при 9/48 (18.75%): Папиларен карцином - 2/48 (4.17%); Медиастинален тиреоиден анапластичен+папиларен карцином - 2/48 (4.17%); Нискодифренциран тиреоиден карцином - 1/48 (2.08%); Злокачествени параганглиом на ляв лоб на щитовидната жлеза - 1/48 (2.08%); Рецидив от малигнен параганглиом - 1/48 (2.08%); Неходжкинов малигнен лимфом - 1/48 (2.08%); Умеренодифренциран плоскоклетъчен карцином на

ларингс с фокална кератинизация и инфилтрация на щитовидната жлеза - 1/48 (2.08%) (фиг. 18-24).



Фиг. 18 (А, Б, В). Постоперативни препарати на ретростернална струма.



Фиг. 19. Гигантска цервико-медиастинална струма по типа на инвазивен фиброзен тиреоидит на Riedel.



Фиг. 20. Медиастинален паратиреоиден аденом.



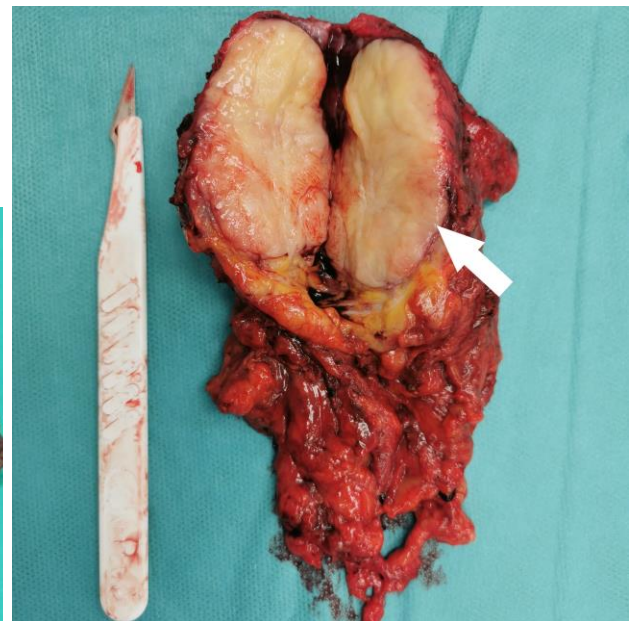
Фиг. 21. Медиастинален папиларен карцином на щитовидната жлеза.



Фиг. 22. Медиастинален анапластичен (недиференциран) high-grade карцином на щитовидна жлеза с плоскоклетъчен имунофенотип, с наличие на огнищна диференцирана карциномна компонента от папиларен тип.



Фиг. 23. Медиастинален тиреоиден анапластичен+папиларен карцином.



Фиг. 24 (А, Б). А. Параганглиом на щитовидна жлеза. Б. Рецидивен параганглиом на щитовидна жлеза. С бяла стрелка е маркиран тумора.

Потърси се статистически значима връзка между пола и хистологичния тип. Установява се, че при мъжете значимо по-често се среща малигнена хистопатология ($p=0.032$), както и аденом на щитовидната жлеза ($p=0.011$) (табл. 27).

		Пол				p
		мъж		жена		
		n	%	n	%	
Малигнен хистологичен тип	не	7	58.30%	32	88.90%	0.032
	да	5	41.70%	4	11.10%	
Аденом на щитовидна жлеза	не	8	66.70%	35	97.20%	0.011
	да	4	33.30%	1	2.80%	

Табл. 27. Анализ на връзката между пола и хистологичния тип.

Потърси се статистически значима връзка между хистологичен тип и наличието на симптоми, функционален статус на жлезата, анемия, девиация на трахеята, локализация в медиастинума, ниво на десцензус, лобарна предилекция, съответните ФБС-данни, рецидив и обем на резекция. При хистологично потвърдено злокачествено заболяване се доказва връзка с наличието на дрезгав глас, като пациентите със злокачествено заболяване по-често са съобщават за този симптом ($p=0.039$) (табл. 28). Пациентите със злокачествено заболяване по-често (с гранична значимост) имат предоперативна пареза на 1/2 гласни връзки ($p=0.071$), като при тях също така по-често се извършват и други резекции ($p<0.001$). Не се доказват връзки с останалите показатели ($p>0.05$).

		Злокачествено заболяване				p
		не		да		
		п	%	п	%	
Дрезгав глас	не	37	94.90%	6	66.70%	0.039
	да	2	5.10%	3	33.30%	
Предоперативна ФБС - пареза на 1/2 гласни връзки	няма	36	92.30%	6	66.70%	0.071
	има	3	7.70%	3	33.30%	
Други резекции	не	37	92.50%	3	7.50%	<0.001
	да	2	25.00%	6	75.00%	

Табл. 28. Анализ на връзката между на наличието на злокачествено заболяване и появата на дрезгав глас, пареза на гласни връзки и извършване на други резекции.

Максималните размери, измерени на база постоперативен препарат или КТ-данни, за ляв лоб на щитовидната жлеза са 200/130 мм., а за десен са 120/110 мм.

Интраоперативни усложнения се установяват при 4/48 пациенти (8.33%), като 1 пациент има едновременно 2 усложнения: Пневмоторакс (1/48 – едностранен; 1/48- двустранен) (2/48 - 4.17%); Лацерация на хранопровод (1/48 – 2.08%); Малка лезия на в. югуларис интерна (1/48 - 2.08%); Лацерация на бял дроб (1/48 - 2.08%). Потърси се статистически значима връзка между пола, наличието на симптоми, функционален статус на жлезата, девиация на трахеята, локализация в медиастинума, ниво на десцензус, лобарна предилекция, съответните ФБС-находки, хистологичен резултат, рецидив, обем на резекция, обхващане/ компресия/ инфилтрация на околни структури, използване на цервикотомия или екстрацервикален достъп и наличието на интраоперативни усложнения. Локализацията в преден медиастинум и пациентите с тиреоидит на Riedel се свързват с по-честа поява на усложнения

(съответно $p=0.033$ и $p=0.049$) (табл. 29). Интраоперативни усложнения се срещат по-често при използване на екстрацервикален достъп ($p=0.043$). Не се доказват връзки с останалите показатели ($p>0.05$).

		Интраоперативни усложнения				p
		не		да		
		n	%	n	%	
Преден медиастинум	не	36	97.3%	1	2.7%	0.033
	да	8	72.7%	3	27.3%	
Тиреоидит на Riedel	не	43	93.5%	3	6.5%	0.049
	да	1	50.0%	1	50.0%	
Оперативен достъп	самостоятелна цервикотомия	35	97.2%	1	2.8%	0.043
	екстрацервикален достъп	9	75.0%	3	25.0%	

Табл. 29. Анализ на връзката между локализация в медиастинума, наличието на тиреоидит на Riedel, определен оперативен достъп и появата на интраоперативни усложнения.

Постоперативни усложнения са налице при 20/48 пациенти (41.67%), като 7/48 (14.58%) от пациентите имат повече от 1 усложнение: Следоперативна симптоматична хипокалциемия/ хипопаратиреоидизъм (14/48 - 29.17%); Пареза на РЛН (13/48 - 27.08%), предоперативна - 6/48 (12.5%), следоперативна - 7/48 (14.58%), от които 5/48 (10.42%) са с пареза на 1 гласна връзка, а 2/48 (4.17%) са с пареза на 2 гласни връзки; Плеврален излив (2/48 - 4.17%) (1-едностранен, 1-двустранен); Трахеостомия (2/48 - 4.17%); остра дихателна недостатъчност (2/48 - 4.17%); Двустранна пневмония (2/48 - 4.17%); Експираторен трахеален колапс (1/48 - 2.08%); Персистираща комуникация между шията, медиастинума и двете плеврални кухини (1/48 - 2.08%); Дисфагия (1/48 - 2.08%); Постоперативна хеморагия (1/48 - 2.08%).

Потърси се статистически значима връзка между пола, наличието на симптоми, функционален статус на жлезата, девиация на трахеята, локализация в медиастиnum, ниво на десцензус, лобарна предилекция, съответните ФБС-данни, хистологичен резултат, рецидив, обем на резекция, обхващане/компресия/инфилтрация на околни структури, използването на цервикотомия или екстрацервикален достъп и постоперативните усложнения. При пациентите с тотална тиреоидектомия по-често се наблюдават постоперативни усложнения ($p=0.051$), но значимостта на връзката е гранична (табл. 30). Доказва се статистическа връзка между тиреоиден статус и появата на следоперативна симптоматична хипокалциемия/ хипопаратиреоидизъм ($p=0.044$) (табл. 31). Намира се също така, че при ангажиране на двата дяла, но повече десния по-често се среща следоперативна симптоматична хипокалциемия/ хипопаратиреоидизъм ($p=0.041$). Доказва се, още че при наличие на тиреоидит на Riedel значимо по-често се среща постоперативна парализа/ пареза на РЛН ($p=0.019$) (табл. 32). Не се доказват връзки с останалите показатели ($p>0.05$).

		Постоперативни усложнения				p
		не		да		
		n	%	n	%	
Тотална тиреоидектомия	не	10	83.30%	2	16.70%	0.051
	да	18	50.00%	18	50.00%	

Табл. 30. Анализ на връзката между извършването на тотална тиреоидектомия и появата на постоперативни усложнения.

		Следоперативна симптоматична хипокалциемия/ хипопаратиреоидизъм				р
		не		да		
		п	%	п	%	
Тиреоиден статус	Хипотиреоидизъм	0	0.00%	2	100.00%	0.044
	Еутиреоидизъм	28	77.80%	8	22.20%	
	Хипертиреоидизъм	6	60.00%	4	40.00%	
Двата дяла, повече десния	не	23	82.10%	5	17.90%	0.041
	да	11	55.00%	9	45.00%	

Табл. 31. Анализ на връзката между тиреоиден статус, ангажиране на двата дяла, но повече десния и наличие на следоперативна симптоматична хипокалциемия/ хипопаратиреоидизъм.

		Следоперативна парализа/ пареза на рекурентния нерв				р
		не		да		
		п	%	п	%	
Тиреоидит на Riedel	не	41	89.10%	5	10.90%	0.019
	да	0	0.00%	2	100.00%	

Табл. 32. Анализ на връзката между наличие на тиреоидит на Riedel и следоперативна парализа/ пареза на рекурентния нерв.

Средният болничен престой е 8.67 дни, а медианата е 7 дни. Най-кратката хоспитализация продължава 3 дни, а най-продължителната - 36 дни.

VI. ОБСЪЖДАНЕ

В настоящия доклад МТТиПП са разгледани като отделна и обособена група медиастинални тумори, което по наши данни до сега не е извършвано в нито един учебник по торакална, кардио-торакална или обща хирургия. Това спомага за повишаване информираността и компетентността за тази рядка патология на медицинските специалисти, намаляване на интра- и постоперативните усложнения, удължаване на общата преживяемост, а също и скъсяване периода за временна нетрудоспособност и произлизащите от това икономически последици. В дисертационния труд следва последователно обсъждане на поставените задачи.

1. Създаване на единна хистологична класификация на МТТиПП.

Съществуват множество класификации на МТТиПП например: според анатомичния си произход (от щитовидна и паращитовидни жлези); по степен на малигненост (бенигнени и малигнени); по произход (първични и вторични); лобарна предилекция (десен, ляв лоб или двустранни); медиастинална локализация (горен, преден, среден и заден медиастинум); анатомично ниво на каудален десцензус (до нивото на аортна дъга, до бифуркация на трахеята и др.). Според литературни данни по-голямата част от медиастиналните струми са вторични (98%), докато само 2% са първични [13]. В нашия доклад вторична РСС има при 43/48 случаи (89.58%). Останалите 5 пациенти са с данни за тиреоидит на Riedel, тиреоиден параганглиом (по същество отново вторични, тъй като десцендират от шията), рецидивен параганглиом на щитовидната жлеза с чисто медиастинална локализация и 2 пациенти с първичен медиастинален паратиреоиден аденом.

На база направения литературен обзор предлагаме следната хистологична класификация на МТТиПП (фиг. 25):

1. Медиастинални тумори с произход от щитовидната жлеза:

1.1. Доброкачествени тумори:

1.1.1. Ретростернална струма (РСС, вторична медиастинална струма).

1.1.2. Ектопична щитовидна жлеза (ЕЩЖ, първична медиастинална струма).

1.1.3. Тиреоидни остатъци (ТО).

1.1.4. Забравена щитовидна жлеза.

1.1.5. Киста на щитовидна жлеза.

1.1.6. Солитарен фиброзен тумор на щитовидната жлеза.

1.1.7. Амилоидоза на щитовидната жлеза.

1.1.8. Параганглиом на щитовидната жлеза.

1.2. Злокачествени тумори:

1.2.1. Карцином на щитовидната жлеза в първични и вторични струми.

1.2.2. Първичен тиреоиден лимфом (ПТЛ).

1.2.3. Метастаза в медиастинални л.в. от тиреоиден карцином.

2. Медиастинални тумори с произход от паращитовидната жлеза:

2.1. Доброкачествени тумори:

2.1.1. Паратиреоиден аденом (ПА).

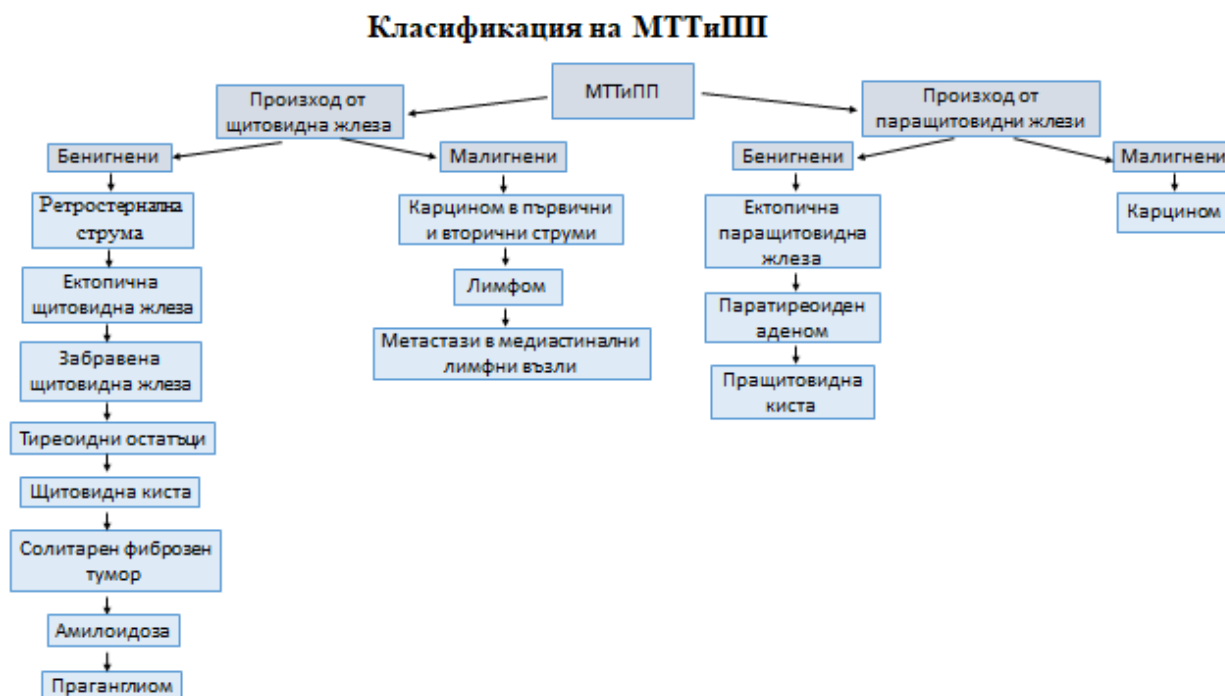
2.1.2. Ектопична медиастинална паращитовидна жлеза.

2.1.3. Киста на паращитовидна жлеза (КПЩЖ).

2.2. Злокачествени тумори:

2.2.1 Паратиреоиден карцином (ПК).

3. Инфилтрация на медиастинална щитовидна или паращитовидна жлеза от съседни тумори.



Фиг. 25. Хистологична класификация на МТТнЩ.

2. Предлагање на единна дефиниция на РСС.

В литературата съществуват различни определения за РСС, което води до различни и нееднородни резултати в различните проучвания. Съществуват поне 10 различни дефиниции за РСС [41], които съществено се различават една от друга. Т. нар. клинична дефиниция на Rios представлява щитовидна жлеза с ретростернална част без екстензия на шията [125]. Нашият екип използва именно това определение, тъй като то е най-просто, като разширяваме обхвата

на локализация, замествайки термина “ретростернална“ с “медиастинална“, а също и обективизирайки наличието на медиастинална част с образни изследвания. Според нас изискването на Torre [151] за хиперекстензия на врата е неправилно, защото при наличие на някои заболявания не е възможна дорзална флексия на главата. Определението на Hsu за тиреомегалия под нивото на манубриума [66] и конкретизацията на Eschaperase за локализация най-малко 3 см. под манубриума [44] според нас също не са приложими при всички пациенти. Възможно е например и при по-малък десцензус да има анатомична близост или инфилтрация на жизнено важни структури или да се появят ситуации, повишаващи риска от ятрогенна увреда и налагащи извършването на манубриотомия или друг оперативен достъп до медиастинума. Аналогично ние не смятаме за уместно използването на дефиницията на Occhipinti, която включва по-голямата част от РСС да е разположена под нивото на горната торакална апертура [109], на Katlic за необходимостта 50 до 100% от формацията да се разполага интраторакално [76] или да е налична екстензия до нивото на четвърти гръден прешлен, аортната дъга или карината, описани съответно Lindskog [57], Crile [40] и Sancho [133]. Така в този десертационен труд се използва следното определение: РСС представлява увеличена щитовидна жлеза, част от която е разположена в медиастинума при извършване на образно изследване без шийна екстензия. Отбелязваме необходимостта да се въведе единна общоприета дефиниция в медицинската общност, за да се даде възможност за получаване на единни и по-точни резултати от провежданите бъдещи научни клинични проучвания.

3. Проучване на честотата, половото и възрастовото разпределение на МТТиПП.

Честотата на интраторакалната струма сред пациентите, при които се извършва тиреоидектомия варира от 1 до 30% [4, 22, 43, 118, 24, 42]. Докладваната честота на медиастинална гуша е 0.16 - 3.3% от всички новообразувания на щитовидната жлеза [30]. В 4.15% от КТ-изображенията на гръден кош се открива РСС [120]. Тя представлява 1.62 - 12% от медиастиналните новообразувания [30, 42]. Честотата на цервико-медиастиналните струми е 99.12%, а на автономните/ ектопичните е 0.88% от всички медиастинални гуши [118]. Най-често срещаната локализация на ЕЩЖ извън шията е медиастинума [143], като тя представлява <1% от всички РСС [111, 138]. ЕЩЖ е с честота сред населението от 1:300 000 [158]. Наличието на съпътстващо заболяване на щитовидната жлеза се асоциира с увеличена честота на ЕЩЖ в сравнение с нормалната популация от 1 на 4 000 до 8 000 [143]. Малигнената дегенерация на ектопична тиреоидна тъкан е изключително рядко срещана. Вероятността на развитие на рак в ЕЩЖ е <1%, като преобладават диференцираните карциноми, от които папиларният е най-често срещан [158]. Честотата на екстраадrenalните параганглиоми с произход от щитовидната жлеза е <1% [168]. Тиреоидният лимфом представлява 1-5% от всички злокачествени заболявания на щитовидната жлеза и 2% от екстранодалните лимфоми [112]. Докладвано е, че 15.9% от парашитовидните жлези са с ектопична локализация, като 4.3% се откриват в медиастинума [149]. От всички ПАи 20% са ектопични, а от тях 80% се разполагат в преден медиастинум [24]. В 1.4% от образните изследвания се открива ПА при наличие на първичен хиперпаратиреоидизъм [67]. В друго проучване в 21% от хиперпаратиреоидните пациенти се открива медиастинален тумор, а честотата

на ПК е едва 0.25% [106]. Истинските медиастинални паратиреоидни тумори, съпроводени с първичен хиперпаратиреоидизъм, налагащи медиастиномия, са редки - 1.4% [128]. Честотата на КПЩЖ варира между 0.08 - 3.4% от случаите с тиреоидна или паратиреоидна резекция [144]. За период от 15г. в Клиниката по гръдна хирургия са оперирани 48 пациенти с МТТиПП, което потвърждава рядкостта на тази патология. Честотата на МТТиПП от всички резекции на медиастинални тумори е 11.9%, което съответства на резултатите от литературата.

По литературни данни повечето МТТиПП преобладават при представителите от женски пол. Така докладваните съотношения жени:мъже при РСС са 1.7:1 [100]; 3.8:1 [113] и 4:1 [17]. Инцидентният тиреоиден карцином засяга основно жени [72]. Вероятно това се дължи на по-честата патология като цяло на заболяванията на щитовидната жлеза при жените. ЕЩЖ също е по-честа при жените, отколкото при мъжете при съотношение 3:1 [30] и 4:1 [123]. El Hamoui и др. обаче не установяват полово предилекция [53]. ТПГ също показва ясно изразена предразположеност към жените (съотношение жени:мъже 4.4:1 и 5.3:1) [101, 168]. Yue и др. обаче не откриват полово предразположение при ТПГ [169]. При пациентите с ПТЛ отново жените са по-често засегнати (съотношението жени:мъже варира от 2:1 до 8:1) [58]. Други автори също потвърждават основно засягане на жени при ПА [121] при съотношение жени:мъже 3:1 [37]. Повечето КПЩЖи се срещат също при жени [48] при съотношение жени:мъже 1.85:1 [116]. За разлика от тези резултати медиастиналният ПК се среща по-често при мъже (60%) [137]. Според нашия анализ МТТиПП засягат по-често жени при съотношение жени:мъже 3:1, което е в съответствие с литературата.

Съобщава се средна възраст на заболялите с РСС от 47.6 г. [113] и 54 г. [17]. Установява се, че пациентите с РСС са по-възрастни от тези с цервикална струма (62 г. спрямо 51 г.) [105]. ЕЩЖ се открива основно по време на детството, юношеството и менопаузата [123]. Средната възраст на пациентите с медиастинален ПА е 45-59.14 г. [53, 121]. Средната възраст на жените с ТПГ е 49.6 г., а на мъжете е 44.2 год. [101]. Сходни резултати за ТПГ получават и други автори: медиана - 48.5 г., средна стойност - 48.2 г. [168]. Пациентите с ПТЛ най-често са около 60-годишна възраст [58]. Повечето КПЩЖи се срещат от четвъртото до петото десетилетие [48], като средната възраст е 49.24 г. [116]. Възрастовият диапазон на пациентите с МТТиПП в нашето проучване е от 23г. до 84г., като медианата е 68 г., а интерквартилният размах е 53.3-73 г.. Намирането на по-висока възраст в нашия доклад може да се обясни със застаряващото население в България.

4. Клиничен и образно-диагностичен анализ на МТТиПП.

По литературни данни преобладаващата част от пациентите с МТТиПП са симптоматични. Установява се, че от случаите с РСС симптоми проявяват 88.6 - 92.8% [17, 100], докато само 7.2 - 11.4% са асимптомни [100, 17]. Подуването на шията е най-честото оплакване съответно при 88.6 - 100% [17, 113]. Диспнея се открива при 40 - 70% [17, 113, 4], болка, дискомфорт, напрежение в гърдите - при 30 - 50% [155, 4], дрезгав глас - при 15.7 - 20% [4, 17], дисфагия - при 12.07 - 26.7% [4, 17, 113]. Синдром на горна празна вена е наличен при 1.72 - 24% [13, 113]. Според Vaïman и др. не се установява статистически значима разлика в честотата на симптомите на глобус и/или дисфагия, задавяне, стридор, кашлица, диспнея между цервикалните и интраторакалните случаи [155]. За разлика от повечето РСС доброкачествената

медиастинална ЕЩЖ обикновено е асимптоматична и се открива случайно [123]. При наличие на оплаквания то те обикновено са болезнена или пулсираща ретростернална маса, диспнея и кашлица [126]. Аналогично по-голямата част от пациентите с ТПГ се представят с асимптоматични солитарни възли [101]. Рядко се съобщава за компресивни симптоми, стридор, дисфагия, диспнея или хемоптиза [101]. Основните симптоми при ПТЛ са формация на шията (88%), дисфагия (45.3%) и дрезгав глас (37.3%) [141]. Най-честите симптоми при КПЩЖ са наличието на шийна формация (41.7%) и компресивна симптоматика (20.6%) [116]. В нашия доклад ние намираме, че всички пациенти постъпват в Клиниката с оплаквания (100%). Тъй като повечето от случаите тук са с РСС, то това съответства на резултатите от литературата за РСС. Трите най-често срещани симптома са: тиреомегалия (подуване на шията) (87.5%), задух/ лесна уморяемост (52.08%) и тежест/ болка в гърдите (29.17%), което е в съответствие с литературните данни. С по-малка честота се срещат кашлица (20.83%), дисфагия/ одинофагия (14.58%), синдром на горна празна вена (14.58%), дрезгав глас (10.42%) и други 13/48 (27.08%). В групата други оплаквания се включват следните подгрупи с най-малка честота: съцебиене (6.25%), редукция на тегло (4.17%), плеврален излив (4.17%), оток на горен крайник (4.17%), калциеви депозити в областта на ръцете (2.08%), болки в крайниците при физически усилия, патологични фрактури (2.08%), болка в раменна става (2.08%), световъртеж (2.08%) и инспираторен стридор (2.08%).

Мнозинството от пациентите с РСС са еутиреоидни - 63.64 - 89.9% [62, 17, 28]; хипотиреоидни са 0.86 - 31.82% [28, 17, 113]; а хипертиреоидни са 4.54 - 14% [17, 113, 17, 28]. Доброкачествената медиастинална ЕЩЖ обикновено е еутиреоидна [123]. Според други автори обаче по-голямата част от пациентите

са с хипотиреоидизъм [68], независимо от наличието на нормална ортотопична щитовидна жлеза [126]. Според някои автори производството на катехоламини при ТПГ и е често срещано (около 50% от случаите) [21], но според други само 3% от тези тумори са секретирани [169]. ПТЛ не се асоциира със специфичен тиреоиден статус. В 80-90% от случаите първичният хиперпаратиреоидизъм се дължи на наличието на един аденом [39]. Рефрактерен или рецидивиращ първичен хиперпаратиреоидизъм може да се дължи на непълна резекция, развитие на втори аденом или метастатичен рак [65]. Медиастиналният ектопичен ПА е причина за персистиращ хиперпаратиреоидизъм и хиперкалциемия в приблизително 0.8% от итеративните паратиреоидектомии [53]. Най-често съобщаваните прояви при хиперпаратиреоидизъм са остеоартикуларни с болка в костите (66.6%), патологични фрактури (28.5%) и остеопороза (23.8%) [53]. Медиастиналният ПК има по-високи серумни нива на калций и ПТХ спрямо медиастиналния ПА [137]. При сравняване между медиастиналния и ортотопичния ПК се установява, че те имат подобни серумни нива на калций и ПТХ и висок риск от хиперкалциемична криза [71]. КПЩЖи са нефункционални в 61.6 - 90% от случаите [116, 144]. Според други автори хиперпаратиреоидизъм е наличен при 17.5% [116]. В настоящия доклад от извършените предоперативни параклинични изследвания за функционален статус на щитовидна и паращитовидни жлези се установява следното: еутиреоидизъм в 75%, хипертиреоидизъм - 20.83%, хипотиреоидизъм - 4.17%, хиперпаратиреоидизъм - 4.17%. Съответно на резултатите от други автори повечето пациенти са еутиреоидни, което показва, че въпреки наличието на обемен тумор на щитовидната жлеза, то той е несекретирал в мнозинството от случаите. Съществува разминаване по отношение на дистиреоидизма. По литературни данни повечето от случаите са хипотиреоидни, докато нашите резултати показват, че преобладават хипертиреоидните пациенти. Всички

пациенти с ПА имат хиперпаратиреоидизъм ($n=2$ - 100%). По отношение на резултатите от пълна кръвна картина се установява левкоцитоза при 22.92% и анемия при 14.58%. Това може да се обясни с хроничния тумор-индуциран възпалителен процес.

Не се доказва връзка между пола и наличието на определени симптоми ($p>0.05$), следователно няма разлика в оплакванията при жените и мъжете. Полът и функционалният статус на щитовидната жлеза не се доказват като фактори за тиреомегалия ($p>0.05$). Това показва, че въпреки по-честото срещане на МТТиПП при жените, това не се асоциира с по-голяма честота на тиреомегалия при женския пол. Също така тиреомегалията не се асоциира с промяна във функционалният статус. Наличието на хиперпаратиреоидизъм също значимо по-рядко води до тиреомегалия ($p=0.013$): нито един пациент (0%) с хиперпаратиреоидизъм няма тиреомегалия, докато сред пациентите без хиперпаратиреоидизъм тиреомегалията е с честота 91.3%. Този резултат се обяснява с това, че двамата пациенти с хиперпаратиреоидизъм имат значително увеличена паращитовидна, а не щитовидна жлеза. С гранична значимост е връзката между наличието на анемия и задух/ лесна умояемост ($p=0.099$). От пациентите с анемия за такъв симптом съобщават 85.7% на фона на 46.3% от тези без анемия. Този резултат е ключ за бъдещо проучване за оценка етиологията на задуха при МТТиПП: 1) дължащ се на компресивния ефект на тумора; 2) на анемията; 3) на комбинация от фактори. Важно е да се отбележи, че шийната тиреомегалия не се асоциира с компресивна симптоматика (задух/ лесна умояемост, кашлица, дисфагия/ одинофагия, тежест/ болка в гърдите, синдром на горна празна вена, дрезгав глас).

Докладваната честота на предходна резекция и рецидивираща струма е 1.7-30%, като най-честата предходна резекция е субтотална тиреоидектомия

[66, 13]. Наличието на ектопична паращитовидна жлеза е една от причините за неуспех на операциите за хиперпаратиреоидизъм в 2–4% от случаите, като в едно проучване 78% от пациентите имат предшестваща цервикална експлорация, а при 5% се извършва предходна гръдна операция [91]. В едно проучване рецидив на КПЩЖ се открива при 27.83% от случаите [116]. Освен това ектопичният медиастинален ПК се свързва с висок процент на повторни операции (38.9%) [15].

В представения доклад рецидив на заболяването или реоперация е наличен при 20.83%. Най-често извършваната предходна резекция е субтоталната тиреоидектомия в 10.42%, което съответства на резултатите от други автори. С по-рядка честота е провеждането на: лобектомия (4.17%), тиреоидектомия само на цервикалната част на струмата (2.08%), тотална тиреоидектомия и левостранна шийна лимфодисекция заради малигнен медиастинален параганглиом на щитовидната жлеза (2.08%), паратиреоидектомия заради аденом на паращитовидна жлеза (2.08%). При 4.17% се извършват 2 предходни операции на щитовидната жлеза. Реоперациите могат да се дължат на няколко причини: 1) липса на адекватна предоперативна образна оценка на медиастиналната локализация на тумора; 2) извършване на първоначалната резекция от общ или ендокринен хирург и липса на разположение на гръден хирург; 3) резекция само на цервикалната част на тумора; 4) поява на рецидив; 5) необходимост от медиастинална лимфна дисекция; 6) поява на метастази. Това води до необходимост от извършването на повторна резекция, която е с по-голяма сложност поради променената анатомия и наличието на множество сраствания. Наличието на рецидив значимо по-рядко се свързва с установена тиреомегалия ($p=0.013$), което е обяснимо с това, че останалата тиреоидна тъкан след предходна

операция рядко нараства до толкова големи размери, за да е палпируема на шията.

По литературни данни най-честата коморбидност при пациенти с РСС е хроничната обструктивна белодробна болест (52.3%) [120]. В нашия анализ обаче намираме, че най-често срещаното придружаващо заболяване е артериална хипертония при 58.33%. Освен това МТТиПП често се съчетават и с наличие на втори тумор. Така, данни за друго злокачествено заболяване има при 16.67%, от които със синхронен тумор са 10.42%, а с метакхронен карцином са 6.25%.

Образните методи заемат първостепенна роля в предоперативната диагностика на МТТиПП. Те служат за определяне анатомичната локализация, оценка на размерите, наличието на компресия, инфилтрация на околните структури, резектабилността и стадирането на туморите. Някои автори съобщават ехографията на щитовидната жлеза като първи образен метод при 96.7% от пациентите [4]. В друг доклад диагностиката се основава съответно в 82.9% и 17.1% от случаите съответно на КТ+рентгенография и КТ+рентгенография+ехография [5].

Най-честата находка при ехография на щитовидната жлеза е мултинодуларност (60%) и наличие на смесени солидни/ кистозни нодули (43.4%) [4]. Ехографското изследване обаче разкрива десцендиращия характер на гушата само при 20.69% [113]. Ехографията не е подходящ метод за оценка на медиастиналната част на тумора поради интерференцията с костния скелет. При извършване на цветна доплерова ехография на ТПП обикновено се открива солиден нодул с променлива ехогенност, интензивна интра- и перинодуларна хиперваскуларизация, наподобяващ други тиреоидни неоплазми [101]. Образно ПТЛ се представя като голяма, солидна, хипоехогенна, едностранна

тиреоидна маса с повишена васкуларизация и ангажиране на съседните меки тъкани [141].

Рентгенографията при РСС показва засенчване в областта на шията, спускащо се към горен медиастинум при 73.27% [113]. Девиация на трахеята се установява при 51.4 - 100% [5, 113, 163]. Трахеална компресия се докладва при 77.2% [163]. В друго проучване при 100% от пациентите се установява девиация или компресия на трахеята [28]. Стеноза на трахеята се открива при 4.31 - 66% от случаите [13, 113]. ЕЦЖ се изобразява като медиастинално засенчване в 70%, понякога с наличие на калцификати [111].

КТ е средство на избор за предоперативна оценка в 85.22% [161]. Според резултатите от един доклад в 100% от КТ-находките при РСС има данни за горно-медиастинална маса, девиация и стеноза на трахеята [5]. Чрез КТ се потвърждава компресия на трахеята в 88.6%, на хранопровода - в 12.8% и комбинирана компресия на трахея/ хранопровод - в 25.7% [155]. РСС е хиперденсна (70-85 Hounsfield единици) хетерогенна преваскуларна медиастинална маса с интензивно и продължително усилване на сигнала след прилагане на интравенозен контраст, представляваща продължение на цервикалната щитовидна жлеза [24]. ТПГ се представя като добре дефинирана хомогенна изоденсна или леко хиподенсна маса със силно усилване при използване на контраст, с области с по-ниско затихване, представляващи некроза, кръвоизлив и/или тромби [21, 169]. ПТЛ показва слабо контрастиране [154]. ПА е спонтанно хиперденсен [121], а при хиперфункция е предимно хиперваскуларен и показва високо усилване на сигнала след контрастиране [36]. Функционалните КППЦЖи се представят като хомогенни области с ниска плътност [99]. КТ е един от най-често използваните методи за образна диагностика на ПК с чувствителност от 100% [71].

На ЯМР РСС се представя като маса с хетерогенен висок интензитет на сигнала на T2-секвенциите поради наличието на кръвоизливи, некрози, кисти или калцификати [109]. Описани са чувствителност, специфичност и точност на ЯМР съответно от 92%, 88% и 87% [24]. ЕЩЖ на T1-образите е изо- до леко хиперинтензна, а на T2 показва лек хиперинтензитет спрямо мускулите [7]. При ТПГ T1W1-образите показват еднакъв или слаб сигнал, докато при T2W1 има среден, висок или неравномерен смесен сигнал [169]. Дифузионното изобразяване показва висок сигнал [169]. ПТЛ има нисък интензитет на T1-образите и висок интензитет на сигнала на T2-изображенията [154]. Функционалните КЩЖ са изоинтензни поради наличието на серозно течно съдържимо [99].

Радионуклидното изобразяване с ^{99m}Tc -пертехнетат, I-123 или I-131 е полезно при функционална оценка на ЕЩЖ [68]. Поглъщането на радиоизотопа обикновено е много слабо в ЕЩЖ [30] като диагнозата се потвърждава в случай на хиперфункционалност [74]. Сцинтиграфия с радиоизотоп I-123 е полезна при метастатичен рак, като чрез него 1/3 от папиларните и 2/3 от фоликуларните карциноми могат да бъдат изобразени [5. Aghajanzadeh M]. Изобразяването на ТПГ с ^{68}Ga -ДОТА-ТАТЕ ПЕТ/КТ и ^{123}I -MIBG показат висока специфичност и чувствителност [52]. Паратиреоидната сцинтиграфия с ^{99m}Tc -сестамиби има чувствителност от 75-100% и специфичност от 75-90% [8]. Ехографията и сцинтиграфията с ^{99m}Tc -MIBI заедно достигат почти 100% чувствителност и положителна предиктивна стойност от 97.4% [8]. Докладвана е чувствителност от 69.2% на ^{99m}Tc -MIBI в диагностиката на ПК [71]. Общата чувствителност (степен на идентификация) на паратиреоиден SPECT/CT е 86% [165].

Най-често използваните методи за образна диагностика в нашето проучване са КТ (85.42%), рентгенография на гръден кош (75%), цервикална ехография (47.92%) и торакална ехография (14.58%), което съответства на резултатите от други автори. С по-малка честота се прилагат SPECT/CT (4.17%), ЯМР (2.08%), ПЕТ/КТ (2.08%), сцинтиграфия (2.08%) и сцинтиграфия+SPECT (2.08%). Всички те обективизират наличието на медиастинален тумор. Девиация на трахеята по КТ-данни се установява при 56.25%, което съответства на литературните данни.

Резултатите показват значима връзка между наличието на тиреомегалия и девиация на трахеята ($p=0.004$): пациентите с тиреомегалия много по-често имат девиация на трахеята (64.3%) в сравнение с тези без тиреомегалия (при нито един не е установена девиация на трахеята). Това логично се обяснява с факта, че при увеличаване размерите на щитовидната жлеза рискът от контралатерално изместване на трахеята нараства. Не се доказва връзка между установената с КТ девиация на трахеята и симптомите ($p>0.05$). Интересен е фактът, че девиацията на трахеята не води до нарастване на оплакванията от задух/ лесна уморяемост, кашлица или дисфония. Те вероятно са зависими от диаметъра на трахеалния лумен, а не от изместването на анатомичното местоположение на трахеята.

На база образните данни спрямо компарменталното разделяне на медиастинума МТТиПП се разделят на локализирани в: горен, преден, среден и заден медиастиnum. По данни на литературата РСС най-често се разполага в преден медиастиnum в 80-84.48% [131, 42, 13, 113], следвана от заден медиастиnum в 15.52-16.8% [113, 13, 42] и само при 14% лежи, както в преден, така и в заден медиастиnum [13]. Локализацията на ЕЩЖ обикновено е предно-медиастинална, докато в 10-15% тя е средно или задно-медиастинална [138]. В

един доклад се описва, че от оперираните медиастинални паратиреоидни тумори 79.76% се локализируют в преден и 20.24% - в заден медиастиnum [106]. Установява се в един анализ, че 89.5% от ПКИ се намират в предно-горен медиастиnum, 10.5% - в среден медиастиnum, като в заден медиастиnum не се откриват такива [71]. Около 10% от КПЩЖи се визуализируют в медиастиnumа, по-често в преден медиастиnum [69]. Според други автори най-честата локализация на КПЩЖи е в горен медиастиnum (19.3%) [116].

Съществува и друго разделяне, а именно на пре- и ретроваскуларни тумори. В един анализ честотата на преваскуларните медиастинални струми е 67.6-73.11% [118], а на ретроваскуларните е 32.4% [17]. Автономните гуши се разполагат в 87.5% преваскуларно и в 12.5% - ретроваскуларно [17].

Друго класифициране на МТТиПП е на ретростернални, ретротрахеални и ретроезофагеални. Най-честа е ретростерналната (75.7%), следвана от ретротрахеалната (12.8%) и ретроезофагеалната гуша (11.4%) [155]. Едновременно ретротрахеално и ретроезофагеално разположение се установява при 3.3% [4].

По отношение на кранио-каудалната локализация Huins и др. предлагат нова 3-степенна система за класификация на РСС, базирана на връзката с аортната дъга и дясното предсърдие [66]. Докладвана е следната честота: тип 1 (над аортната дъга) е най-често срещана (73.3%), следвана от тип 2 (между аортната дъга и перикарда) (23.3%) и тип 3 (под дясното предсърдие) (3.4%) [4]. Според други автори цервико-медиастиналните струми се простират над, на и под нивото на аортната дъга съответно при 76.72%, 18.10% и 5.17% от пациентите [113]. Така, в друг анализ множеството от случаите са над аортната дъга (93.18%), а под аортната дъга са само 6.82% [28]. Тези резултати показват, че с увеличаване нивото на десцензус, честотата на РСС намалява.

Друго разделяне е според латералната предилекция. Според Vaiman и др. гушата ангажира един лоб в 75.7% и двата лоба на жлезата в 24.3% [155]. Установява се, че РСС в 61.37% е с левостранна, в 27.27% - с десностранна и в 11.36% - с двустранна локализация [28, 83]. Това съвпада с резултатите на Sand и др., според които левият лоб на щитовидната жлеза (70%) десцендира в гръдния кош по-често от десния [134]. Perincek и др. също доказват по-честа ретростернална пропация вляво (90.3%) [120]. Други автори обаче получават различни резултати: най-често се среща десностранната РСС - 49.13%, следвана от левостранната - 31.04% и двустранната - 19.83% [113]. Не е известна латерализация при медиастиналните параганглиоми, тъй като почти еднаква честота се наблюдава в ляв и десен лоб (48.4% срещу 43.9%), а 7.5% се намират в истмуса [101]. Най-честата локализация на КПЩЖ е ляв лоб на щитовидната жлеза (31.6%) [116].

Според нашите данни за медиастинална локализация на МТТиПП те най-често се разполагат изцяло в горен медиастинум (64.58%), като ние използваме 4-компарменталния модел за делене на медиастинума. По-редки локализации са горен+преден (22.92%), горен+заден (14.58%) и горен+среден медиастинум (2.08%). Тези данни съвпадат с литературата макар повечето проучвания да използват 3-компарменталната система за разделяне на медиастинума. Спрямо ниво на каудален десцензус МТТиПП най-често десцендират до нивото на аортната дъга (33.33%). С по-малка честота са десцензусът до 3 см. под югулума (25%), бифуркацията на трахеята (14.58%), брахиоцефалните вени (12.5%), горна пулмонална вена (6.25%), в. азигос (6.25%) и пулмоналната артерия (2.08%).

Доказва се значима връзка между локализацията изцяло в горен медиастинум и наличието на рецидив: пациентите с рецидив на заболяването

значимо по-рядко имат локализация изцяло в горен медиастинум ($p=0.022$). Това означава, че рецидивът обикновено възниква по-дистално. Установява се с гранична значимост, че пациентите с туморна локализация в горен+заднен медиастинум по-често съобщават за дисфагия/ одинофагия ($p=0.053$), което се обяснява с анатомичното разположение на хранопровода. Десцензусът до нивото на аортна дъга се свързва с девиация на трахеята с гранична значимост на връзката ($p=0.064$), като пациентите с туморен десцензус до аортна дъга по-често имат КТ-данни за девиация на трахеята. Десцензусът до бифуркацията на трахеята се асоциира с наличието на синдром на горна празна вена с гранична значимост ($p=0.053$), като туморите с десцензус до бифуркацията по-често се проявяват със синдром на горна празна вена. Десцензусът до горна пулмонална вена се доказва, че се свързва с проявата на дрезгав глас ($p=0.025$), като пациентите с десцензус до горна пулмонална вена много по-често съобщават за този симптом. Пациентите с туморен десцензус до 3 см. под югулума по-рядко се оплакват от задух/ лесна умояемост ($p=0.030$), тежест/ болка в гърдите при гранична значимост на връзката ($p=0.081$), по-рядко имат КТ-данни за девиация на трахеята ($p=0.001$). Тези резултати показват, че вероятно за проява на задух, тежест в гърдите и девиация на трахеята е необходимо по-дълбоко разположение на МТТиПП в медиастинума.

Спрямо лобарната предилекция на туморите са обособени следните групи: ангажиране на двата лоба, но основно десен (41.67%); ангажиране на двата лоба, но основно ляв (18.75%); еднакво засягане на двата лоба (14.58%); само ляв лоб (14.58%); само десен лоб (8.33%). МТТиПП могат да се разделят и на 3 групи, а именно: засягане на двата лоба (75%), само на ляв (14.58%) и само на десен лоб (8.33%). Тези резултати показват, че МТТиПП в 41.67% ангажират двата лоба, но основно десен лоб, а също и че двата лоба са

засегнати в 75% от случаите. Нашите резултати се различават от литературата по това, че според нас МТТиПП имат обикновено двустранно ангажиране. В литературата повечето автори съобщават за по-често засягане на ляв лоб и монолатерално заболяване. Вероятно това се дължи на факта, че повечето случаи в нашия доклад са с РСС, която обикновено е двустранна. Доказва се, че локализацията в десен лоб по-често се свързва с разположение в заден медиастинум, макар значимостта да е гранична ($p=0.096$). Още една връзка с гранична значимост е по-честото ниво на десцензус до бифуркацията на трахеята при ангажиране на десен лоб ($p=0.096$). При проучване на Malvetug и др. обаче също се доказва, че дълбоко разположената в медиастинума РСС обикновено е десностранна и ретротрахеална, което вероятно се дължи на ориентацията на аортната дъга [93]. При ангажиране на двата лоба (независимо от това дали някой от двата лоба е по-засегнат от другия) се установява, че няма нито един пациент с девиация на трахеята по КТ-данни ($p=0.002$). Това предполага, че за да предизвикат девиация на трахеята МТТиПП трябва да бъдат монолатерални. При ангажиране на двата, но основно десен лоб значимо по-често се установява задух/ лесна уморяемост ($p=0.045$), а също и туморна локализация до нивото на в. азигос при гранична значимост на връзката ($p=0.066$).

5. Оценка на инвазивната диагностика на МТТиПП.

Като инвазивни диагностични методи при МТТиПП ние използваме ФБС, ТАБ и true-cut биопсия. Резултатите от гефрира също са разгледни тук, тъй като той се извършва в началото на оперативната интервенция и предопределя обема на резекция. Извършваме предоперативна ФБС при

всички болни (100%). Най-честата находка е стеноза/ компресия на трахеята в 52.08% от случаите. С по-малка честота се открива оток на гласни връзки, трахея и/или бронхи (22.92%) и предоперативна парализа/ пареза на 1/2 гласни връзки (12.5%). Според литературни данни предоперативна едностранна парализа и пареза на гласните струни се открива съответно в 2.59% и 3.44% [113]. По-високата честота на предоперативната парализа/ пареза на гласни връзки при нас се обяснява с по-високата честота на малигнена хистопатология. От извършените лаваж, трансбронхиална/ транстрахеална ТАБ и фиброщипкова биопсия при нито 1 случай не се поставя точна предоперативна диагноза. Отчитаме провеждането на ФБС от съществено значение за верификация предоперативната парализа/ пареза на гласни връзки поради медико-правни причини. Локализацията в заден медиастинум се свързва по-рядко с парализа/ пареза на 1/2 гласни връзки ($p=0.033$). Парализата/ парезата на гласни връзки се асоциира с дрезгав глас, като пациентите с парализа/ пареза по-често са съобщават за този симптом ($p=0.010$). Пациентите с тиреомегалия по-често имат стеноза/ компресия на трахеята ($p=0.008$). Логично при увеличаване размерите на щитовидната жлеза, локализирана около трахеята, рискът последната да бъде компресирана/ стенозирана нараства. Стеноза/ компресия на трахеята се наблюдава по-често при десцензус до бифуркацията ($p=0.099$), но по-рядко при десцензус до 3 см. под югулума ($p=0.007$). Следователно с увеличаване нивото на десцензус рискът от стеноза/ компресия на трахеята нараства. При наличие на стеноза/ компресия на трахеята значимо по-често има и синдром на горна празна вена ($p=0.010$), но значимо по-рядко дрезгав глас ($p=0.020$). Позитивната асоциация между стеноза/ компресия на трахеята и синдрома на горна празна вена вероятно се дължи на анатомичната близост на двете структури и способността на тумора да ги компресира едновременно. Пациентите с туморен десцензус

до 3 см. под югулума по-рядко имат оток на гласни връзки, трахея или бронхи ($p=0.044$). Това показва, че за получаване на оток на трахео-бронхиалното дърво е необходим по-голям медиастинален десцензус на МТТиПП. Пациентите с оток на гласни връзки, трахея или бронхи много по-често съобщават за задух/ лесна уморяемост ($p=0.039$), като при тях по-често се наблюдава и синдром на горна празна вена ($p=0.004$). Открива се интересна връзка а именно, че отокът на трахео-бронхиалното дърво може да води до субективен задух/ лесна уморяемост. Вероятно синдромът на горна празна вена води до съдова стаза и съответно причинява оток и на трахео-бронхиалното дърво.

Според резултати на Mercante и др. предоперативната цитология е малигнена или подозрителна за такава в 10% от случаите, докато следоперативната хистология е положителна при 18%, следователно ехографски-навигираната ТАБ предсказва половината от случаите със злокачествено заболяване при РСС [100]. Алтернатива е КТ-навигираната ТАБ. Цитологичната диагностика при ТПП е с ниска диагностична стойност. Дебелоиглената режеща биопсия е по-информативна при всички МТТиПП. В един анализ при ПТЛ чувствителността на дебелоиглената режеща биопсия в сравнение с ТАБ е 93% спрямо 71% [141].

В нашето проучване диагностична ТАБ/ true-cut биопсия от тумора се извършва при 18.75%, като малигнена предоперативна хистологична находка се установява при 12.5%. Най-честият злокачествен тумор е папиларният карцином (4.17%). Всички 6 пациенти с карцином, установен от предоперативна ТАБ/ true-cut биопсия, са потвърдени от окончателната постоперативна хистология, но в допълнение са открити още 3. Положителната предиктивна стойност на предоперативната ТАБ/ true-cut биопсия е 100% (CI

54.07 до 100.00%), отрицателната предиктивна стойност е 92.86% (CI 83.77 до 97.04%) при чувствителност от 66.67% (CI 29.93 до 92.51%) и специфичност от 100.00% (CI 90.97 до 100.00%).

Извършването на интраоперативен гефрир е от важно значение за правилния оперативен подход с изключение на параганглиома, където гефрирът изключително рядко дава точна диагноза. В настоящия доклад интраоперативен гефрир се извършва при 20.83%, от които бенигнен резултат има при 14.58%, а малигнен при 6.25%. Положителната и отрицателната предиктивна стойност на гефрира при съпоставянето му с трайния постоперативен хистологичен резултат е съответно 66.67% (CI 24.23 - 92.60%) и 100.00% (CI 59.04 - 100.00%) при чувствителност и специфичност съответно от 100.00% (CI 15.81 - 100.00%) и 87.50% (CI 47.35 - 99.68%).

6. Анализ на хирургичните достъпи, обема на резекция и наличието на цервикална и медиастинална лимфаденомегалия при МТТиПП.

Индикациите за оперативно лечение при нодуларна струма включват: 1) двустранна гуша, притискаща трахеята и наличие на диспнея в легнало положение; 2) неповлияващ се от фармакотерапия хипертиреозидизъм; 3) бързо нарастващи нодули и риск от малигнизация; 4) гигантска струма, компрометираща естетичния външен вид [55]; 5) за предотвратяване усложненията от прогресивен ретростернален растеж [16]. Според Tikka и др. основна причина за оперативно лечение е наличието на компресионна симптоматика в 96.6% от случаите [150]. Докато нефункционалните и асимптоматични КПЩЖи не налагат задължителна резекция, повечето функционални КПЩЖи изискват оперативно лечение [45]. Лечението на

първичния хиперпаратиреоидизъм безспорно е хирургично, като успех се постига в 95% от случаите [39].

Оисаните оперативните достъпи са самостоятелна цервикотомия по Kocher, парциална проксимална срединна стернотомия, тотална стернотомия, торакотомия (задностранична, предностранична и странична), медиастиноскопия, VATS и RATS.

Проучванията в литература показват, че цервикотомията по Kocher е основен хирургичен достъп при почти всички РСС: 84 - 96.6% [17, 43, 156, 66, 62, 161, 5, 155]. Екстрацервикален достъп се извършва при 3.4 - 16% от случаите [17, 66]. Докладваната честота на отделните видове екстрацервикален достъп е следната: 16% - цервико-стернотомия [156], 5.5 - 12.2% - стернотомия [62, 105], манубриотомия (3.1%) [66], тотална стернотомия (6.6%) [66] или торакотомия (4%) [66]. Стернотомията позволява отличен оглед на предногорен медиастинум и големите кръвоносни съдове, но не предоставя адекватна експозиция на среден и заден и медиастинум [23]. Въпреки това понякога тя е приложима и при задно-медиастинална локализация на МТТиПП [43]. Гушата с пара- и ретротрахеална, парааортална и ретроезофагеална локализация е най-достъпна чрез торакотомия или торакоскопия [23]. Предната торакотомия е лесен за извършване достъп, но визуализацията на десния РЛН е затруднена и не се препоръчва при левостранна РСС поради наличието на супра-аортни съдове [17]. Постеролатералната торакотомия позволява директен достъп до паратрахеалното пространство, но е свързана със значителна постоперативна болка [60]. Докато повечето медиастинални ПАи могат да бъдат резецирани чрез цервикален разрез, то това не е възможно в 1-2% от случаите [67]. Алтернативни достъпи са медиастиноскопия, торакотомия, стернотомия, VATS и RATS. В едно проучване 62 от тези тумори успешно се отстраняват

чрез цервикотомия, а 19 изискват медиастинотомия [106]. Други автори използват срединна стернотомия [31]. В един доклад използваните хирургични достъпи са следните: цервикотомия (19%), цервико-манубриотомия (47.6%), субтотална цервико-стернотомия (9.5%), манубриотомия (9.5%), стернотомия (9.5%), торакотомия (4.7%) [53]. Russell и др. съобщават, че 97% от пациентите са успешно излекувани след отстраняване на медиастиналния паратиреоиден тумор [128]. Друг доклад потвърждава ефективността на торакоскопската резекция на медиастиналната паращитовидна жлеза в 78% от случаите, като средното оперативно време е 92 мин., средният болничен престой е 4.7 дни [122]. Подобно на цервикалните КЩЖи, медиастиналните биват резецирани най-често чрез цервикален разрез, но понякога се налага извършването на медиастиноскопия, стернотомия, торакотомия, VATS [47] или RATS. Паратиреоидектомията е единственото радикално лечение на медиастиналния ПК, като успехът ѝ зависи от точната предоперативна локализация.

Проведени са различни проучвания с цел определяне предоперативни фактори, прогнозиращи използването на екстрацервикален достъп. Клинични предиктори за стернотомия са предоперативни симптоми като усещане за напрежение, натиск в гърдния кош (43%) и дисфония (43%) [105]. Невъзможността за палпация на дисталния край на РСС предполага използването на комбиниран достъп [17]. Повечето автори препоръчват извършването на стернотомия при: задно-медиастинална гуша с контралатерално разпространение; ектопична струма с медиастинално кръвоснабдяване; синдром на горна празна вена; значителна девиация на трахеята; когато диаметърът на медиастиналният тумор значително надвишава диаметъра на горната торакална апертура; при ревизионна хирургия; инвазивен рак [42]. Според Tikka и др. струмите с главно интраторакално

разположение, рецидивните гуши, локализация зад или между трахеята и хранопровода и чисто медиастиналните струми се асоциират с необходимост от екстрацервикален достъп [150]. Стернотомия или латерална торакотомия са индицирани, когато РСС води до анатомични вариации в местоположението на РЛН и паращитовидните жлези, а също и при риск от тежко кървене при наличие на венозна конгестия [127]. Едно проучване показва обаче, че от 2 пациенти с данни за обструкция на горна куха вена при 1 се извършва само цервикотомия, което показва, че това не предполага задължителна стернотомия [163]. Двустранните рецидивни задно-медиастинални и ретроваскуларни големи гуши се резецират по-лесно чрез стернотомия, отколкото чрез латерална торакотомия [14]. Установява се, че при повторна операция значително по-често се използва екстрацервикален достъп отколкото самостоятелна цервикотомия (50% срещу 13%) [146]. В проучване на Ayandipiro и др. се показва обаче, че 42% от пациентите с рецидивна РСС биват оперирани чрез цервикален достъп, което показва, че рецидивът не е абсолютна индикация за екстрацервикален достъп [13]. Два основни предиктора за торакален достъп са гуши, разположени в заден медиастинум (ретротрахеални и ретроезофагеални) и достигащи под дъгата на аортата [155]. Според Sadrizadeh и др. обаче нито локализацията в заден медиастинум, нито типа хистопатология са индикация за екстрацервикален подход [131]. Така в тяхно проучване 100% от формациите със задно-медиастинална локализация се отстраняват единствено чрез цервикотомия [131]. Според Vaiman и др. доброкачествените мултинодуларни струми могат да бъдат отстранени в повечето случаи чрез цервикален разрез, дори ако са позиционирани ретростернално, ретротрахеално или ретроезофагеално [155]. Kleid и др. също доказват фактори, свързани с използването на стернотомия като известно или подозирано злокачествено заболяване (процентът на малигнено заболяване в

мултинодуларните струми е 5%), локализация в заден медиастинум с контралатерално разпространение (тип 2B), синдром на горна празна вена, рецидивна РСС или изолирана медиастинална струма тип III без връзка с цервикалната щитовидна жлеза [77]. Изчислено е, че при пациентите, при които се извършва стернотомия, средно 77% от жлезата се намира под *incisura sterni*, докато тези, при които не се извършва стернотомия, средно 27% от жлезата се намира под *incisura sterni* [105]. Cvasciuc и др. предлагат нова класификация на РСС на база КТ-образ, като разделят РСС на 4 типа - А, В, С и D [43]. Тип А е с форма на пирамида с връх насочен надолу, при която обичайният хирургичен достъп е цервикотомия; тип В е с форма на пирамида с връх нагоре, при която се извършва цервикотомия ± манубриотомия или стернотомия ± торакотомия; тип С е медиастинална щитовидна жлеза, свързана чрез педикюл с цервикалната, при която се извършва цервикотомия ± манубриотомия или стернотомия ± торакотомия; тип D е истинска интраторакална или т. нар. „забравена“ гуша, при която се извършва стернотомия ± торакотомия [43]. Според анализ на Sadrizadeh и др. 100% от формациите, които достигат до нивото на аортната дъга, се отстраняват чрез цервикотомия и нито един пациент не се нуждае от екстрацервикален подход, като тази честота се променя съответно на 40% и 60% в случаите с разпространение под най-горното ниво на аортната дъга [131]. Mercante и др. създават класификационна система на РСС спрямо СТ-CSI (Computed tomography-cross-sectional imaging), която позволява идентифицирането на рисковите фактори за екстрацервикален достъп [100]. Така, статистически значими рискови фактори за екстрацервикален подход при РСС са злокачествен хистологичен тип, РСС степен 2 (под конвекситета на аортната дъга в кранио-каудален план) и тип С (разпространение зад трахеята в предно-заднен план) [100]. Malvemu и др. показват, че предиктори за стернотомия са:

разпространение на РСС под конкавността на аортната дъга; разположение главно вдясно от срединната линия; локализацията основно зад трахеята, хранопровода и главните съдове [93]. Huins и др. предлагат друга 3-степенна система за класификация на РСС и съответните оперативни достъпи: 1) при разположение над аортната дъга (Th4) – извършва се цервикотомия; 2) локализацията от аортна дъга до перикарда – манубриотомия; 3) под дясно предсърдие – тотална стернотомия [66]. Според Tikka и др. значими предоперативни предиктори за екстрацервикален подход са интраторакалните струми, разположени под нивото на аортната дъга, тези с форма на айсберг и ревизионната хирургия [150]. Проучване на Casella и др. подчертава ролята на десцензуса на гушата (под аортната дъга), продължителността на заболяването (повече от 14.75 г.) и флогистичния процес (позитивност за Tg-Ab и анти-TPO-Ab) при избора на комбиниран (цервикотомия и стернотомия) достъп [28]. В друг анализ се установява, че всички пациенти, при които се извършва стернотомия, имат тироидна тъкан под нивото на аортната дъга, но не при всички пациенти с тироидна тъкан под аортната дъга се налага стернотомия [105]. Според резултати на Welman и др. само 28% от РСС, които включват аортната дъга, налагат стернотомия и следователно разпространението до аортната дъга не е надежден предиктор за стернотомия [163]. Тироидитът е важен фактор за разширяването до стернотомия и поради тази причина това е едно от противопоказанията за минимално инвазивна хирургия [28]. Sormaz и др. показват, че кранио-каудална дължина на щитовидната жлеза под горната торакална апертура ≥ 66 мм. или обем на медиастиналната част ≥ 162 см³ са свързани с необходимостта от екстрацервикален подход [146]. Рентгенологичното измерване на кранио-каудалната дължина може да се използва за прогнозиране на риска от стернотомия. Така в един анализ средната вертикална дължина на гушата в групата с цервикотомия е 76 мм., докато в

групата със стернотомия тя е 106 мм. [163]. Съществува разлика в теглото на щитовидните жлези, резецирани чрез стернотомия или цервикотомия. Така средното тегло на щитовидните жлези, екстирпирани чрез стернотомия, е 450 гр. (300-1300 гр.), докато съответното средно тегло при цервикотомия е 250 гр. (180-1000 гр.) [13]. Други автори описват средно тегло на препаратите от 156.3 гр. при пациенти с цервикотомия и 307.5 гр. в групата със стернотомия [163]. При сравняване на пациентите с голяма (>100 гр.) с тези с масивна гуша (>250 гр.) се установява, че при последните по-често има ретростернална екстензия (82.4% спрямо 30.7%), комбинирана стернотомия (12.2% спрямо 1.3%), прием в интензивно отделение (25.7% спрямо 7.2%), преходен хипопаратиреоидизъм (41.9% спрямо 25.5%), преходна парализа на РЛН (10.8% спрямо 3.3%), както и удължена продължителност на болничния престой [34]. При прогнозиране на екстрацервикален достъп чувствителността, положителната и отрицателната прогностична стойност на граничната стойност (cut-off value) за кранио-каудалната дължина са съответно 87.5%, 64% и 97%, а на медиастиналния туморен обем са съответно 100%, 89% и 100% [146]. Според Casella и др. обаче разположението на гушата вдясно, вляво или двустранно, както и обемът на формацията не са предиктори при избора на хирургичен достъп [28]. Обемът на формацията е труден за интерпретация, тъй като в началото на операцията след лигиране на цервикалните съдове настъпва известна атрофия на жлезата, което може да позволи екстирпация въпреки първоначалния значителен обем [28]. Показано е, че теглото в грамове на жлезата след резекция е предиктивно при избора на екстрацервикален подход, но този параметър не може да се използва, тъй като е следоперативна информация [28]. При локализация на ПА рострално на в. брахиоцефалика се използва цервикотомия, а ако той се намира каудално, се извършва срединна стернотомия или торакотомия [102]. По данни на Chou и др. при използване на хоризонтални КТ-изображения

аортната дъга може да служи като ориентир, като ектопични паращитовидни жлези, разположени над нея и до 4 см. от стерналната изрезка в горен медиастинум, се резецират чрез трансцервикална медиастиноскопия, а при други локализации се резецират трансторакално чрез VATS [37].

В настоящото проучване самостоятелната цервикотомия по Kocher е най-често използвания хирургичен достъп, извършван в 75% от случаите. С по-малка честота са следните достъпи: цервикотомия+парциална стернотомия (6.25%); цервикотомия+тотална срединна стернотомия (6.25%); цервикотомия+латерална/ предностранична/ задностранична тораракотомия (6.25%); самостоятелна стернотомия (4.16%) или цервикотомия+тотална срединна стернотомия+напречна стернотомия (2.08%). Оперативните разрези биха могли да се разделят главно на 2 групи: самостоятелна цервикотомия (75%) и екстрацервикален достъп (25%). Намираме по-висока честота на екстрацервикален достъп, което се дължи на това, че като университетска база и референтна Клиника при нас постъпват с по-голяма честота рецидивни, малигнени, авансирани МТТиПП, които обикновено налагат по-широка радикална анатомична резекция.

При пациентите с оплакване от кашлица се извършва самостоятелна цервикотомия, но не и екстрацервикален достъп ($p=0.048$). Извършването на самостоятелна цервикотомия е по-често при наличие на тиреомегалия ($p=0.028$), туморен десцензус до 3 см. под югулума ($p=0.023$), локализация само в горен медиастинум ($p<0.001$). Това показва, че наличието на шийна тиреомегалия улеснява захващането и придърпването на тумора от медиастинума към шията. При по-проксимална анатомична локализация в медиастинума е много по-лесна екстирпацията на тумора, сравнена с по-дълбокото разположение. Екстрацервикален достъп се извършва по-често при

злокачествен хистологичен резултат ($p=0.004$), локализация в преден медиастинум ($p<0.001$), десцензус до горна пулмонална вена ($p=0.013$), както и при появата на дрезгав глас при гранична значимост на връзката ($p=0.092$). Злокачествените тумори водят до компресия, обхващане или инфилтрация на медиастиналните структури, което налага и екстрацервикален достъп. Последният се обуславя и от необходимостта за лимфна дисекция. Аналогична е асоциацията с дрезгав глас, който обикновено се свързва с малигнена хистология.

Възможностите за резекция са тотална/ субтотална тиреоидектомия, лобектомия, парциална резекция на щитовидната жлеза, паратиреоидектомия, резекция на медиастинален тумор. При наличие на локализирано заболяване в един лоб се извършва лобектомия, а наличието на дифузно или злокачествено заболяване налага извършването на тотална тиреоидектомия. Последната се извършва при 32.9 - 70% от случаите [17, 155, 100]; лобо-истмусектомия - 67.1% [100]; субтотална тиреоидектомия - 36% [17]; лобектомия - 11 - 30% [17, 155], самостоятелна туморектомия - 1% [17]. При пациенти с мултинодуларна струма се препоръчва извършването на тотална/ субтотална тиреоидектомия поради повишената честота на инцидентен тиреоиден карцином [72]. Провеждането на тотална тиреоидектомия е необходимо за изключване първичен карцином на щитовидната жлеза, както и за улесняване бъдещето проследяване чрез нивото на серумен тиреоглобулин и целотелесна йодна сцинтиграфия [140]. Стандартното лечение на диференциран тиреоиден карцином е тотална/ субтотална тиреоидектомия с лимфна дисекция на палпируеми, уголемени, ангажирани л.в. в централен и латерален компартмент [165]. Извършването на радикална тиреоидектомия при наличие на съпътстващ карцином на щитовидната жлеза може да удължи преживяемостта с 10-15 год.

[55]. При туморна инвазия на каротидната артерия/ вена и трахеята палиативната резекция може да удължи преживяемостта с 3-4 год. [55]. Лечението при ЕЩЖ е консервативно при липса на значителни симптоми на хипертиреозидизъм или мас-ефект [68]. Други автори препоръчват резекция, както при симптоматични, така и при асимптоматични пациенти с оглед риска от бъдеща компресия на съседни структури и злокачествена трансформация [74]. В зависимост от размера на ТПГ, броя на туморните фокуси и степента на засягане, може да се извърши от субтотална до тотална тиреоидектомия [84]. Прогнозата се определя от хирургичния подход, размер на тумора, резекционна линия, клетъчна атипия, брой митотични фигури, некрози, метастази в л.в., съдова инвазия и др. [51]. ТПГ развива късни метастази и е свързан с непредсказуемо поведение, затова е необходимо дългосрочно клинично проследяване [84]. Поведението при ПТЛ е резекция при локализираните форми на заболяването, последвана от лъчетерапия и химиотерапия при дисеминираните форми, а прогнозата зависи от възрастта, стадия и хистологичния грейдинг [112].

Интраоперативното мониториране на РЛН се препоръчва от Американската асоциация на ендокринните хирурзи [55]. Въпреки че проучванията не доказват статистически значима разлика в трайното увреждане на РЛН при употребата на интраоперативен нервен мониторинг в сравнение с директната визуализация на нерва, литературните данни подкрепят използването му при ревизионна хирургия, инвазивно злокачествено заболяване и големи РСС [64]. Системен преглед и метаанализ показват, че няма категорични доказателства за предимство на интраоперативния нервен мониторинг пред визуалната нервна идентификация

при сравняване на постоянната или преходна парализа на РЛН, преходния хипопаратиреоидизъм и оперативното време [38].

Относно методиката на тиреоидектомия при РСС ние използваме позициониране на пациента на операционната маса с дорзална флексия на главата. Извършваме широка около 7 см. цервикотомия около 2 см. проксимално от инцизура югуларис стерни. Проникваме през линия алба коли. В хирургията на щитовидната жлеза често се използва биполярен електронож, ултразвуков нож и лигашур, като ние използваме Хармоничен скалпел. Най-напред в повечето случаи извършваме истмотомия и резекция на по-малкия лоб с цел разширяване на оперативното поле. Избягваме прилагането на пункция при наличие на кистозни формации, прошиването на лоба с цел проксимална тракция, както и морселация с интракапсуларна фрагментация и аспирирация на масата поради риска от дисеминация при наличие на малиген тумор. Смятаме използването на цервикална медиастиноскопия за полезно при извършването на медиастинална лимфна дисекция, но тя не се използва при разглежданите случаи. Богатото колатерално кръвоснабдяване на РСС носи риск от интра- и постоперативна хеморагия. Лигираме обикновено клоновете на ДТА върху капсулата на щитовидната жлеза, а не самата артерия с цел предпазване от ятрогенна увреда на РЛН и паращитовидните жлези. Златен стандарт в превенция ятрогенната увреда на РЛН е неговата визуализация, като ние прилагаме рутинно директна визуализация на РЛН с добър резултат. Не използваме интраоперативен нервен мониторинг поради липса на съответната техника. При онкологично заболяване много често РЛН е инфилтриран. При повторни операции РЛН може да бъде: адхериран към латералната част на капсулата на щитовидната жлеза; прикрепен към долната част на струмата; или обхванат от скар [164]. Наличието на сраствания, променената анатомия и

склонното към кървене оперативно поле при извършването на повторни операции затрудняват идентифицирането и дисекцията на РЛН. Възможно е паращитовидните жлези да прирастват към фиброзната капсула на щитовидната жлеза, да са обхванати от нарастващата нодуларна струма или да са със значително променена анатомична локализация [64]. Прилагаме особено внимание за запазване на горните паращитовидни жлези поради големия риск от увреда за долните.

В настоящия доклад тотална тиреоидектомия се извършва при 75%. С по-малка честота се извършват лобектомия - 10.42%, едностранна парциална резекция - 10.42%, субтотална тиреоидектомия - 4.16%, билатерална парциална резекция - 4.16%, екстирпация на аденом на медиастинална паращитовидна жлеза - 4.16%. При 16.67% се извършват и допълнителни резекции. Тотална тиреоидектомия се извършва по-често при пациенти с тиреомегалия ($p=0.028$), стеноза/ компресия на трахеята ($p<0.001$), оток на гласни връзки, трахея или бронхи ($p=0.044$), девиация на трахеята, но при гранична значимост на връзката ($p=0.065$). Тотална тиреоидектомия се извършва по-рядко при пациенти с ниво на десцензус до 3 см. под югулума ($p=0.005$), при ангажиране на десен лоб ($p=0.0435$), на двата лоба, но повече десен лоб, но при гранична значимост на връзката ($p=0.051$).

От образните изследвания и интраоперативните данни се установява обхващане или компресия на околни структури при 50%. Пациентите с обхващане или компресия на околни структури значимо по-рядко имат кашлица ($p=0.033$), десцензус до 3 см. под югулума ($p=0.008$). Пациентите с обхващане или компресия на околни структури значимо по-често имат синдром на горна празна вена ($p=0.009$), стеноза/ компресия на трахеята ($p=0.001$), оток на гласни връзки, трахея или бронхи ($p=0.016$), като при тях по-

често се извършва тотална тиреоидектомия ($p=0.001$). Склонността на туморите да обхващат или компресират околни структури води до компресивна симптоматика, увеличава вероятността за малигненост, което налага извършването на тотална тиреоидектомия.

Инфилтрация на околни структури по интраоперативни данни се намира при 18.75%. Пациентите с инфилтрация по-често имат дрезгав глас ($p=0.039$), пареза на 1/2 на гласни връзки (с гранична значимост на връзката, $p=0.071$), злокачествен тумор ($p<0.001$), кранио-каудална локализация до брахиоцефалните вени (с гранична значимост на връзката, $p=0.071$), значимо по-често се извършва екстрацервикален достъп ($p=0.032$).

При МТТиПП най-често срещана е шийната и медиастиналната лимфаденомегалия. Асоциирано увеличение на л.в. при ехография на РСС се съобщава при 5.17 - 13.3% [4, 113]. До 30% от пациентите с рак на щитовидната жлеза развиват следоперативно далечни метастази, като повечето засягат л.в. [94]. Според други автори метастази в л.в. са налице в 30% от случаите, а далечно метастазиране има в 10% [158]. Едно проучване показва, че горните медиастинални л.в. са положителни при 64.3% от случаите с медуларен карцином на щитовидната жлеза и при 80% от пациентите с папиларен карцином [145]. В анализ на Machens и др. прескачащи (skip) метастази (отрицателни централни и положителни латерални или медиастинални л.в.) се откриват в 19.7% от 66 папиларни, 0% от 8 фоликуларни и 21.3% от 141 медуларни карциноми на щитовидната жлеза [90]. Двустранните шийни метастази, далечното метастазиране и повторната операция са предиктивни фактори за наличие на метастази в медиастиналните л.в. при рак на щитовидната жлеза [170]. Извършването на ТАБ на медиастинални л.в. под ехографски контрол е трудно осъществимо поради интерференцията с

костните структури на гръдната стена [145]. Метастазите в медиастиналните л.в. от карцином на щитовидната жлеза могат да бъдат диагностично и хирургично предизвикателство. Тук стои въпросът за смисъла от извършването на медиастинална лимфна дисекция при позитивни медиастинални л.в. и съотношението полза:риск. Оперативното лечение на метастатичните медиастинални л.в. е по-ефективно от системната терапия при лечението на рецидивен рак на щитовидната жлеза, особено при медуларен карцином, при който радиоiod-терапията е не е ефикасна [94]. Медиастиналната лимфна дисекция е ефективна при наличие на метастатични медиастинални л.в. при карцином на щитовидната жлеза без значение дали е първи лечебен избор или повторна операция при рецидив [170]. Необходимо е извършване на лимфна дисекция и на централния компартмент, когато са ангажирани латералните или медиастиналните л.в. [90]. Съществуват два основни достъпа за лимфна дисекция: трансцервикален или трансстернален [145]. Възможно е приложението на медиастиноскопия, VATS или RATS.

В представения доклад предоперативна шийна лимфаденомегалия е налична на база физикален преглед и/или образни изследвания при 31.25%, като следоперативно хистологично потвърдени като малигнени са 10.42% от случаите. Предоперативна медиастинална лимфаденомегалия е налична на база образни изследвания при 25%, като следоперативно хистологично потвърдени като малигнени са 4.17%. Положителната и отрицателната предиктивна стойност на предоперативната шийна лимфаденомегалия са съответно 33.33% и 100% (CI 22.51 - 46.25% и 89.42 - 100.00%) при чувствителност и специфичност съответно 100.00% (CI 47.82 - 100.00%) и 76.74% (CI 61.37 - 88.24%). Положителната и отрицателната предиктивна стойност на предоперативната медиастинална лимфаденомегалия са съответно

16.67% и 100.00% (CI 10.36 - 25.71% и CI 90.26 - 100.00%) при чувствителност и специфичност съответно 100.00% (CI 15.81 - 100.00%) и 78.26% (CI 63.64 - 89.05%).

Наличието на предоперативна шийна ($p=0.002$) и медиастинална лимфаденомегалия ($p=0.032$) има статистически значима връзка с наличието на злокачествен тумор, като при наличие на злокачествен тумор по-често е налична лимфаденомегалия. Не се доказва връзка между наличието на предоперативна шийна и медиастинална лимфаденомегалия и използването на определен оперативен достъп ($p>0.05$). С гранична значимост ($p=0.059$) се доказва, че при пациентите с позитивни медиастинални л.в. по-често се извършва екстрацервикален достъп.

7. Анализ на хистологичните резултати.

Докладваната честота на бенигна струма е 58.5 - 96.2% [17, 161, 113, 5]. Инцидентен тиреоиден карцином сред пациентите с мултинодуларна гуша се докладва при 2.12 - 31.7% [72, 10], а папиларният карцином е преобладаващият хистологичен вариант [72] в 89.4% [10]. Приблизително 3.8 - 13% [17, 161, 155, 138] от РСС са със злокачествено заболяване [138]. Честотата на папиларният карцином е: 6.03 - 22.9% [113, 131, 5]. Други малигнени хистологични находки са съответно: везикуларен карцином (2.58%) [113], медуларен карцином (7.1%), анапластичен карцином (5.7%), лимфом на щитовидната жлеза (5.7%) [5]. Функционалният статус на щитовидната жлеза, по-младата възраст, мъжкият пол, аденомите с по-малък диаметър, щитовидната жлеза с по-малък размер, тиреоидитът на Хашимото и хроничният неспецифичен тиреоидит са независими рискови фактори за рак на

щитовидната жлеза [10]. При 54.7% от пациентите с ПТЛ се открива тиреоидит на Хашимото [141]. Повечето докладвани случаи на ЕЩЖ в медиастинума са доброкачествени и без хиперплазия [143], но е възможно макар и рядко развитието на злокачествено заболяване [68, 111]. ТПГ е неоплазма, свързана с доброкачествено и лениво биологично поведение [101].

Постоперативният хистологичен резултат в нашия анализ показва, че нодуларната микро- и макрофоликуларна струма се среща в 93.75% от случаите. Честотата на нодозна струма отговаря на резултатите от други автори. С по-малка честота се намират тиреоидит на Хашимото (12.5%), аденом на щитовидна жлеза (10.42%), инвазивен фиброзен тиреоидит (тиреоидит на Riedel) (4.17%), аденом на паращитовидна жлеза (4.17%). Злокачествено заболяване се открива съответно при 18.75%, от които папиларният карцином е преобладаващ (4.17%). Други по-рядко срещани малигнени находки са медиастинален анапластичен карцином+папиларен карцином (4.17%), нискодифренциран тиреоиден карцином (2.08%), злокачествени параганглиом на ляв лоб на щитовидната жлеза (2.08%), рецидив от малигнен параганглиом (2.08%), неходжкинов малигнен лимфом (2.08%), умеренодифренциран плоскоклетъчен карцином на ларинкс с фокална кератинизация и инфилтрация на щитовидната жлеза (2.08%). Откриваме по-висока честота на злокачествено заболяване, което се дължи на факта, че като референтна и университетска Клиника за страната, при нас постъпват с по-голяма честота авансирани, комплексни и малигнени случаи. Установява се, че при мъжете значимо по-често се среща малигнена хистопатология ($p=0.032$), както и аденом на щитовидната жлеза ($p=0.011$). Този резултат не съответства на литературата, където основната част от пациентите с карцином и аденом на щитовидната жлеза са от женски пол. Това

вероятно се дължи на малката извадка от случаи. При хистологично потвърдено злокачествено заболяване се доказва връзка с наличието на дрезгав глас, като пациентите със злокачествено заболяване по-често съобщават за дрезгав глас ($p=0.039$). Дрезгавият глас се обяснява с инфилтрация на РЛН при малигнените тумори. Пациентите със злокачествено заболяване по-често (с гранична значимост) имат предоперативна пареза на 1/2 гласни връзки ($p=0.071$), като при тях също така по-често се извършват и други резекции ($p<0.001$). Това се обяснява с обхващане, компресия или инфилтрация на анатомични структури, както и с необходимостта от радикална резекция и лимфна дисекция при малигнените варианти.

8. Анализ на интра- и постоперативните усложнения.

Съществуват различни фактори които създават трудности при извършването на тиреоидектомия като наличие на РСС, Базедова болест, локална инфилтрация, къс и дебел врат, обезитас, тиреоидит, повторни операции след двустранна субтотална тиреоидектомия или лобектомия с едностранна парализа на РЛН [118]. Оперативното лечение е предизвикателство, ако струмата е с форма на ябълка и/или пресича срединната линия на медиастинума [156]. Относно позицията на гушата ретроартериалната локализация носи по-висок риск от усложнения спрямо преартериалната [22]. Хирургията при РСС е с по-висок риск от усложнения, отколкото при цервикални гуши, като рискът не се различава при пациентите със и без симптоми [83]. Използването на два хирургични достъпа и стернотомия е свързан с по-висок процент на следоперативни усложнения [17]. В един доклад в групата с цервико-стернотомия, както теглото на резецирания специмен и кръвозагубата са по-високи, така и оперативното време и

продължителността на болничния престой са по-дълги в сравнение с групата с цервикотомия, както при извършването на хеми-тиреоидектомия, така и при тотална тиреоидектомия [156]. В друг доклад тиреоидектомията чрез стернотомия отнема средно 2 ч. повече от трансцервикалната операция, свързана е със значително по-голяма кръвозагуба (600 срещу 190 мл.), по-дълъг болничен престой (3.1 срещу 1.8 дни), но без повишен риск от дългосрочни следоперативни усложнения [105]. Необходимостта от повторна хирургична интервенция е значително по-висока в групата с цервикотомия (6%) в сравнение с групите с цервико-стернотомия (0%) и стандартна тиреоидектомия (3%) [156]. При пациенти, подложени на операция за интраторакална гуша, цервико-стернотомията се свързва с по-голяма честота на временна пареза на РЛН, но нито една от интервенциите не води до по-висок риск от трайно увреждане на РЛН, постоянна хипокалциемия или реоперация заради кървене [156]. Въпреки статистически значимата разлика при повторните операции що се отнася до процентите на преходен хипопаратиреоидизъм (32% за монолатералните и 48.7% за двустранните тотални довършващи тиреоидектомии), постоянен хипопаратиреоидизъм (съответно 1.7% и 5.5%), лезии на РЛН (4.9% срещу 9.6% за преходни лезии и 0.8% срещу 2.7% за трайни увреждания) и хеморагия (1.5% срещу 4%), тези разлики корелират с извършването на моно- спрямо двустранна операция [118]. Според данни на други автори честотата на периоперативните усложнения при РСС като парализа на РЛН, хипопаратиреоидизъм, хипокалциемия и инфекция, не се различава значително от тази, наблюдавана при класическата резекция на щитовидна жлеза [161]. Няма данни за увеличена честота на усложненията при стернотомия според друг доклад [163]. Sadrizadeh и др. утвърдяват, че ефектът на променливи като възраст, пол, хирургичен достъп и хистопатологичен тип върху следоперативните усложнения не е статистически значим [131]. Huins и

др. докладват усложнения при оперативното лечение на РСС в 4.41% [66]. Други автори съобщават за следоперативни усложнения с честота съответно от 17.1 - 47.14% [131, 13, 17]. Постооперативни усложнения при операции за медиастинален паратиреоиден тумор се установат при 21% [128]. В друг доклад при торакоскопска резекция на медиастинална парашитовидна жлеза усложнения се намират в 15% [122].

Компресивните сили при доброкачествените тумори с голям обем могат да повлияят на функцията на РЛН или да компрометират периневралната васкулатура [64]. РЛН може да бъде увреден поради: 1) оток на нерва от прекомерно преразтягане по време на операция; 2) постоперативен тъканен оток или компресия от хематом или 3) притискане заради констрикция на фиброзен скар [55]. При стандартна операция на щитовидната жлеза без ретростернална екстензия честотата на парализа на РЛН е приета като <1% [163]. Постоянната парализа на гласните струни се среща при приблизително 1-2% от всички операции на щитовидна жлеза, извършвани в големи специализирани хирургични клиники [64]. Рискът от парализа на РЛН е по-висок при операция на интраторакална, отколкото при цервикална струма (2-10% срещу 0.3-2%) [42]. Аналогично по данни на други автори по-честа временна увреда на РЛН има при интраторакалните случаи в сравнение с цервикалните случаи (4.3% срещу 2.8%), но разликата в трайното увреждане е по-малко значима (1.4% срещу 1%) [155]. Рискът от временна парализа на РЛН е много по-висок в групата с цервико-стернотомия (21%) в сравнение с групите с цервикотомия (4%) и стандартна тиреоидектомия (пациенти оперирани заради друга тиреоидна патология) (3%) [156]. Непосредствената заболяемост е сравнима със стандартната тиреоидектомия, като само преходната парализа на РЛН е по-честа след цервико-стернотомия [156].

Съобщава се за честота на ранна дисфония от 5.6 - 25.7% [22, 17], късна дисфония - 2.9% [17], ранна диспнея - 12.9% [17], преходна парализа на РЛН - 2.58 - 13.8% [100, 113, 131, 17], постоянна парализа на РЛН - 1.72 - 4% [100, 113, 22, 64].

Честотата на временния хипопаратиреоидизъм е значително по-висока при интраторакалните случаи [155]. В един анализ групата, при която се извършва тотална тиреоидектомия за РСС, показва статистически значим по-висок риск от преходна хипокалциемия в сравнение с групата с цервикална гуша [22]. Доказва се значителна корелация между случаите на рецидив и тези с разпространение под карината и честотата на следоперативна преходна/ постоянна хипокалциемия и преходна/ постоянна парализа на РЛН [22]. Честотата на преходната хипокалциемия при пациентите с цервикален достъп е 20.54%, а на преходният хипопаратиреоидизъм - 14.29% [161]. Van Slycke и др. обаче получават други резултати, а именно: рискът от временна хипокалциемия след цервикотомия (28%) е сравним със стандартната тиреоидектомия (32%), но по-висок спрямо цервико-стернотомията (20%) [156]. Най-често срещаното усложнение в доклад на Ayandiro е преходна хипокалциемия при 30% от случаите, от които 9% развиват постоянен хипопаратиреоидизъм [13]. Според други автори честотата на преходната хипокалциемия е 8.62 - 33% [113, 100, 22, 17, 4], на постоянната хипокалциемия е 1.72 - 8.1% [113, 100, 22], а на постоянният хипопаратиреоидизъм е 8.1% [100].

Двустранната парализа на РЛН е най-големият причинен фактор за трахеостомия при пациенти с РСС, като честотата на трахеостомия е приблизително 0.8 - 3% в тази популация [64, 66]. Интраоперативна (елективна) трахеостомия се извършва при 16% [13]. В едно проучване

компресията на трахеята отзвучава бързо при повечето от пациентите (92.8%), но при 7.2% тя персистира, което налага допълнителни мерки [155]. Трахеомалация е налична при 0.87 - 27% [4, 66, 13]. Честотата на трахеомалация се повишава от 0% до 10% при десцензус до аортната дъга [66]. Тя може да доведе до остра дихателна недостатъчност с летален изход в 0.37% [17]. Конвенционалната трахеотомия не се препоръчва с изключение на следните случаи: 1) дългосрочно притискане на трахеята от огромна гуша и разрушаване на повече от 2 трахеални пръстена, доказано чрез КТ; 2) компресия на трахеята със стесняване на лумена ѝ и затруднение при интубация и въвеждане в анестезия; 3) поява на колапс на трахеята след резекция на тумора и невъзможност за екстубация [54]. Huins и др. при наличие на трахеомалация прилагат продължителна интубация (67%), поставяне на подпорни конци (трахеопексия) (10%), трахеален стент (5%) и трахеостомия (29%) [66].

Синдром на горна куха вена е наличен при 2.76% [66]. Честотата на синдрома на горна празна вена отразява точно тази на трахеомалацията, като практически не съществува в щитовидните жлези, които се разпространяват точно под входа на гръдния кош, но нараства до повече от 10% при РСС, простиращи се до нивото на аортната дъга [66].

Постоперативно кървене се установява при 0.75 -7.1% [17, 22, 17, 100, 105]. Постоперативният хематом (0-3%) може да причини компресия, задушаване, тежък остър респираторен дистрес синдром, налагащ ревизионна операция [42]. Други съобщавани усложнения са инфекция в 0.8%, разкъсване на в. inomината в 0.4%, постоперативен исхемичен мозъчен инсулт в 0.4%, дисфагия в 4% [100, 22].

В представения доклад интраоперативни усложнения се установяват при 8.33%, като 1 пациент има едновременно 2 усложнения: Пневмоторакс (4.17%); Лацерация на хранопровод (2.08%); Малка лезия на в. югуларис интерна (2.08%); Лацерация на бял дроб (2.08%). Локализацията в преден медиастинум и пациентите с тиреоидит на Riedel се свързват с по-честа поява на усложнения (съответно $p=0.033$ и $p=0.049$). Интраоперативни усложнения се срещат по-често също при използване на екстрацервикален достъп ($p=0.043$), което е в съответствие с литературните данни.

Постоперативни усложнения в настоящия доклад са налице при 41.67%, като 14.58% от пациентите имат повече от 1 усложнение. Най-чести са следоперативната симптоматична хипокалциемия/ хипопаратиреоидизъм в 29.17% и парализа/ пареза на РЛН в 27.08%. Важно е да се отбележи, че предоперативна парализа/ пареза на РЛН има в 12.5%, а следоперативна в 14.58%, от които 10.42% са с парализа/ пареза на 1 гласна връзка, а 4.17% са с парализа/ пареза на 2 гласни връзки. С по-малка честота се срещат плеврален излив (4.17%), трахеостомия (4.17%), остра дихателна недостатъчност (4.17%), двустранна пневмония (4.17%), експираторен трахеален колапс (2.08%), персистираща комуникация между шията, медиастинума и двете плеврални кухини (2.08%), дисфагия (2.08%), постоперативна хеморагия (2.08%). При пациентите с тотална тиреоидектомия по-често се наблюдават постоперативни усложнения ($p=0.051$), но значимостта на връзката е гранична. Доказва се статистическа връзка между тиреоиден статус и появата на следоперативна симптоматична хипокалциемия/ хипопаратиреоидизъм ($p=0.044$). Намира се също така, че при ангажиране на двата дяла, но повече десен по-често се среща следоперативна симптоматична хипокалциемия/ хипопаратиреоидизъм

($p=0.041$). Доказва се, още че при наличие на тиреоидит на Riedel значимо по-често се среща постоперативна парализа/ пареза на РЛН ($p=0.019$).

Според Vove и др. средният следоперативен болничен престой при тотална тиреоидектомия за РСС е 3.8 дни (3–8 дни), а в контролната група с цервикална гуша е 2.5 дни (2–4 дни) [22]. Средната продължителност на хоспитализацията по данни на други автори $5.5 \pm 2 - 9 \pm 2$ дни [163, 60], като пациентите, при които се извършва стернотомия имат по-дълъг болничен престой спрямо тези с цервикотомия [13]. При анализ на Malvemyr и др. също се установява по-голяма средна продължителност на болничния престой в групата със стернотомия: самостоятелна цервикотомия - 4 (диапазон 2–21 дни), спрямо стернотомия - 7 (4–22) дни [93]. Според Battistella и др. средната продължителност на хоспитализацията при извършване на цервикотомия е 2 дни (1-3 дни), докато при комбиниран достъп е 5 дни (4-7 дни) [17]. По данни на други автори също има леко увеличение на средния болничен престой от 5.3 дни при самостоятелна цервикотомия до 6.8 дни при комбинирани разрези [134]. В представения доклад средният болничен престой е 8.67 дни, а медианата е 7 дни. Най-краткият престой е 3 дни, а най-продължителният е 36 дни. По-дългият болничен престой в нашия доклад отново може да се обясни с комплексността на представените случаи.

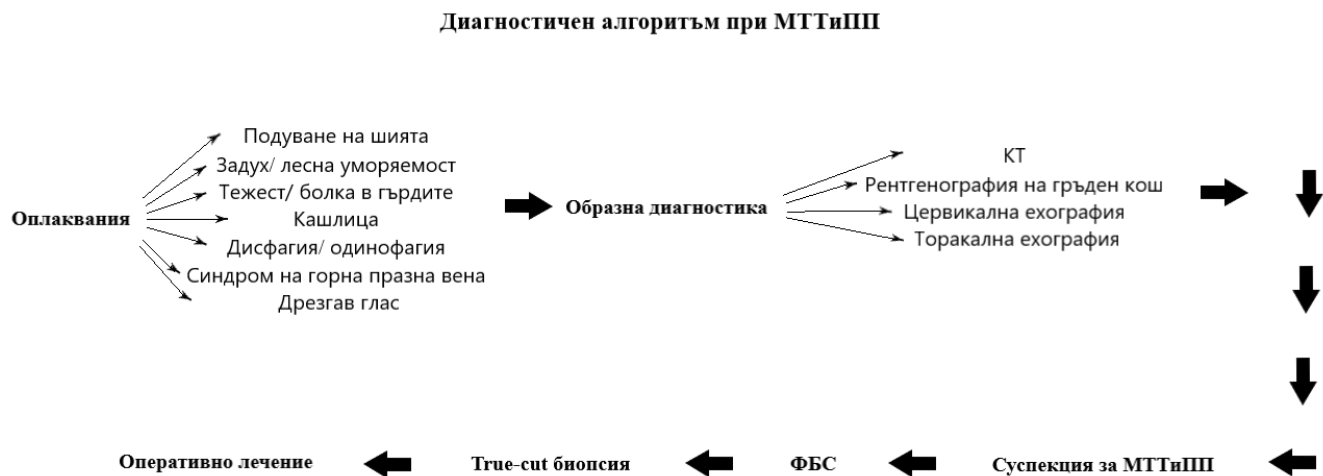
Рискът от заболяемост и смъртност не се различава значително между пациентите с компресивна симптоматика (респираторен дистрес или дисфагия) (16.7%) и тези без такава (козметично неудобство, канцерофобия или липса на симптоми) (13.9%) [83]. Landerholm обаче показва значителна заболяемост и смъртност след операция за РСС, особено при напреднала възраст [83]. Докладвана е честота на периперативна смъртност от 2% [13]. Смъртността в друго проучване е 0.81% [42]. Vove и др. обаче не наблюдават периперативна

смъртност [22]. Според други автори срединната стернотомия не повишава заболяемостта или смъртността [134]. Не се установява периперативна или ранна постоперативна смъртност в нашето проучване.

Диференцираният тиреоиден карцином има благоприятна прогноза с повече от 90% 10-годишна преживяемост при папиларен рак и 85% 10-годишна преживяемост за фоликуларен карцином [165]. Петгодишната обща преживяемост и преживяемост свободна от заболяване при пациентите с папиларен тиреоиден карцином и позитивни медиастинални л.в. при първоначално хирургично лечение са съответно 95.4% и 77.2% [170]. За разлика от тях слабо диференцираният, анапластичният, медуларният и плоскоклетъчният карцином на щитовидната жлеза имат по-агресивно биологично поведение и са с по-лоша прогноза [50].

Необходимо е разграничаване на първичните тумори на щитовидната и паращитовидните жлези от инвазиращите карциноми на съседни органи, тъй като тяхната прогноза и лечебна стратегия са различни. Ефектът от извършването на тиреоидектомия в тези случаи е неясен [166].

9. Създаване на алгоритъм за диагностика и хирургично поведение при МТТиПП.



Фиг. 26. Диагностичен алгоритъм при МТТиПП.



Фиг. 27. Алгоритъм за хирургично поведение при МТТиПП.

VII. ИЗВОДИ

С представения доклад, ние изпълнихме поставената цел за съвременно проучване на клинично-диагностичните методи и хирургичните техники на МТТиПП, като междуременно изпълнихме всички задачи.

1. Създаде се единна хистологична класификация на МТТиПП.

2. Предлагаме следната единна дефиниция на РСС: РСС представлява увеличена щитовидна жлеза, част от която е разположена в медиастинума при извършване на образно изследване без шийна екстензия.

3. МТТиПП представляват 11.9% от всички резекции на медиастинални тумори, имат женска полова предилекция при съотношение жени:мъже 3:1, като медианата на възрастовото разпределение е 68 г..

4. Сто процента от пациентите имат оплаквания, като трите най-често срещани симптома са: подуване на шията, задух/ лесна уморяемост и тежест/ болка в гърдите, като преобладава еутиреоидният статус. Най-често използваните методи за образна диагностика са КТ, рентгенография на гръден кош и ехография. МТТиПП най-често се разполагат изцяло в горен медиастинум, десцендират до нивото на аортната дъга, ангажират основно двата дяла на щитовидната жлеза.

5. Най-честата находка при ФБС е стеноза/ компресия на трахеята.

6. Основен хирургичен достъп е цервикотомията по Kocher, извършвана в 75% от случаите. Тотална тиреоидектомия е най-честият вид резекция, извършвана при 75% от случаите.

7. Нодозната струма е най-често срещаната хистологична находка в 93.75% от случаите. Злокачествено заболяване се открива в 18.75%, от които папиларният карцином е преобладаващ (4.17%).

8. Интраоперативни усложнения има в 8.33% от случаите, като най-честото е пневмоторакс. Постоперативни усложнения са налице при 41.67% от случаите, като най-чести са следоперативната симптоматична хипокалциемия/ хипопаратиреоидизъм в 29.17% и парализа/ пареза на РЛН в 27.08%.

VIII. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Хирургичното лечение е метод на първи избор при всички МТТиПП поради риск от: 1) прогресивно увеличаване на размера; 2) компресивна симптоматика; 3) злокачествена дегенерация; 4) хистологична верификация.

2. Разширяването на достъпа до стернотомия или торакотомия се използва при лезии: 1) разположени дълбоко в медиастинума; 2) невъзможна луксация (особено при по-големи размери); 3) пред- или интраоперативни данни за злокачествено заболяване; 4) медиастинално кръвоснабдяване; 5) сраствания към околните медиастинални структури; 6) първични МТТиПП.

3. Оперативното лечение е свързано с приемлив риск от усложнения и смъртност.

4. Лечението на МТТиПП трябва да се извършва в клиники с голям опит.

5. Хирургичната резекция на МТТиПП осигурява отлични дългосрочни резултати.

Надяваме се настоящият дисертационен труд да бъде първа крачка към следващо по-голямо мултицентрично и проспективно проучване на МТТиПП. Предлага се обособяването им в специализираните учебници по торакална хирургия като отделна глава с цел по-задълбочено изучаване на тази рядка, но важна патология.

IX. ПРИНОСИ

1. Създаване на единна хистологична класификация на МТТиПП.
2. Предлагане на единна дефиниция на РСС.
3. Проучване на честотата, половото и възрастовото разпределение на МТТиПП
4. Извършване на клиничен и образно-диагностичен анализ на МТТиПП.
5. Оценка на инвазивната диагностика при МТТиПП.
6. Анализ на хирургичните достъпи, обема на резекция и наличието на цервикална и медиастинална лимфаденомегалия при МТТиПП.
7. Извършване на анализ на хистологичните резултати при МТТиПП.
8. Анализ на интра- и постоперативните усложнения при МТТиПП.
9. Създаване на алгоритъм за диагностика и хирургично поведение при МТТиПП.

X. НЕДОСТАТЪЦИ НА ПРОУЧВАНЕТО

1. Комбинирано проспективно+ретроспективно проучване.
2. Моноцентрично проучване.
3. Поради рядкостта на заболяването са разгледани само 46 случаи.
4. Времеви интервал (само 15г).

5. Използвани са само техники за класическа отворена хирургия. Липса на използване и оценка на минимално-инвазивните хирургични методи – медиастиноскопия, VATS, RATS.

XI. БИБЛИОГРАФИЯ

1. Димов П, Насева Е, Стефанов Д и др. Приложение на диатермичната коагулация с LigaSure Precise в хирургията на щитовидната жлеза. Ендоурология и минимално инвазивна хирургия. 2017, 5(2):21-25
2. Димов П, Стефанов Д, Попиванов Г и др. Икономическа ефективност на диатермичната коагулация в хирургията на щитовидната жлеза. Военна медицина. 2018, 1:68-71
3. Abdel Aal M, Scheer F, Andresen R. Ectopic mediastinal thyroid tissue with a normally located thyroid gland. Iran J Radiol. 2015;12(1):e7054. Published 2015 Jan 1. doi:10.5812/iranradiol.7054
4. Abdelrahman H, Al-Thani H, Al-Sulaiti M et al. Clinical presentation and surgical treatment of retrosternal goiter: a case series study. Qatar Medical Journal. 2020:13 <http://dx.doi.org/10.5339/qmj.2020.13>
5. Aghajanzadeh M, Asgary MR, Mohammadi F et al. An investigation into symptoms, diagnosis, treatment, and treatment complications in patients with retrosternal goiter. J Family Med Prim Care. 2018; 7:224-9. DOI:10.4103/jfmpc.jfmpc_286_17
6. Ahmed ME, Mahgoub MA, Alnedar MG, et al. Myasthenic crisis manifesting as postoperative respiratory failure following resection of unsuspected intrathoracic thymic T-cell lymphoma during thyroidectomy for an adjacent large retrosternal goiter. Eur Thyroid J. 2014;3(3):206-210. doi:10.1159/000364822
7. Ahuja K, Bhandari T, Banait-Deshmane S et al. Incidentally detected ectopic thyroid in juxta cardiac location-Imaging and pathology. Radiol Case Rep. 2018 Jul

9;13(4):909-913. doi: 10.1016/j.radcr.2018.06.004. PMID: 30008980; PMCID: PMC6043872

8. Alfonso-Ballester R, Moreno AI, Fernández RM et al. Giant cystic and mediastinal parathyroid adenoma with non-uptake in scintigraphy. *Journal of Cancer Therapy*. 2018; 9, 850-856. <https://doi.org/10.4236/jct.2018.911070>

9. Amore D, Cicalese M, Scaramuzzi R, et al. Anterior mediastinal retrosternal goiter: surgical excision by combined cervical and hybrid robot-assisted approach. *J Thorac Dis* 2018;10(3):E199-E202. doi: 10.21037/jtd.2018.01.169

10. Apostolou K, Zivaljevic V, Tausanovic K, et al. Prevalence and risk factors for thyroid cancer in patients with multinodular goitre. *BJS Open*. 2021;5(2):zraa014. doi:10.1093/bjsopen/zraa014

11. Arik D, DüNDAR E, Yilmaz E, et al. Water-clear cell adenoma of the mediastinal parathyroid gland. *Türk Patoloji Derg*. 2019;35(2):157-161. doi:10.5146/tjpath.2017.01407

12. Asa SL, Ezzat S, Mete O. The diagnosis and clinical significance of paragangliomas in unusual locations. *J Clin Med*. 2018 Sep 13;7(9):280. doi: 10.3390/jcm7090280. PMID: 30217041; PMCID: PMC6162705

13. Ayandipo OO, Afolabi AO, Afuwape OO, et al. Experience with managing retrosternal goiters in IBADAN, Nigeria. *J West Afr Coll Surg*. 2016 Jan-Mar;6(1):31-46. PMID: 28344936; PMCID: PMC5342623

14. Aziret M, Topçuoğlu MŞ, Özçelik C, et al. An unusual recurrent bilateral posterior mediastinal goiter after subtotal thyroidectomy: Case report. *Int J Surg Case Rep*. 2014;5(8):465-468. doi:10.1016/j.ijscr.2014.05.015

15. Bao Y, Kang G, Wu X. et al. Mediastinal parathyroid carcinoma: a case report and review of the literature. *BMC Endocr Disord* 23, 130 (2023). <https://doi.org/10.1186/s12902-023-01363-w>
16. Bartsch DK, Luster M, Buhr HJ, et al. Indications for the surgical management of benign goiter in adults [published correction appears in *Dtsch Arztebl Int.* 2018 Mar;115(9):144]. *Dtsch Arztebl Int.* 2018;115(1-02):1-7. doi:10.3238/arztebl.2018.0001
17. Battistella E, Pomba L, Sidoti G, et al. Retrosternal goitre: anatomical aspects and technical notes. *Medicina* 2022, 58, 349. <https://doi.org/10.3390/medicina58030349>
18. Bauer W, Federman DD. Hyperparathyroidism epitomized: the case of Captain Charles E. Martell. *Metabolism* 1962; 11:21-9
19. Beiša V, Pranskevičiūtė N, Makūnaitė G, et al. Thoracoscopic approach in the treatment of ectopic thymic parathyroid adenoma. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne.* 2018 Jun;13(2):270-277. doi: 10.5114/wiitm.2018.73331. Epub 2018 Feb 7. PMID: 30002763; PMCID: PMC6041573
20. Betea D, Potorac I, Beckers A. Parathyroid carcinoma: Challenges in diagnosis and treatment. *Ann Endocrinol (Paris).* 2015 May;76(2):169-77. doi: 10.1016/j.ando.2015.03.003. Epub 2015 Apr 21. PMID: 25910997
21. Bianchi D, Scamporlino A, Costantini M, et al. A case of cervico-mediastinal paraganglioma mimicking an ectopic goiter. *Int J Surg Case Rep.* 2021;86:106357. doi:10.1016/j.ijscr.2021.106357

22. Bove A, Di Renzo RM, D'Urbano G, et al. Preoperative risk factors in total thyroidectomy of substernal goiter. *Ther Clin Risk Manag.* 2016;12:1805-1809. Published 2016 Nov 28. doi:10.2147/TCRM.S110464
23. Brichkov I, Chiba S, Lagmay V, et al. Simultaneous unilateral anterior thoracoscopy with transcervical thyroidectomy for the resection of large mediastinal thyroid goiter. *J Thorac Dis* 2017;9(8):2484-2490. doi: 10.21037/jtd.2017.07.89
24. Broncano J, Alvarado-Benavides AM, Bhalla S, et al. Role of advanced magnetic resonance imaging in the assessment of malignancies of the mediastinum. *World J Radiol.* 2019;11(3):27-45. doi:10.4329/wjr.v11.i3.27
25. Cannizzaro MA, Lo Bianco S, Saliba W, et al. A rare case of primary thyroid amyloidosis. *Int J Surg Case Rep.* 2018;53:179-181. doi: 10.1016/j.ijscr.2018.10.033. Epub 2018 Oct 25. PMID: 30408741; PMCID: PMC6222088
26. Carannante F, Frasca L, Depalma M, et al. Ectopic thoracic thyroid removed by uniportal VATS approach. A case report. *Int J Surg Case Rep.* 2019;61:111-114. doi:10.1016/j.ijscr.2019.07.027
27. Carter BW, Benveniste MF, Marom EM. Diagnostic approach to the anterior/prevascular mediastinum for radiologists. *Mediastinum* 2019;3:18. doi: 10.21037/med.2018.12.03
28. Casella C, Molfino S, Cappelli C, et al. Thyroiditis process as a predictive factor of sternotomy in the treatment of cervico-mediastinal goiter. *BMC Surg.* 2019;18(Suppl 1):20. Published 2019 Apr 24. doi:10.1186/s12893-019-0474-z

29. Chandrashekhara SH, Rahul K, Handa N, et al. Imaging of retrosternal space lesions - a pictorial review. *Pol J Radiol.* 2016;81:331-337. Published 2016 Jul 16. doi:10.12659/PJR.896744
30. Chaudhry IU, Cheema AI, AlShamasi Z, et al. Hoarseness of voice, respiratory distress and dysphagia due to giant primary posterior mediastinal ectopic goitre: a rare clinical entity. *BMJ Case Rep.* 2016;2016:bcr2016215132. Published 2016 Apr 25. doi:10.1136/bcr-2016-215132
31. Che Kadir S, Mustaffa BE, Ghazali Z, et al. Mediastinal parathyroid adenoma: diagnostic and management challenges. *Singapore Med J.* 2011;52(4):e70-e74.
32. Chen M, Zhou WB, Xu JF, et al. Primary hyperparathyroidism caused by mediastinal ectopic parathyroid adenoma. *Hong Kong Med J.* 2017 Aug;23(4):411-3. doi: 10.12809/hkmj164957. PMID: 28775222
33. Chen X, Xu H, Ni Y, et al. Complete excision of a giant thyroid goiter in posterior mediastinum. *Journal of Cardiothoracic Surgery* 2013 8:207. doi:10.1186/1749-8090-8-207
34. Chen Q, Su A, Zou X, et al. Clinicopathologic characteristics and outcomes of massive multinodular goiter: A retrospective cohort study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:850235. Published 2022 May 24. doi:10.3389/fendo.2022.850235
35. Chira RI, Chira A, Mircea PA, et al. Mediastinal masses-transthoracic ultrasonography aspects. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(49):e9082. doi:10.1097/MD.0000000000009082

36. Choo DM, Kim JH, Kim SS. Ectopic mediastinal parathyroid adenoma in a patient with chronic kidney disease: A case report. *J Korean Soc Radiol.* 2019 Jan;80(1):147-152. <https://doi.org/10.3348/jksr.2019.80.1.147>
37. Chou PL, Chao YK, Liu YH. Minimally invasive removal of mediastinal ectopic parathyroid glands: A single-center experience. *Formos J Surg* 2019;52:6-10. DOI:10.4103/fjs.fjs_33_18
38. Cirocchi R, Arezzo A, D'Andrea V, et al. Intraoperative neuromonitoring versus visual nerve identification for prevention of recurrent laryngeal nerve injury in adults undergoing thyroid surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;1(1):CD012483. Published 2019 Jan 19. doi:10.1002/14651858.CD012483.pub2
39. Costanzo M, Terminella A, Marziani A, et al. Giant mediastinal parathyroid adenoma: a case report. *Ann Ital Chir.* 2009 Jan-Feb;80(1):55-9. PMID: 19537125.
40. Crile G. Intrathoracic goiter. *Cleve Clin Q.* 1939(6):313-22
41. Cullinane C, Evoy D, McDermott E, et al. The surgical management of retrosternal goiter; an ongoing controversy. *World J Surg Surgical Res.* 2021; 4: 1328
42. Cunha FM, Rodrigues E, Oliveira J, et al. Graves' disease in a mediastinal mass presenting after total thyroidectomy for nontoxic multinodular goiter: a case report. *J Med Case Rep.* 2016;10:70. Published 2016 Mar 31. doi:10.1186/s13256-016-0878-7
43. Cvasciuc IT, Fraser S, Lansdown M. Retrosternal goiters: a practical classification. *Acta Endocrinol (Buchar).* 2017;13(3):261-265. doi:10.4183/aeb.2017.261
44. Dahan M, Gaillard J, Eschapase H. Surgical treatment of goiters with intrathoracic development. In: Delarue N, Eschapase H, editors. *Thoracic surgery:*

Frontiers and uncommon neoplasms. International trends in general thoracic surgery. 1st Ed. St Louis: Mosby 1989

45. Davis TA, Yesantharao P, Ha J, et al. An unusual etiology of hyperparathyroidism: robotic-assisted resection of a giant functional intrathyroidic parathyroid cyst. *J Vis Surg.* 2018;4:88. Published 2018 May 4. doi:10.21037/jovs.2018.03.22

46. De Cassai A, Papaccio F, Betteto G, et al. Prediction of difficult tracheal intubations in thyroid surgery. Predictive value of neck circumference to thyromental distance ratio. *PLoS One.* 2019;14(2):e0212976. Published 2019 Feb 27. doi:10.1371/journal.pone.0212976

47. Dias T, Santos A, Mesquita C, et al. Acute airway obstruction due to benign multinodular goiter. *BMJ Case Rep* 2019;12:e228095. doi:10.1136/bcr-2018-228095

48. Diaz A, Chavez J, Hemmrich M, et al. Large non-functioning substernal parathyroid cyst: A case report and review of the literature. *Int J Surg Case Rep.* 2022;93:106989. doi:10.1016/j.ijscr.2022.106989

49. Dimov P, Mutafchiyski V, Stanimirov Ts, et al. Delayed postoperative cervical hematoma after thyroid redo surgery: a case report. *International Journal of Surgery and Medicine.* 2018; 4(2):101-104. ISSN: 2367-699X (Online) ISSN: 2367-7414 (Print)

50. Dimov P, Stefanov D, Stanimirov T, et al. Primary squamous cell carcinoma of the thyroid gland – case report and review of the literature. *International Journal of Medical Reviews and Case Reports,* 2018; 2(1), 1. <https://doi.org/10.5455/IJMRCR.PRIMARY-SQUAMOUS-CELL-CARCINOMA-OF-THE-THYROID-GLAND>

51. Dong YJ, Zhang ZW, Wang Z, et al Primary melanotic paraganglioma of thyroid gland: Report of a rare case with clinicopathologic and immunohistochemical analysis and a literature review. *Clin Med Insights Pathol.* 2017;10:1179555716684670. Published 2017 Feb 22. doi:10.1177/1179555716684670
52. Dudgeon MG, Sonavane SK, Parent EE, et al. Co-existent epicardial paraganglioma and anterior mediastinal thymoma. *J Radiol Case Rep.* 2020;14(10):16-30. Published 2020 Oct 31. doi:10.3941/jrcr.v14i10.4101
53. El Hammoumi M, Kamdem M, Amraoui M, et al. Mediastinal ectopic parathyroid adenomas: diagnostic and therapeutic challenge. *Kardiochir Torakochirurgia Pol.* 2021 Dec;18(4):227-230. doi: 10.5114/kitp.2021.112189. Epub 2022 Jan 9. PMID: 35079264; PMCID: PMC8768862
54. Gao B, Jiang Y, Zhang X, et al. Surgical treatment of large substernal thyroid goiter: analysis of 12 patients. *Int J Clin Exp Med.* 2013;6(7):488-496. Published 2013 Aug 1
55. Gao B, Tian W, Jiang Y, et al. Peri-operative treatment of giant nodular goiter. *Int J Med Sci.* 2012;9(9):778-785. doi:10.7150/ijms.5129
56. Gawrychowski J, Gabriel A, Kluczevska E, et al. Mediastinal parathyroid carcinoma: a case report. *Endokrynol Pol.* 2012;63(2):143-6. PMID: 22538754
57. Goldenberg IS, Lindskog GE. Differential diagnosis, pathology, and treatment of substernal goiter. *J Am Med Assoc.* 1957;163(7):527-9
58. Gonçalves M, Gaspar E, Santos L, et al. When a goitre is a thyroid lymphoma. *EJCRIM* 2018;5: doi:10.12890/2018_000999

59. Goris D. Extirpation of three cystic parathyroid lobules. *Ann. Soc. Belge Chir.* 1905;5:394. [Google Scholar]
60. Gupta P, Lau KK, Rizvi I, et al. Video assisted thoracoscopic thyroidectomy for retrosternal goitre. *Ann R Coll Surg Engl.* 2014;96(8):606-608. doi:10.1308/003588414X14055925058634
61. Hacıyanlı SG, Karaislı S, Acar N, et al. Split sternotomy in retrosternal thyroid and mediastinal parathyroid pathologies. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul.* 2021;55(3):318-324. Published 2021 Sep 24. doi:10.14744/SEMB.2021.76401
62. Hakeem AH, Hakeem IH, Wani FJ. Phrenic nerve palsy as initial presentation of large retrosternal goitre. *Indian J Surg Oncol.* 2016;7(4):460-463. doi:10.1007/s13193-016-0540-2
63. Haller A. *Disputationes anatomica selectae.* Gottingen: Vandenhoeck, 1749:96.
64. Hanson MA, Shaha AR, Wu JX. Surgical approach to the substernal goiter. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019;33(4):101312. doi:10.1016/j.beem.2019.101312
65. Hemeed HM, Abdellatif AA, Abdel Rahman MA. Ectopic pure mediastinal parathyroid adenoma: A case report. *Int J Surg Case Rep.* 2022 Jan;90:106598. doi:10.1016/j.ijscr.2021.106598. Epub 2021 Nov 12. PMID: 34896776; PMCID: PMC8666502
66. Huins CT, Georgalas C, Mehrzad H, et al. A new classification system for retrosternal goitre based on a systematic review of its complications and management. *Int J Surg.* 2008;6(1):71-6

67. Hu J, Ngiam KY, Parameswaran R. Mediastinal parathyroid adenomas and their surgical implications. *Ann R Coll Surg Engl.* 2015 May;97(4):259-61. doi: 10.1308/003588415X14181254789088. PMID: 26263931; PMCID: PMC4473861
68. Hummel J, Wachsmann J, Carrick K, et al. Ectopic thyroid tissue in the mediastinum characterized by histology and functional imaging with I-123 SPECT/CT. *Case Rep Radiol.* 2017;2017:9084207. doi:10.1155/2017/9084207
69. Ippolito G, Palazzo FF, Sebag F, et al. A single-institution 25-year review of true parathyroid cysts. *Langenbecks Arch Surg.* 2006 Feb;391(1):13-8. doi: 10.1007/s00423-005-0579-y. Epub 2005 Sep 23. PMID: 16180046
70. Ito E, Ohdaira H, Yasuda J, et al. A case of mediastinal goiter treated surgically using a clavicle-lifting technique. *Int J Surg Case Rep.* 2015;16:12-14. doi:10.1016/j.ijscr.2015.09.010
71. Jiajue R, Song A, Wang O, et al. Persistent hypercalcemia crisis and recurrent acute pancreatitis due to multiple ectopic parathyroid carcinomas: case report and literature review of mediastinal parathyroid carcinoma. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:647. Published 2020 Sep 10. doi:10.3389/fendo.2020.00647
72. Kaliszewski K, Strutyńska-Karpińska M, Zubkiewicz-Kucharska A, et al. Should the prevalence of incidental thyroid cancer determine the extent of surgery in multinodular goiter?. *PLoS One.* 2016;11(12):e0168654. Published 2016 Dec 22. doi:10.1371/journal.pone.0168654
73. Kamaleshwaran KK, Rajan F, Asokumar P, et al. Mediastinal ectopic benign colloid goitre detected using iodine-131 whole body scintigraphy and single-photon emission computed tomography-computed tomography. *Indian J Nucl Med* 2015;30:180-2. DOI:10.4103/0972-3919.152989

74. Kardi A, Oueslati I, Yazidi M, et al. Hyperthyroidism secondary to a primary mediastinal goiter with normal functional cervical thyroid gland. *Clin Case Rep.* 2021;9:e05167. doi:10.1002/ccr3.5167
75. Karsan RB, Nanjaiah P, Hogan J, et al. Concomitant aortic valve replacement and retrosternal goitre resection via mini-sternotomy: a novel case. *J Surg Case Rep.* 2020;2020(5):rjaa066. Published 2020 Jun 1. doi:10.1093/jscr/rjaa066
76. Katlic MR, Wang CA, Grillo HC. Substernal goiter. *Ann Thorac Surg.* 1985;39(4):391-9
77. Kleid S. Techniques, considerations and outcomes for surgical treatment of retrosternal goiter. *Open Access Surgery.* 2019;12:13-19. <https://doi.org/10.2147/OAS.S166057>
78. Klein F, Veber K. Die Austrotting verschiedener geschwulste, besonders jener der Ohrspercheldruse und der Schiddruse; Aussachalung der Schilddruse. *J Chir Augenlleilk.* 1820; 12:106-113
79. Komninos G, Galata' G, Schulte KM. Giant recurrent intrathoracic goitre treated by clamshell thoracotomy and reverse sternotomy. *BMJ Case Rep.* 2014;2014:bcr2013202790. Published 2014 May 20. doi:10.1136/bcr-2013-202790
80. Koulouris C, Paraschou A, Manaki V, et al. Cardiopulmonary arrest caused by large substernal goiter-treatment with combined cervical approach and median mini-sternotomy: Report of a case. *Medicina (Kaunas).* 2021;57(4):303. Published 2021 Mar 24. doi:10.3390/medicina57040303
81. Lahey FH. Diagnosis and management of intrathoracicgoiter. *JAMA.*1920;75(3):163-6

82. Lampridis S, Lau MC, Mhandu P, et al. Concomitant off-pump coronary artery bypass grafting and total thyroidectomy for a large retrosternal goitre: a case report and review of the literature. *J Thorac Dis* 2016;8(5):E362- E368. doi: 10.21037/jtd.2016.03.33
83. Landerholm K, Järhult J. Should asymptomatic retrosternal goitre be left untreated? A prospective single-centre study. *Scand J Surg*. 2015;104(2):92-95. doi:10.1177/1457496914523411
84. Lee SM, Policarpio-Nicolas ML. Thyroid paraganglioma. *Arch Pathol Lab Med*. 2015 Aug;139(8):1062-7. doi: 10.5858/arpa.2013-0703-RS. PMID: 26230601
85. Lee WS, Kim YH, Chee HK, et al. A 7.3×5.3×3.5-cm heterotopic thyroid in the posterior mediastinum in a patient with situs inversus totalis. *J Thorac Dis* 2014;6(5):E39-E42. doi: 10.3978/ j.issn.2072-1439.2014.02.11
86. Liu SP, Chien HC, Chen CK, et al. Critical airway compression caused by a large mediastinal tumour with spontaneous haemorrhage. *Respirol Case Rep*. 2018;6(3):e00300. Published 2018 Feb 15. doi:10.1002/rcr2.300
87. Loeb L, Hesselberg C. Studies on compensatory hypertrophy of the thyroid gland: II. (a) Hypertrophy in autotransplants of the thyroid gland. (b) Does a deficiency in organ function influence the transplantability? (c) Hypertrophy in multiple transplants of the thyroid gland. *J Med Res*. 1919;40(3):265-288
88. Lomelino Pinheiro S, Damásio I, Figueiredo A, et al. Mediastinal thyroid carcinoma and Graves' disease: A rare presentation. *Case Rep Endocrinol*. 2021;2021:6584616. Published 2021 Oct 12. doi:10.1155/2021/6584616

89. Lucchini R, Santoprete S, Triola R, et al. Tracheal varices caused by mediastinal compression of a large intrathoracic goiter: report of a case. *G Chir.* 2015;36(1):26-28
90. Machens A, Holzhausen HJ, Dralle H. Skip metastases in thyroid cancer leaping the central lymph node compartment. *Arch Surg.* 2004 Jan;139(1):43-5. doi: 10.1001/archsurg.139.1.43. PMID: 14718274
91. Makey IA, Geldmaker LE, Casler JD, et al. Localization and surgical approach to mediastinal parathyroid glands. *J Cardiothorac Surg.* 2022;17(1):299. Published 2022 Dec 7. doi:10.1186/s13019-022-02052-w
92. Mali S, Sarebanhassanabadi M. Combined open-heart coronary artery bypass surgery and subtotal thyroidectomy in a 54-year-old patient: A Case Report. *Ethiop J Health Sci.* 2016;26(3):285-288. doi:10.4314/ejhs.v26i3.11
93. Malvemyr P, Liljeberg N, Hellström M, et al. Computed tomography for preoperative evaluation of need for sternotomy in surgery for retrosternal goitre. *Langenbecks Arch Surg.* 2015;400(3):293-299. doi:10.1007/s00423-014-1268-5
94. Marrama E, Aprile V, Nesti A, et al. Mediastinal lymph node metastases in thyroid cancer: surgery without limits. *Curr Chall Thorac Surg* 2019;1:26. doi:10.21037/ccts.2019.11.09
95. Massard G, Wihlm JM, Jeung MY, et al. Le goitre médiastinal oublié: sept observations [Forgotten mediastinal goiter: seven cases]. *Ann Chir.* 1992;46(8):770-773
96. Matsuoka K, Ueda M, Miyamoto Y. Mediastinal parathyroid cyst resected via a cervical incision using video-mediastinoscopy. *Indian J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018;34(3):388-390. doi:10.1007/s12055-017-0588-9

97. Matsushita A, Hosokawa S, Mochizuki D, et al. Emergent thyroidectomy with sternotomy due to acute respiratory failure with severe thyroid storm [published online ahead of print, 2018 Oct 5]. *Ann R Coll Surg Engl.* 2018;100(8):e1-e3. doi:10.1308/rcsann.2018.0145
98. McNeill CJ, Sinnott JD, Howlett D. Bilateral brachiocephalic vein compression: an unusual and rare presentation of multinodular goitre. *BMJ Case Rep.* 2016;2016:bcr2016217074. Published 2016 Oct 8. doi:10.1136/bcr-2016-217074
99. Menezes VC, Cardoso PF, Minamoto H, et al. Mediastinal cyst as a cause of severe airway compression and dysphonia. *J Bras Pneumol.* 2013 Sep-Oct;39(5):636-40. doi: 10.1590/S1806-37132013000500017. PMID: 24310640; PMCID: PMC4075892
100. Mercante G, Gabrielli E, Pedroni C, et al. CT cross-sectional imaging classification system for substernal goiter based on risk factors for an extracervical surgical approach. *Head Neck* 2011; 33: 792–799. DOI:10.1002/hed.21539
101. Mishra P, Padhi S, Behera G. Thyroid paraganglioma: A case-based systematic review of literature. *J Can Res Ther* 2020;16:S11-21. DOI: 10.4103/jcrt.JCRT_713_18
102. Mitsuboshi S, Maeda H, Aoshima H, et al. Thoracoscopic surgical case of an ectopic mediastinal parathyroid adenoma detected by chance: a case report. *BMC Surg.* 2019 Nov 14;19(1):171. doi: 10.1186/s12893-019-0641-2. PMID: 31727048; PMCID: PMC6857287
103. Muzurović E, Smolović B, Miladinović M, et al. Diagnosis and treatment of mediastinal ectopic thyroid tissue with normally located thyroid gland and primary hyperparathyroidism: a case report. *Gland Surg* 2021;10(4):1532-1541. doi: 10.21037/gs-20-626

104. Nagano H, Suda T, Ishizawa H, et al. Video-assisted thoracoscopic surgery for ectopic mediastinal parathyroid tumor: subxiphoid and lateral thoracic approach. *J Thorac Dis.* 2019 Jul;11(7):2932-2938. doi: 10.21037/jtd.2019.07.35. PMID: 31463122; PMCID: PMC6688033
105. Nankee L, Chen H, Schneider DF, et al. Substernal goiter: when is a sternotomy required?. *J Surg Res.* 2015;199(1):121-125. doi:10.1016/j.jss.2015.04.045
106. Nathaniels EK, Nathaniels AM, Wang CA. Mediastinal parathyroid tumors: a clinical and pathological study of 84 cases. *Ann Surg* 1970; 171: 165–1704
107. Naveen S, Chauhan S, Raghavan N, et al. A large superior mediastinal mass: “Terrible thyroid cancer”. *Journal of Endocrinology and Metabolism, North America*, 6, mar. 2016. Available at: <<https://www.jofem.org/index.php/jofem/article/view/325/400>>. Date accessed: 15 Oct. 2022
108. Nistor C, Ciuche A, Constantinescu I. Emergency surgical tracheal decompression in a huge retrosternal goiter. *Acta Endocrinol (Buchar).* 2017;13(3):370-374. doi:10.4183/aeb.2017.370
109. Occhipinti M, Heidinger BH, Franquet E, et al. Imaging the posterior mediastinum: a multimodality approach. *Diagn Interv Radiol.* 2015;21(4):293-306. doi:10.5152/dir.2014.14467
110. Ogawa T, Tsuji E, Kanauchi H, et al. Excision of postesophageal parathyroid adenoma in posterior mediastinum with intraoperative ^{99m}Technetium sestamibi scanning. *Ann Thorac Surg.* 2007;84(5):1754-1756. doi:10.1016/j.athoracsur.2007.05.055

111. Oueriachi FE, Hammoumi MM, Arsalane A, et al. Primary mediastinal goiters. Springerplus. 2014;3:503. Published 2014 Sep 7. doi:10.1186/2193-1801-3-503
112. Oueslati I, Chatti H-A, Yazidi M, et al. A diffuse large B-cell thyroid lymphoma presented as a compressive goiter in a young woman with no evidence of Hashimoto's thyroiditis. Clin Case Rep. 2021;9:e04436. <https://doi.org/10.1002/ccr3.4436>
113. Oukessou Y, Mennouni MA, Douimi L, et al. Cervical approach to cervico-mediastinal goiters: Experience of a Moroccan ENT tertiary center - case series. Ann Med Surg (Lond). 2021;62:353-357. Published 2021 Jan 26. doi:10.1016/j.amsu.2021.01.081
114. Özpek A, Kir G, Tolan HK, et al. Thyroid paraganglioma: An extremely rare tumor of the thyroid. Ann Clin Case Rep. 2016; 1: 1188
115. Pan Y, Chen C, Yu L, et al. Airway management of retrosternal goiters in 22 cases in a tertiary referral center. Ther Clin Risk Manag. 2020;16:1267-1273. Published 2020 Dec 22. doi:10.2147/TCRM.S281709
116. Papavramidis T, Chorti A, Pliakos I, et al. (2018). Parathyroid cysts: A review of 359 patients reported in the international literature. Medicine. 97. e11399. 10.1097/MD.00000000000011399
117. Patel KM, Parsons CC. Forgotten goiter: Diagnosis and management. A case report and literature review. Int J Surg Case Rep. 2016;27:192-194. doi:10.1016/j.ijscr.2016.08.036
118. Pellizzo MR. Difficult thyroidectomies. G Chir. 2015;36(2):49-56. PMID: 26017102; PMCID: PMC4469207
119. Pemberton HS. Sign of submerged goitre. Lancet. 1946;248:509

120. Perincek G, Avci S, Celtikci P. Retrosternal goiter: A couple of classification methods with computed tomography findings. *Pak J Med Sci.* 2018;34(6):1494-1497. doi:10.12669/pjms.346.15932
121. Rabiou S, Aminou SM, Efared B, et al. The value of intraoperative parathyroid hormone assay in the surgery of mediastinal ectopic parathyroid adenoma (A case series). *Ann Med Surg (Lond).* 2019;44:51-56. Published 2019 Jun 27. doi:10.1016/j.amsu.2019.06.012
122. Randone B, Costi R, Scatton O, et al. Thoracoscopic removal of mediastinal parathyroid glands: a critical appraisal of an emerging technique. *Ann Surg.* 2010 Apr;251(4):717-21. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181c1cfb0. PMID: 19858697
123. Regal M, Kamel MM, Alyami H, et al. Mediastinal ectopic thyroid mass with normal thyroid function and location: Case report. *Int J Surg Case Rep.* 2018;52:5-7. doi:10.1016/j.ijscr.2018.09.033
124. Rico F, Lung J. Thyroid embryonic anomalies involving the medial and lateral anlagen: Two surgical case reports. *Case Rep Surg.* 2019 Dec 5;2019:3174848. doi: 10.1155/2019/3174848. PMID: 31886006; PMCID: PMC6915127
125. Rios A, Rodriguez JM, Balsalobre MD, et al. The value of various definitions of intrathoracic goiter for predicting intra-operative and postoperative complications. *Surgery.* 2010;147(2):233-8
126. Roh E, Hong ES, Ahn HY, et al. A case of mediastinal ectopic thyroid presenting with a paratracheal mass. *Korean J Intern Med.* 2013;28(3):361-364. doi:10.3904/kjim.2013.28.3.361

127. Rui Sheng Y, Chong Xi R. Surgical approach and technique in retrosternal goiter: Case report and review of the literature. *Ann Med Surg (Lond)*. 2015;5:90-92. Published 2015 Dec 29. doi:10.1016/j.amsu.2015.12.057
128. Russell CF, Edis AJ, Scholz DA, et al. Mediastinal parathyroid tumors: experience with 38 tumors requiring mediastinotomy for removal. *Ann Surg*. 1981 Jun;193(6):805-9. doi: 10.1097/00000658-198106000-00016. PMID: 7247524; PMCID: PMC1345178
129. Sackett WR, Reeve TS, Barraclough B, et al. Thyrothymic thyroid rests: incidence and relationship to the thyroid gland. *J Am Coll Surg*. 2002;195(5):635-640. doi:10.1016/s1072-7515(02)01319-4
130. Sadacharan D, Mahadevan S, Muthukumar S, et al. Non-elevation of TSH after total thyroidectomy: a surgical surprise. *BMJ Case Rep*. 2015;2015:bcr2015209809. Published 2015 May 15. doi:10.1136/bcr-2015-209809
131. Sadrizadeh A, Ghafarian S, Haghi SZ, et al. Evaluations of factors predicting the need for an extra-cervical approach for intra-thoracic goiter. *Iran J Otorhinolaryngol*. 2015;27(83):435-441
132. Sahbaz A, Aksakal N, Ozcinar B, et al. The "forgotten" goiter after total thyroidectomy. *Int J Surg Case Rep*. 2013;4(3):269-271. doi:10.1016/j.ijscr.2012.11.014
133. Sancho JJ, Kraimps JL, Sanchez-Blanco JM, et al. Increased mortality and morbidity associated with thyroidectomy for intrathoracic goiters reaching the carina tracheae. *Arch Surg*. 2006;141(1):82-5
134. Sand ME, Laws HL, McElvein RB. Substernal and intrathoracic goiter. Reconsideration of surgical approach. *Am Surg*. 1983;49(4):196-202

135. Sandström I. On a new gland in man and several mammals. *Upsula Lak Foren Forh.* 1879 [Google Scholar]
136. Sato D, Hayashi S, Sakata S, et al. Intrapericardial ectopic goiter: A very unusual presentation. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2022;28(1):72-74. doi:10.5761/atcs.cr.19-00154
137. Schulte KM, Galatá G, Talat N. Mediastinal parathyroid cancer. *Cancers (Basel).* 2022 Nov 28;14(23):5852. doi: 10.3390/cancers14235852. PMID: 36497335; PMCID: PMC9739626
138. Sengul D, Sengul I, Ozturk T. Sutureless thyroidectomy with intraoperative neuromonitoring and energy-based device without sternotomy for symptomatic substernal goiter harboring thyroiditis of gland parenchyma. *Cureus.* 2021;13(7):e16258. Published 2021 Jul 8. doi:10.7759/cureus.16258
139. Serim BD, Korkmaz U, Can U, et al. Intrathoracic toxic thyroid nodule causing hyperthyroidism with a multinodular normal functional cervical thyroid gland. *Indian J Nucl Med.* 2016;31(3):229-231. doi:10.4103/0972-3919.183617
140. Shafiee S, Sadrizade A, Jafarian A, et al. Ectopic papillary thyroid carcinoma in the mediastinum without any tumoral involvement in the thyroid gland. A case report. *Asia Ocean J Nucl Med Biol.* 2013 Spring;1(1):44-6. doi: 10.7508/aojnmb.2013.01.009. PMID: 27408842; PMCID: PMC4937672
141. Sharma A, Jasim S, Reading CC, et al. Clinical presentation and diagnostic challenges of thyroid lymphoma: A cohort study. *Thyroid (2016)* 26(8):1061–7. doi: 10.1089/thy.2016.0095

142. Shioya N, Inoue N, Kawashima N, et al. Enlargement of intrathoracic goiter with unilateral phrenic nerve paralysis leading to cardiopulmonary arrest. *Intern Med.* 2021;60(1):91-97. doi:10.2169/internalmedicine.5075-20
143. Shortridge K, Brown A, Fang D. A case of double ectopic thyroid in the mediastinum and thymus: A case presentation and literature review. *Ann Clin Case Rep.* 2019; 4: 1770. ISSN: 2474-1655
144. Silva R, Cavadas D, Vicente C, et al. Parathyroid cyst: differential diagnosis. *BMJ Case Rep.* 2020 Oct 10;13(10):e232017. doi: 10.1136/bcr-2019-232017. PMID: 33040031; PMCID: PMC7552794
145. Song Y, Dai L, Xu G, et al. Video mediastinoscopy-assisted superior mediastinal dissection in the treatment of thyroid carcinoma with mediastinal lymphadenopathy: preliminary results. *BMC Surg.* 2021;21(1):329. Published 2021 Aug 18. doi:10.1186/s12893-021-01326-9
146. Sormaz İC, Uymaz DS, İşcan AY, et al. The value of preoperative volumetric analysis by computerised tomography of retrosternal goiter to predict the need for an extra-cervical approach. *Balkan Med J.* 2018;35(1):36-42. doi:10.4274/balkanmedj.2017.0161
147. Takenouchi H, Anno T, Harada A, et al. Ectopic PTH-producing parathyroid cyst inside the thymus: a case report. *BMC Endocr Disord.* 2022 Dec 21;22(1):327. doi: 10.1186/s12902-022-01256-4. PMID: 36544116; PMCID: PMC9769032
148. Tan PY, Tham WP, Yong YR. *Clinics in diagnostic imaging (194)*. Singapore Med J. 2019;60(1):17-21. doi:10.11622/smedj.2019005
149. Tattera D, Wong LM, Vikse J, et al. The prevalence and anatomy of parathyroid glands: a meta-analysis with implications for parathyroid surgery. *Langenbecks Arch*

Surg. 2019 Feb;404(1):63-70. doi: 10.1007/s00423-019-01751-8. Epub 2019 Feb 14. PMID: 30762091; PMCID: PMC6394670

150. Tikka T, Nixon IJ, Harrison-Phipps K, et al. Predictors of the need for an extracervical approach to intrathoracic goitre. *BJS Open*. 2018;3(2):174-179. Published 2018 Dec 26. doi:10.1002/bjs5.50123

151. Torre G, Borgonovo G, Amato A, et al. Surgical management of substernal goiter: analysis of 237 patients. *Am Surg*. 1995;61(9):826-831

152. Tseng CW, Lin SZ, Sun CH, et al. Ectopic mediastinal parathyroid carcinoma presenting as acute pancreatitis. *J Chin Med Assoc*. 2013 Feb;76(2):108-11. doi: 10.1016/j.jcma.2011.10.015. Epub 2012 Dec 28. PMID: 23351422

153. Tunc M, Sazak H, Karlilar B, et al. Coexistence of obstructive sleep apnea and superior vena cava syndromes due to substernal goitre in a patient with respiratory failure: A case report. *Iran Red Crescent Med J*. 2015;17(5):e18342. Published 2015 May 31. doi:10.5812/ircmj.17(5)2015.18342

154. Uchida N, Yoshida M. Mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma developing in ectopic mediastinal thyroid tissue: a case report. *Surg Case Rep*. 2020;6(1):97. Published 2020 May 11. doi:10.1186/s40792-020-00857-2

155. Vaiman M, Bekerman I, Basel J, et al. Surgical approach to the intrathoracic goiter. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*. 2018;3(2):127-132. Published 2018 Mar 25. doi:10.1002/lio2.146

156. Van Slycke S, Simons AS, Van Den Heede K, et al. Combined cervicosternotomy and cervicotomy for true retrosternal goiters: a surgical cohort study. *Updates Surg*. 2021;73(4):1-10. doi:10.1007/s13304-021-01027-1

157. Vaziri M, Molanaei S, Tamannaie Z. Solitary fibrous tumor of the intrathoracic goiter. *Med J Islam Repub Iran*. 2014 Jul 7;28:51. PMID: 25405117; PMCID: PMC4219884
158. Vázquez OR, Silva F, Acosta-Pumarejo E, et al. Ectopic papillary thyroid cancer with distant metastasis. *Case Rep Endocrinol*. 2018 Jul 11;2018:8956712. doi: 10.1155/2018/8956712. PMID: 30105104; PMCID: PMC6076977
159. Von Dobschuetz E, Leijon H, Schalin-Jäntti C, et al. A registry-based study of thyroid paraganglioma: histological and genetic characteristics. *Endocr Relat Cancer*. 2015;22(2):191-204. doi:10.1530/ERC-14-0558
160. Wang J and Fang J: Ectopic thyroid mass in the left lateral neck and anterior mediastinum: a case report. *Journal of Medical Case Reports* 2014 8:351. doi:10.1186/1752-1947-8-351
161. Wang X, Zhou Y, Li C, et al. Surgery for retrosternal goiter: cervical approach. *Gland Surg* 2020;9(2):392-400. doi: 10.21037/ gs.2020.03.43
162. Weissman I, Worden JP, Christie JM. Mediastinal parathyroid carcinoma with metastases; report of a case and review of the literature. *Radiology*. 1957;68(3):352–7
163. Welman K, Heyes R, Dalal P, et al. Surgical treatment of retrosternal goitre. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017;69(3):345-350. doi:10.1007/s12070-017-1151-0
164. Wojtczak B, Barczyński M. Intermittent neural monitoring of the recurrent laryngeal nerve in surgery for recurrent goiter. *Gland Surg* 2016;5(5):481-489. doi: 10.21037/gs.2016.09.07

165. Wong KK, Gandhi A, Viglianti BL, et al. Endocrine radionuclide scintigraphy with fusion single photon emission computed tomography/computed tomography. *World J Radiol.* 2016 Jun 28;8(6):635-55. doi: 10.4329/wjr.v8.i6.635. PMID: 27358692; PMCID: PMC4919764
166. Yamazaki H, Iwasaki H, Okubo Y, et al. Two cases of thyroid gland invasion by upper mediastinal carcinoma. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2019;2019(1):19-0028. Published 2019 Jun 30. doi:10.1530/EDM-19-0028
167. Young Oh S, Hyun Kim B, Young Kim D, et al. Chylothorax associated with substernal goiter in Graves' disease treated with radioactive iodine. *Int J Endocrinol Metab.* 2017;15(2):e41787. Published 2017 Jan 7. doi:10.5812/ijem.41787
168. Yu BH, Sheng WQ, Wang J. Primary paraganglioma of thyroid gland: a clinicopathologic and immunohistochemical analysis of three cases with a review of the literature. *Head Neck Pathol.* 2013;7(4):373-380. doi:10.1007/s12105-013-0467-7
169. Yue Y, Xin H, Li FQ, et al. Asymptomatic left posterior mediastinal functional paraganglioma: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(28):e16383. doi:10.1097/MD.00000000000016383
170. Zhang TT, Qu N, Hu JQ, et al. Mediastinal lymph node metastases in thyroid cancer: Characteristics, predictive factors, and prognosis. *Int J Endocrinol.* 2017;2017:1868165. doi: 10.1155/2017/1868165. Epub 2017 Nov 12. PMID: 29259627; PMCID: PMC5702409

ХІІ. ПУБЛИКАЦИИ И УЧАСТИЯ В НАУЧНИ ФОРУМИ ПО ТЕМАТА НА ДИСЕРТАЦИЯТА

1. Случай на медиастинален комбиниран анапластичен и папиларен карцином на щитовидната жлеза. Г. Янков, Н. Янев, М. Алексиева, С. Иванова, Е. Меков. ЕНДОКР. ЗАБОЛ., 2021, 50 (1), 11-16.

2. Total thyroidectomy for cervico-mediastinal goiters: Case series and literature review. Alexieva M, Gecov P, Dineva S, Yankov G. Merit Research Journal of Medicine and Medical Sciences (ISSN: 2354-323X) Vol. 10(5) pp. 150-157, May, 2022.

3. С импакт фактор: A mediastinal malignant thyroid paraganglioma: A case report and literature review. Georgi Yankov, Silvia Ivanova, Marusya Genadieva, Magdalena Alexieva, Nikolay Yanev, Desislava Ivanova. International journal of surgery case reports, 2022;90:106649. doi:10.1016/j.ijscr.2021.106649.