

G Chir Vol. 28 - n. 8/9 - pp. 321-326
Agosto-Settembre 2007

La tiroidectomia totale: esperienza iniziale di un centro di riferimento territoriale

S. TOCCACELI¹, L. PERSICO STELLA¹, M. DIANA¹, R. DANDOLO¹, A. BUDAK¹, A. MARTELLUCCI, G.E. CASCIARO, E. SPAZIANI, C. TASCIOTTI¹, E. DI PUCCHIO, F. STAGNITTI

RIASSUNTO: La tiroidectomia totale: esperienza iniziale di un centro di riferimento territoriale.

S. TOCCACELI, L. PERSICO STELLA, M. DIANA, R. DANDOLO, A. BUDAK, A. MARTELLUCCI, G.E. CASCIARO, E. SPAZIANI, C. TASCIOTTI, E. DI PUCCHIO, F. STAGNITTI

Gli Autori riportano la loro iniziale esperienza nel trattamento chirurgico delle tireopatie in una provincia a relativa alta incidenza di tumori della tiroide. Di 428 pazienti visitati dall'inizio del 2006, sulla base della clinica, degli esami ematochimici e degli esami strumentali, tra cui anche l'agoaspirato ecoguidato, ne sono stati selezionati 134 per l'intervento chirurgico. Analizzati i dati dei primi 93 casi, operati sino al novembre 2006, vengono sottolineate le indicazioni terapeutiche, la tecnica chirurgica e soprattutto l'alta percentuale di reperi neoplastici.

SUMMARY: Total thyroidectomy: initial experience of a territorial reference center.

S. TOCCACELI, L. PERSICO STELLA, M. DIANA, R. DANDOLO, A. BUDAK, A. MARTELLUCCI, G.E. CASCIARO, E. SPAZIANI, C. TASCIOTTI, E. DI PUCCHIO, F. STAGNITTI

Authors report their initial experience in surgical treatment of thyroid diseases in an area with high percentage of thyroid tumors. Since January 2006, we examined 428 patients. By clinical features, hormonal profile, imaging and US-guided FNAB, we selected 134 of them for surgery; 93 patients underwent thyroidectomy in January-November 2006. The Authors analyse therapeutic choices and surgical techniques, stressing the high percentage of thyroid neoplasms.

KEY WORDS: Nodulo tiroideo - Gozzo - Neoplasia tiroidea - Chirurgia.
Thyroid nodule - Goitre - Thyroid neoplasia - Surgery.

Introduzione

La patologia nodulare della tiroide è una entità clinica relativamente frequente. Circa il 2-7% della popolazione generale sarebbe portatrice asintomatica di noduli tiroidei, più dei due terzi dei quali solitari, con una incidenza che cresce con il passare dell'età, raggiungendo il picco massimo dopo la quarta-quinta decade di vita (47). Il sesso femminile è il più colpito con una frequenza di 3:1 rispetto al sesso maschile, che si dimezza (1,3:1) dalla settima decade di vita in poi (46). Le patologie che colpiscono la tiroi-

de sono per la maggior parte benigne, mentre le affezioni maligne sono poco frequenti e raramente causa di morte (14).

La tiroidectomia totale, riconosciuta per efficacia e sicurezza il trattamento chirurgico corretto nei tumori della tiroide, si è proposta negli ultimi anni come l'intervento chirurgico più opportuno anche nella maggior parte delle tireopatie benigne (5, 10, 13, 24, 27, 29, 38). Tale scelta è risultata la più idonea in base alle acquisizioni fisiopatologiche, alla diffusione delle moderne metodiche strumentali di indagine e all'evoluzione della tecnica chirurgica (12, 15).

Il problema della scelta della metodica chirurgica era stato sollevato riscontrando, a distanza di alcuni anni, le frequenti recidive dopo exeresi non totali di gozzi plurinodulari eu-ipertireosici; realtà che si era resa sempre più evidente con il diffondersi dei controlli ecografici postoperatori. La diagnosi di recidiva affidata soltanto all'evidenza ispettiva o palpatoria ha

Università degli Studi di Roma "La Sapienza"
I Facoltà di Medicina e Chirurgia
Ospedale "A. Fiorini" - Polo Pontino, Latina
UOC di Chirurgia Generale Universitaria
(Direttore: Prof. F. Stagnitti)
¹ UOS di Endocrinochirurgia
(Responsabile: Prof. S. Toccaceli)

© Copyright 2007, CIC Edizioni Internazionali, Roma

giustificato per molti anni la classica tiroidectomia subtotala con consistenti residui lobari necessari, in teoria, ad assicurare il rispetto dell'integrità dei nervi ricorrenti e delle paratiroidi e una sufficiente produzione ormonale tiroidea (27).

L'avvento dell'ecografia ha efficacemente dimostrato l'integrità soltanto apparente e transitoria del parenchima residuo dopo tale intervento, stimolando exeresi sempre più ampie che non solo hanno reso più pressante il problema delle lesioni ricorrentiali, ma introdotto anche quello dell'inevitabile insufficienza ormonale conseguente (1, 12, 16, 38, 42, 43). Da qui la necessità di opoterapia postoperatoria, anche per controllare la recidiva, più tardiva ma comunque consistente e riferita all'iperstimolazione parenchimale TSH-dipendente (2, 33, 35). Per tale motivo sono stati impiegati spesso dosaggi elevati, con intento soppressivo della funzione tiroidea e della produzione di TSH (3), comunque scarsamente efficaci nel prevenire la recidiva. Inoltre, l'exeresi totale della tiroide, grazie alla progressiva messa a punto della tecnica chirurgica, non presenta maggiore incidenza di complicanze postoperatorie rispetto alla tiroidectomia subtotala, risolve i casi di carcinoma incidentale, esclude residui di malattia persistente e l'insorgenza di recidiva di malattia (1, 12, 15, 16).

Pazienti e metodi

Dal gennaio al novembre 2006 abbiamo osservato 428 pazienti con patologia nodulare della tiroide. L'età maggiormente interessata era quella compresa tra i 50 e i 60 anni e il rapporto tra sesso maschile e sesso femminile era di 1:5. Tutti i pazienti sono stati valutati mediante uno studio della funzionalità tiroidea, degli anticorpi antitiroidei, con il dosaggio della tireoglobulina e della ferritina, del CEA, con ecografia e agobiopsia, mentre solo il 40% è stato sottoposto ad uno studio standard della trachea e delle parti molli e il 32% ad una scintigrafia tiroidea.

In 92 (21%) pazienti era presente una formazione nella regione anteriore del collo, 22 pazienti riferivano anche dispnea, talora del tutto episodica. Meno frequenti erano gli episodi di disfagia e disfonia (rispettivamente 8 e 4 pazienti), mentre in 2 pazienti esistevano fenomeni di compressione a carico della vena cava o di ostacolo linfatico (Tab. 1). In 134 pazienti il volume della tiroide, gli eventuali sintomi da compressione nonché l'estensione mediastinica e la possibilità o il sospetto di un'evoluzio-

TABELLA 1 - SINTOMATOLOGIA PREOPERATORIA NEI 134 PAZIENTI CON INDICAZIONE ALLA TERAPIA CHIRURGICA.

	Pazienti (n)	%
Dispnea	22	16,4
Disfagia	8	5,9
Disfonia	4	2,9
Compressione vena cava superiore	2	1,5

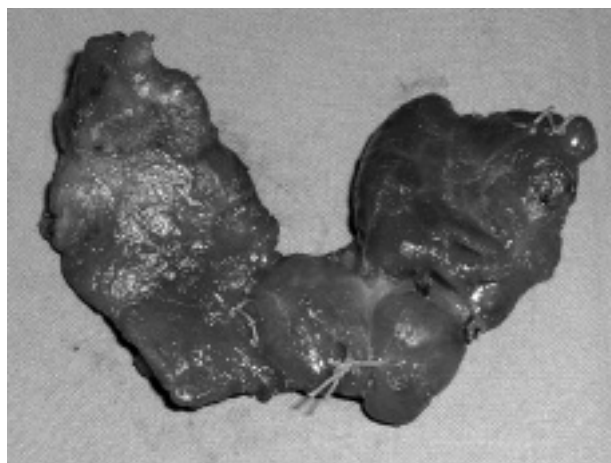


Fig. 1 - Tiroidectomia totale per iperplasia nodulare diffusa. Microcarcinoma papillifero del lobo sinistro.

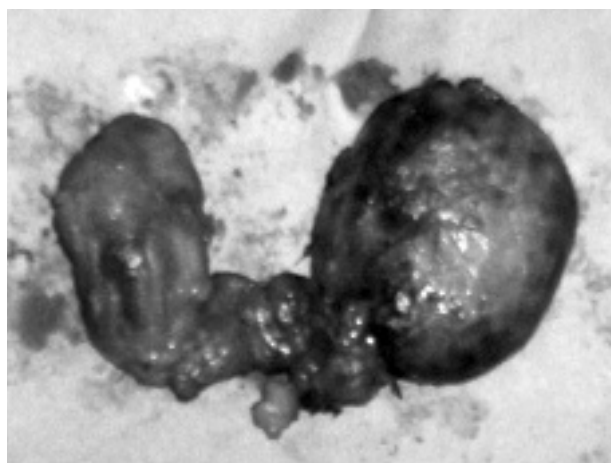


Fig. 2 - Tiroidectomia totale. Neoplasia papillifera del lobo sinistro.

ne in senso neoplastico hanno posto l'indicazione all'intervento di tiroidectomia totale sempre mediante una cervicotomia anteriore. Lo studio della funzionalità tiroidea in questi 134 pazienti ci ha dato modo di osservare in 94 un quadro di eutiroidismo, in 26 di ipertiroidismo e nei restanti 14 di ipotiroidismo (tutti i pazienti erano mantenuti eutiroidi mediante terapia medica).

A tutto il novembre 2006 abbiamo sottoposto ad intervento 93 pazienti, effettuando 79 tiroidectomie totali (Figg. 1 e 2), di cui 4 totalizzazioni per pregresse emitiroidectomie eseguite in altra sede, e 14 emitiroidectomie allargate all'istmo. È sempre stata praticata una cervicotomia, in 13 pazienti con una incisione a collare secondo Kocker; nei restanti 80 pazienti, modificando l'esperienza della nostra Scuola, siamo passati ad una incisione 2-3 cm sopra il giugulo (Fig. 3) con preparazione del lembo miocutaneo e divaricamento dei muscoli pretiroidei, una volta incisa la linea alba. Dopo aver sezionato la vena tiroidea media, si passa preferibilmente all'isolamento del polo tiroideo superiore seguendo gli accorgimenti tecnici volti ad evidenziare lo spazio intercricotiroideo, nel quale la branca esterna del nervo laringeo superiore decorre con i vasi polari superiori. Con l'aiuto di punti transfissi iuxta polari o con pinze di Allis leggere e modica trazione, alternativamente mediale, laterale e in basso, è possibile dis-



Fig. 3 - Cervicotomia trasversa di estensione ridotta.

sociare gli elementi vascolari individuando e legando, singolarmente, i rami di divisione dell'arteria tiroidea superiore in tutta prossimità del parenchima del polo ghiandolare. Liberato il polo superiore, si passa alla preparazione del ricorrente e alla legatura dell'arteria tiroidea inferiore sulle sue diramazioni in tutta vicinanza del parenchima.

L'esame anatomopatologico è stato condotto su sezioni seriali di 3 millimetri del pezzo operatorio.

Risultati

Le patologie riscontrate sono state: 61 iperplasie multinodulari, 16 carcinomi papilliferi (di cui 7 microcarcinomi), 6 tiroiditi croniche e 10 tiroiditi di Hashimoto (Tab. 2).

I risultati a distanza sono stati soddisfacenti in tutti i soggetti, anche se nell'immediato postoperatorio abbiamo registrato alcune modeste complicanze. In 5 casi abbiamo osservato una ipocalcemia del tutto transitoria, sempre risolta grazie alla somministrazione di calcio gluconato per via endovenosa e, successivamente, di vitamina D e calcio per os. In 4 casi si è avuto uno 'stupore' del nervo laringeo superiore risoltosi con terapia medica e fonatoria dopo circa due mesi. Non abbiamo registrato lesioni del nervo laringeo inferiore né emorragie (Tab. 3).

TABELLA 2 - PATOLOGIE NEI 93 PAZIENTI OPERATI.

	Pazienti (n)	%
Iperplasia multinodulare	61	65,5
Carcinoma papillifero (microcarcinoma)	16 (7)	17,2
Tiroidite cronica	6	6,4
Tiroidite di Hashimoto	10	10,7

TABELLA 3 - COMPLICANZE POSTOPERATORIE (93 PAZIENTI).

Ipoparatiroidismo transitorio	5
Ipoparatiroidismo permanente	0
Lesione ricorrentiale	0
Lesione laringeo superiore (‘stupore’ transitorio)	0 (4)

Tutti i pazienti hanno trascorso la degenza in condizioni ottimali e sono stati dimessi in seconda giornata postoperatoria con la prescrizione di levotiroxina in dosi crescenti in rapporto al peso corporeo. I pazienti con reperto anatomopatologico di carcinoma papillare sono stati inviati presso il Centro di Medicina Nucleare per essere sottoposti a scintigrafia corporea al fine di individuare lesioni sincrone captaanti e soprattutto la captazione residua a livello del letto tiroideo. In questi casi eventuali residui sono stati trattati con I^{131} .

Discussione

Il trattamento chirurgico di scelta nelle patologie tiroidee benigne è tuttora oggetto di dibattito, in quanto ad atteggiamenti più conservativi si contrappongono orientamenti che prevedono l'exeresi totale della ghiandola.

La scelta del trattamento conservativo si basa su motivazioni di ordine funzionale, correlate alla preservazione di un residuo ghiandolare atto a mantenere un equilibrio endocrino, e di ordine chirurgico, legate alla necessità di limitare le complicanze in un intervento eseguito per patologia comunque benigna (4-6, 18, 19, 23, 31, 42). Per quanto concerne il primo aspetto, bisogna sottolineare che, nella maggior parte dei pazienti sottoposti ad intervento di tiroidectomia subtotali, la produzione ormonale del residuo ghiandolare non è sufficiente a garantire una condizione di eutiroidismo ed è pertanto necessario ricorrere a terapia sostitutiva (1, 2, 30). I pazienti che non seguono tale terapia sono esposti al rischio di ipotiroidismo latente o manifesto e, d'altro canto, la terapia a dosi soppressive può determinare effetti collaterali importanti da ipertiroidismo (2, 3, 33, 35, 37, 44, 48); la tiroidectomia totale consente perciò una migliore e più agevole gestione clinico-endocrina con una ormonoterapia sostitutiva a tassi ormonali fisiologici e controlli annuali (9, 31). Inoltre, sul residuo ghiandolare può verificarsi una recidiva con un tasso di incidenza che è proporzionale al numero di

anni trascorsi dell'intervento chirurgico, con percentuali che possono arrivare fino al 78% (4, 6); questo ampio range può essere giustificato dal differente criterio, clinico o strumentale, utilizzato per rilevare la recidiva stessa (1, 38, 43). L'attenzione per il problema della recidiva è ulteriormente sottolineata da studi volti a individuare la presenza di fattori prognostici che permettano di identificare i pazienti a rischio. L'analisi di questi dati supporta l'ipotesi che la recidiva debba essere in realtà considerata la continuazione di una malattia che coinvolge tutta la ghiandola (2, 31, 42, 43).

Risulta fondamentale, pertanto, ai fini di una adeguata scelta terapeutica, un corretto inquadramento eziopatogenetico delle patologie tiroidee. Nella nostra esperienza lo studio della funzionalità tiroidea, la radiografia del torace, l'ecografia tiroidea, la laringoscopia indiretta e l'agoaspirato sono stati ritenuti sufficienti per la valutazione preoperatoria, riservando esami più approfonditi (TC, scintigrafia tiroidea e altri) solo a quei casi con significativa componente endotoracica e/o sospetta neoplasia.

Recenti studi hanno dimostrato che, oltre al TSH, diversi meccanismi concorrono al controllo della proliferazione dei tireociti e tra questi i più importanti sono rappresentati dall'*epidermal growth factor* (EGF), dall'insulina e dall'*insulin-like growth factor* (IGF-1). Mediante il legame con recettori specifici, l'EGF sembra stimolare in maniera autonoma la proliferazione dei tireociti, mentre l'insulina e l'IGF-1 agiscono come fattori co-mitogeni con il TSH e l'EGF (7, 8, 21, 22, 28, 32, 36, 39, 41, 45). Tali teorie patogenetiche inducono quindi a ritenere le tireopatie nodulari plurifocali come una malattia d'organo della quale il nodulo rappresenta un segno epicritico di lesioni istopatologiche che lo precedono e che sono riscontrabili in sede internodulare.

È possibile, nella pratica chirurgica, il riscontro di una neoplasia accidentale nel contesto di una ghiandola asportata per patologia benigna. Tale possibilità crea diversità di vedute tra gli autori, gli uni sostenitori di un reintervento radicale, gli altri che, sulla base dei dati epidemiologici e dei follow-up clinico-strumentali, considerano comunque il tumore a prognosi estremamente favorevole e perciò optano per un vigile approccio terapeutico conservativo. Dal 1974 il microcarcinoma della tiroide è definito dal WHO come una neoplasia papillare del diametro massimo di un centimetro (26). Questo termine sostituisce il precedente di 'cancro occulto' utilizzato per definire quei tumori maligni che davano segno di sé per la presenza di metastasi linfonodali laterocervicali in assenza di segni clinico-strumentali di neoplasia tiroidea (25). Ne è riportata la multifocalità, fino a 17 foci in ciascun lobo; in aree gozzigene non è sta-

ta rilevata correlazione tra aumento di volume della ghiandola e aumento di incidenza del microcarcinoma, ciò a supporto della tesi che non vi sia relazione tra le due patologie (25). Nella nostra casistica il riscontro accidentale di un carcinoma tiroideo si è avuto nel 10% dei pazienti con iperplasia multinodulare inveterata, mentre nel 7% la diagnosi di neoplasia era stata fatta con l'ausilio dell'agobiopsia.

In base a quanto riportato, quindi, la tiroidectomia totale rappresenta, da un punto di vista fisiopatologico, l'intervento chirurgico più corretto anche per tireopatie benigne (25, 40, 48). Le complicanze dopo tiroidectomia totale sono però per molti autori la motivazione principale per riservare questo intervento alle sole affezioni neoplastiche. Tuttavia è stata riscontrata, in letteratura, un'incidenza di lesioni ricorrenti pressoché sovrapponibile a quella relativa alla tiroidectomia subtotale (15, 11, 42). Anche l'incidenza di ipoparatiroidismo permanente non sembra presentare differenze statisticamente significative tra i due tipi di intervento (15, 17, 34, 42), mentre nei reinterventi per recidiva dopo tiroidectomia subtotale aumenta notevolmente l'incidenza di complicanze legate a lesioni delle paratiroidi e dei nervi ricorrenti (9, 15, 42). Nella nostra esperienza non abbiamo riscontrato lesioni ricorrenti permanenti, mentre in 2 pazienti (3%) si è avuto uno 'stupore' del nervo laringeo superiore risolto con terapia medica e fonatoria. In 5 casi (8%) abbiamo osservato una ipocalcemia transitoria, risoltasi con la somministrazione di calcio gluconato (Tab. 2).

Bisogna infine considerare l'incidenza di carcinoma tiroideo incidentale nell'ambito di una tireopatia nodulare plurifocale di lunga evoluzione. L'exeresi totale in questi casi consente di eliminare i possibili foci di carcinoma presenti nel contesto della ghiandola e permette un più agevole follow-up dei pazienti con possibile terapia metabolica con I^{131} (20, 26).

Conclusioni

Pur con i limiti di una casistica ristretta e di un follow-up di breve durata, concordiamo con altri autori sulla tiroidectomia totale come unico ed iniziale intervento valido sia nelle patologie neoplastiche che in quelle benigne plurinodulari. Le 14 emitiroideomie da noi eseguite, comprendendo nell'exeresi anche l'istmo, mostravano comunque un lobo residuo apparentemente indenne e addirittura ipotrofico. L'esame istologico estemporaneo del parenchima asportato, pur con i suoi limiti e organizzato con difficoltà, era negativo per neoplasia, a conforto della scelta terapeutica.

È nostra convinzione, nonostante i 14 casi appe-

na citati, che in presenza di una patologia benigna ad interessamento monolobare ma clinicamente sospettata sia giustificata la scelta di un trattamento radicale, considerato pratica sicura in mani esperte, ad evitare la non infrequente e spiacevole circostanza per il chirurgo di dover proporre al paziente un nuovo intervento a breve distanza di tempo.

Infine l'alta incidenza di carcinoma nella patologia multinodulare della tiroide nella nostra iniziale casistica (16 pazienti, 17.2%) impone uno studio ambientale per evidenziare probabili fattori che rendano, in questa parte della nostra Regione, il gozzo una patologia frequente e con specifica tendenza alla degenerazione neoplastica.

Bibliografia

1. Ambrosi A, Pezzolla A, Barone G, Quarante G, Errico D, Iacobone M, Ciampolillo A, Triggiani V. Studio clinico della funzionalità residua in pazienti operati di tiroidectomia parziale per struma nodulare eutiroideo. *Ann Ital Chir* 1994;65:543-546.
2. Amodeo C, Lanaia C, et al. Monitoraggio del TSH e degli ormoni tiroidei in soggetti sottoposti a tiroidectomia subtotale per ipertiroidismo. Esperienza personale. *Antol Med It* 1984;4:120-123.
3. Andaker L, Johansson K, Smeds S, Lennquist S. Surgery for hyperthyroidism: hemithyroidectomy plus contralateral resection or bilateral resection? A prospective randomised study of postoperative complications and long-term results. *World J Surg* 1992;16:765-769.
4. Bellantone R, Lombardi CP, Boscherini M, Raffaelli M, Tondolo V, Alesina PF, Corsello SM, Fintini D, Bossola M. Predictive factors for recurrence after thyroid lobectomy for unilateral non-toxic goiter in an endemic area: results of a multivariate analysis. *Surgery* 2004;136:1247-1251.
5. Bellantone R, Lombardi CP, Bossola M, Boscherini M, De Crea C, Alesina P, Traini E, Trinci P, Raffaelli M. Total thyroidectomy for management of benign thyroid disease: review of 526 cases. *World J Surg* 2002;26:1468-1471.
6. Bistrup C, Dan Nielsen J, Gregersen G, Franch P. Preventive effect of levothyroxine in patients operated for non-toxic goitre: a randomized trial of one hundred patients with nine years follow-up. *Clin Endocr* 1994;40:323-326.
7. Brzezinski J, Karbownik M, Gesing A, Lewinski A, Klencki M, Greger J. Thymidine kinase (EC 2.7.1.21) activity in homogenates of human thyroid tissue following the exposure to epidermal growth factor (EGF) in vitro. *Endocr Regul* 1998;32:9-16.
8. Brzezinski J, Lewinski A. Increased plasma concentration of epidermal growth factor in female patients with non-toxic nodular goitre. *Eur J Endocrinol* 1998;138:388-393.
9. Campana FP, Marchesi M, Tartaglia F, Biffoni M, Pugliese FR, Nobili Benedetti R, Orlando M, Santangeli E, Santangeli S, Campana C. La tiroidectomia totale per gozzo. *Chirurgia* 1992;5:102-108.
10. Campana FP, Marchesi M, Pugliese FR, et al. La tiroidectomia totale per gozzo. *Chirurgia* 1989;5:102-105.
11. Candela G, Varriale S, Di Libero L, Maschio A, Giordano M, Manetta F, Sullo P, Casaburi V, Lanza M, Santini L. Tiroidectomia near-total versus tiroidectomia totale: nostra esperienza. *Minerva Chir* 2006;61:17-24.
12. Club delle UEC-Associazione delle Unità di Endocrinochirurgia Italiana. Protocolli gestionali diagnostico, terapeutico ed assistenziale in chirurgia tiroidea. I Consensus Conference. *Chir Ital* 2006;58:141-150.
13. Costanzo M, Caruso LA, Messina DC, Cavallaro A, Palombo A, Cannizzaro MA. Noduli benigni delle tiroide: quale trattamento? Esperienza personale. *Ann Ital Chir* 2005;76:9-12.
14. De Antoni E, Catania A, Biancari F, Di Matteo FM, Falvo L, Grilli P, Lippolis G, Sorrenti S, Spyrou M, Dibra A, D'Andrea V, Redler A. La chirurgia del cancro differenziato della tiroide. *G Chir* 1997;18:525-531.
15. Di Matteo G. Tiroide. *Enciclopedia Medica Italiana*, ed. Utet, Torino, 1990.
16. Di Matteo G, Campana FP, De Antoni E, Di Castro A, Capria A. Principi e precetti di chirurgia tiroidea. *Ann Ital Chir* 1997;48:381-385.
17. Di Paola S, Pagano G, Persico Stella L, Di Domenica M, Napoleoni A, Caporossi M, Carones S. Ipocalcemia transitoria dopo tiroidectomia. *Minerva Endocrinol* 1996;21:79-82.
18. Di Paola S, Pagano G, Persico Stella L, Di Domenica M, Napoleoni A, Caporossi M, Carones S. Lesione del nervo laringeo ricorrente. *Chir Gen* 1996; XVII:77-80.
19. Di Paola S, Persico Stella L, Pagano G, Di Domenica M, Napoleoni A, Caporossi M, Carones S. Le lesioni del nervo laringeo superiore nella chirurgia della tiroide. *Chirurgia* 1997;10:399-401.
20. Farina GP, Baccoli A, Pisano M, Pani C, Di Ninni S, Marcello A, Cagetti M. Il microcarcinoma papillare della tiroide. Implicazioni cliniche e strategia terapeutica. *G Chir* 2003;24:11-17.
21. Gartner R, Dugrillon A, Bechtner G. Evidence that iodolactones are mediators of growth inhibition by iodine on the thyroid. *Acta Med Austriaca* 1996;23:47-51.
22. Gartner R, Veitenhansl M, Aktas J, Schopohl D. Role of basic fibroblast growth factor in the pathogenesis of nodular goiter. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1996;104(S4):36-38.
23. Giacomelli L, Stio F, Pulcini G, Fabrizio G, Gagliarducci E, Porcelli C, Gallinacci E, Gabatel R, Manno A, Finizio R, Granai AV, Minocchi L, Messinetti S. Il ruolo della tiroidectomia totale nella tireopatia nodulare plurifocale benigna. *G Chir* 1997;18:552-554.
24. Gough IR, Wilkinson D. Total thyroidectomy for management of thyroid disease. *World J Surg* 2000;24:962-965.
25. Harach HR, Fransilla KO, Wasenius V. Occult papillary carcinoma of the thyroid: a "normal" finding in Finland. A systematic autopsy study. *Cancer* 1985;56:531-538.
26. Hedinger C, Williams ED, Sobin LH. Histological typing of thyroid tumors- WHO International Histological Classification of Tumors. 2nd Ed. Springer Verlag, New York 1988;9-10.
27. Ku CF, Lo CY, Chan WF, Kung AW, Lam KS. Total thyroidectomy replaces subtotal thyroidectomy as the preferred surgical treatment for Graves' disease. *ANZ J Surg* 2005;75:528-531.

28. Lewinski A, Karbownik M, Gesing A, Brzezinski J, Zielinski Z, Rode W. Increased thymidine kinase activity in human thyroid toxic adenomas: effects of exposure to epidermal growth factor *in vitro*. *Endocr Res* 2004;30:37-46.
29. Liu Q, Djuricin G, Prinz RA. Total thyroidectomy for benign thyroid disease. *Surgery* 1998;123:2-7.
30. Lozano-Gomez MJ, Sanchez-Blanco JM, Vazquez-Moron M, Parra-Membrives P, Torres-Arcos C, Jurado-Jimenez R, Gomez-Rubio D, Rcio-Moyano G. Hemithyroidectomy in a unilateral goiter: a valid therapeutic option. Review of the contralateral hemithyroid ten years after treatment. *Cir Esp* 2006;80:23-26.
31. Marchesi M, Biffoni M, Falci C, Biancari F, Campana FP. High rate of recurrence after lobectomy for solitary thyroid nodule. *Eur J Surg* 2002;168:397-400.
32. Marti U, Ruchti C, Kampf J, Thomas GA, Williams ED, Peter HJ, Gerber H, Burgi U. Nuclear localization of epidermal growth factor and epidermal growth factor-receptors in human thyroid tissues. *Thyroid* 2001;11:137-145.
33. Miller FR, Paulson D, Prihoda TJ, Otto RA. Risk factors for the development of hypothyroidism after hemithyroidectomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;132:36-38.
34. Nahas ZS, Farrag TY, Lin FR, Belin RM, Tufano RP. A safe and cost-effective short hospital stay protocol to identify patients at low risk for the development of significant hypocalcemia after total thyroidectomy. *Laryngoscope* 2006;116:906-910.
35. Niepomniscze H, Garcia A, Faure E, Castellanos A, del Carmen Zalazar M, Bur G, Elsner B. Long-term follow-up of contralateral lobe in patients hemithyroidectomized for solitary follicular adenoma. *Clin Endocrinol* 2001;55:509-513.
36. Okada M, Kamiya Y, Ito J, Yoshimata T, Kawaguchi M, Shibata H, Fujinami T. Platelet epidermal growth factor in thyroid disorders. *Endocr J* 1998;45:83-88.
37. Ozlem N, Ozdogan M, Gurer A, Gomceli I, Aydin R. Should the thyroid bed be drained after thyroidectomy? *Langenbecks Arch Surg* 2006;391:228-230.
38. Pappalardo G, Guadalaxara A, Frattaroli FM, Illomei G, Falaschi P. Total compared with subtotal thyroidectomy in benign nodular disease: personal series and review of published reports. *Eur J Surg* 1998;64:501-506.
39. Pedrinola F, Rubio I, Santos CL, Medeiros-Neto G. Overexpression of epidermal growth factor-receptor mRNAs in dysshormonogenetic goiters. *Thyroid* 2001;11:15-20.
40. Peter HJ, Studer H, Groscurth P. Autonomous growth but not autonomous function in embryonic human thyroid: a clue to understanding autonomous goiter growth? *J Clin Endocrinol Metab* 1988;66:968-973.
41. Perzik S. The place of total thyroidectomy in the management of 909 patients with thyroid disease. *Am J Surg* 1976;132:480-488.
42. Picucci L, Persico Stella L, Alibrandi M, Cardillo L, Trombini R, Morano C. Le complicanze post-chirurgiche dopo intervento sulla tiroide: revisione della letteratura ed esperienza personale. *Minerva Chir* 1997;52:901-912.
43. Rago T, Bencivelli W, Scutari M, Di Cosmo C, Rizzo C, Berti P, Miccoli P, Pinchera A, Vitti P. The newly developed three-dimensional (3D) and two-dimensional overestimates thyroid volume in the presence of nodules. *J Endocrinol Invest* 2006;423-426.
44. Rios A, Rodriguez JM, Galindo PJ, Montoya MJ, Canteras M, Parrilla P. Surgical treatment of multinodular goiter in young patients. *Endocrine* 2005;27:245-252.
45. Shimonura N, Itoh M, Okugawa T, Murata Y, Seo H. Effects of interleukins on EGF-stimulated growth promotion in human thyroid cells: differential modifications by IL-2 and IL-6 in Graves? And normal thyroid cells. *Endocr Regul* 1994;28:55-65.
46. Stio F, Giacomelli L, Pulcini A, Fabrizio G, Gagliarducci E, Porcelli C, Gallinacci E, Gabatel R, Scirano M, Manno A, Finizio R, Granai AV, Minocchi L. Le tireopatie nodulari: indagini diagnostiche a confronto. Nostra esperienza. *G Chir* 1997;18:735-737.
47. Tunbridge WMG, Evered DC, Hall R. The prevalence of the thyroid disorders in English Community. *Clin Endocrinol* 1997;7:481-483.
48. Visset J, Lumingus K, Le Bodic MF, Painea UJ, Letessier E. La thyroidectomie totale pour prévenir les récides dans les goitres thyroïdiens bénins. *Chirurgie* 1991;117:37-42.