

갑상선 수질암의 초음파적 특징과 임상적 특성과의 연관성

박민준¹, 최영식¹, 송희성², 김범수³¹고신대학교 의과대학 내과학교실, ²제주대학교 의학전문대학원 핵의학교실, ³고신대학교 의과대학 영상의학과교실

The Relationship between Ultrasonographic Features and Clinical Characteristics of Medullary Thyroid Carcinoma

Min Joon Park¹, Young Sik Choi¹, Hee Sung Song², Beom Su Kim³¹Department of Internal Medicine, Kosin University College of Medicine, Busan; ²Department of Nuclear Medicine, Jeju National University School of Medicine, Jeju; ³Department of Radiology, Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

Background/Aims: The aim of this study was to investigate the relationship between ultrasound (US) features and clinical characteristics of patients with medullary thyroid carcinoma (MTC).

Methods: Twenty-three patients who were diagnosed with MTC in Kosin University Gospel Hospital were enrolled in this study. US criteria were classified according to the recommendations of the American Thyroid Association.

Results: Among 23 cases of MTC, extrathyroidal extension was observed in four cases (17.4%) and lymph node metastasis in 12 cases (52.2%). The serum calcitonin level was higher according to the tumor size ($p = 0.004$, $r = 0.55$). Thyroid US findings of MTCs were all solid tumors. Intermediate suspicion pattern nodules were 39.1% and high suspicion pattern nodules were 60.9% in MTCs. US features showed significant difference between margin ($p = 0.01$) and calcification pattern ($p = 0.00$) between intermediate suspicion and high suspicion pattern nodules. The mean serum calcitonin level before surgery was 425.5 ± 484.4 pg/mL in intermediate suspicion pattern nodules, and $1,011.2 \pm 598.4$ pg/mL in high suspicion pattern nodules ($p = 0.02$). Lymph node metastasis was also significantly different between the two groups ($p = 0.01$).

Conclusion: This study suggests that US features of MTC is not typical, but it is necessary to screen serum calcitonin selectively in case of a solid tumor with high suspicion pattern nodule.

Keywords: Carcinoma, Medullary; Ultrasonography; Calcitonin

서론

갑상선 수질암은 역학 연구에서 의하면 미국에서는 갑상선암 중 1-2% 정도 차지하는 드문 질환으로[1], 갑상선 방여포(para-follicular) C세포에서 발생한다. 갑상선 수질암의 70-80%는 산

발형(sporadic)으로 발생하며, 20-30%에서는 유전형으로 발생한다[2]. 갑상선 수질암의 예후는 분화암인 유두선암과 미분화암인 역형성암의 중간 정도이며, 5년 생존율은 92%, 10년 생존율은 87% 정도이다[3]. 임상에서 갑상선 수질암의 진단은 세침흡인세포검사, 혈청 칼시토닌, 혈청 carcinoembryonic antigen

Address for Correspondence: Young Sik Choi, M.D.

Department of Internal Medicine, Kosin University College of Medicine,
262 Gamcheon-ro, Seo-gu, Busan 49267, Korea
Tel: +82-51-990-6102, Fax: +82-51-248-5686
E-mail: yschoi@kosinmed.or.kr

Received : 2018. 4. 17

Revised : 2018. 4. 24

Accepted : 2018. 5. 3

(CEA) 측정 및 초음파검사가 주로 이용되고 있으나 각각의 검사마다 제한점들이 있다. 세침흡인세포검사의 제한점은 갑상선 결절이 작거나 갑상선 후부의 깊은 곳에 위치한 경우 기술적으로 접근이 어렵고, 시술자의 경험에 따라 검체 획득률이 다르며, 또한 갑상선 수질암의 세포학적 소견이 갑상선 유두선암이나 역형성암과 유사하게 나타날 수 있는 것이다. 실제 최근 메타분석 연구에 의하면 갑상선 수질암의 세침흡인세포검사 진단율은 56%로[4], 진단율이 90% 이상인 유두선암에 비하여 현저히 낮다. 칼시토닌은 C세포에서 분비되며 갑상선 수질암에서 매우 예민한 종양 표지자로서 종양의 선별검사와 진단에 유용하며 이의 수술 후 잔류암의 판정이나 재발을 예측할 수 있는 중요한 역할을 한다[5]. 대부분 갑상선 수질암 환자에서 혈청 칼시토닌 치가 100 pg/mL을 초과하므로 유럽에서는 갑상선결절이 있는 환자에서 선별검사로 혈청 칼시토닌을 측정하는 것을 권고하고 있으나[6], 반면 칼시토닌은 만성 신부전증, 원발성 부갑상선기능항진증, 자가면역 갑상선염 환자에서도 증가할 수 있어 미국갑상선학회에서는 선별검사로 혈청 칼시토닌을 측정하는 것을 권

고하지 않고 있다[1]. 우리나라는 2016년 대한갑상선학회 갑상선 결절 및 암 진료권고안 개정안에서 갑상선결절의 초기 검사로 혈청 칼시토닌의 측정을 고려할 수 있다고 제시하고 있어[7], 수술 전 칼시토닌 측정을 통한 갑상선 수질암의 진단은 아직 논란이 많다. 갑상선암의 초음파 소견이 알려져[8] 임상에서 유용하게 이용하고 있으나, 이는 주로 갑상선 유두선암에 적용되는 것으로 현재까지 갑상선 수질암의 초음파 소견에 관한 연구는 드문 실정이다[9-11]. 이에 저자는 갑상선 수질암 환자의 초음파 소견과 임상적 특성과의 연관성을 알아보고자 이 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

대상

고신대학교 복음병원에서 갑상선절제술을 받은 환자 중 갑상선 수질암으로 진단된 환자 23예를 대상으로 연구를 시행하였다.

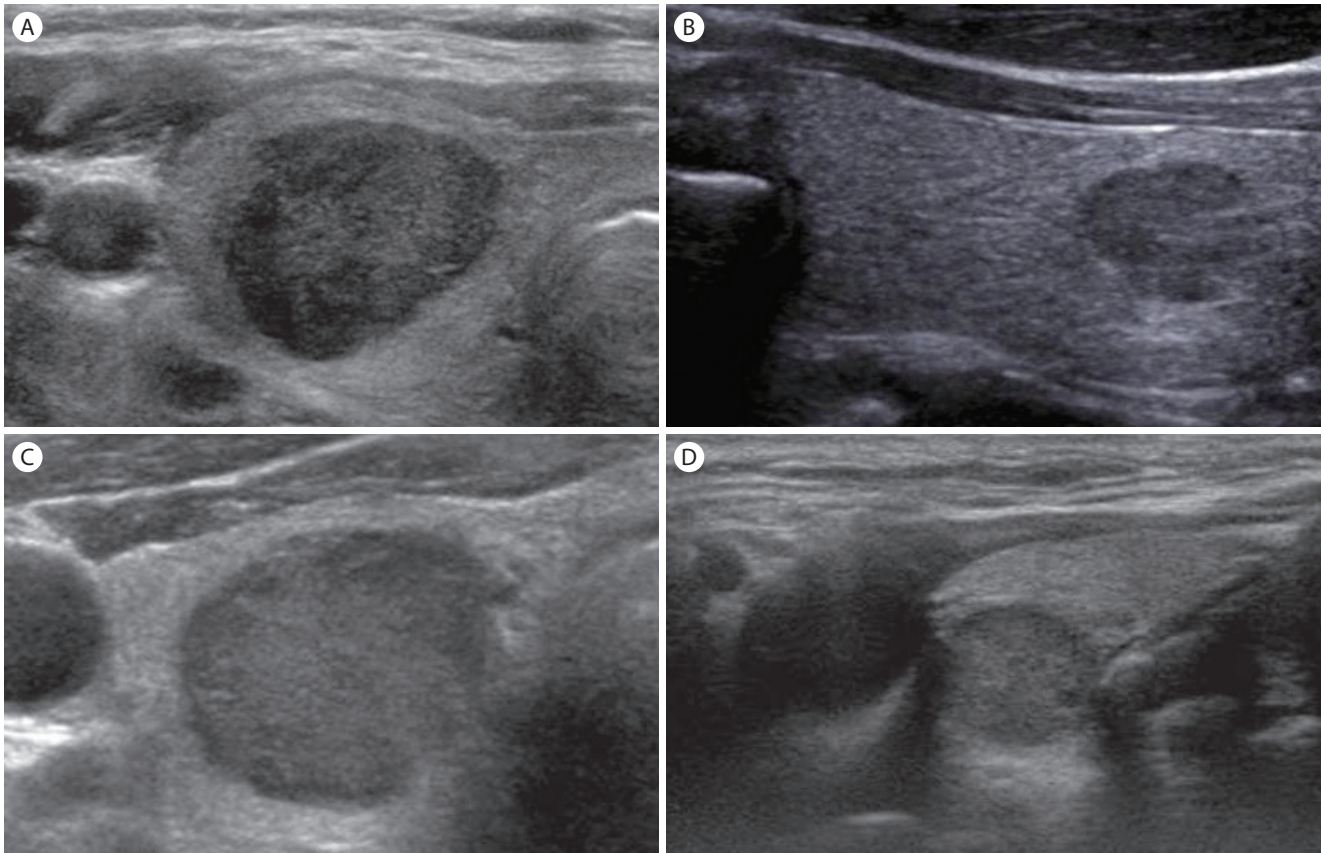


Figure 1. Transverse ultrasound image of medullary thyroid carcinoma shows an solid hypoechoic nodule with smooth margin without microcalcifications (A-D). These findings suggest intermediate suspicion pattern nodule.

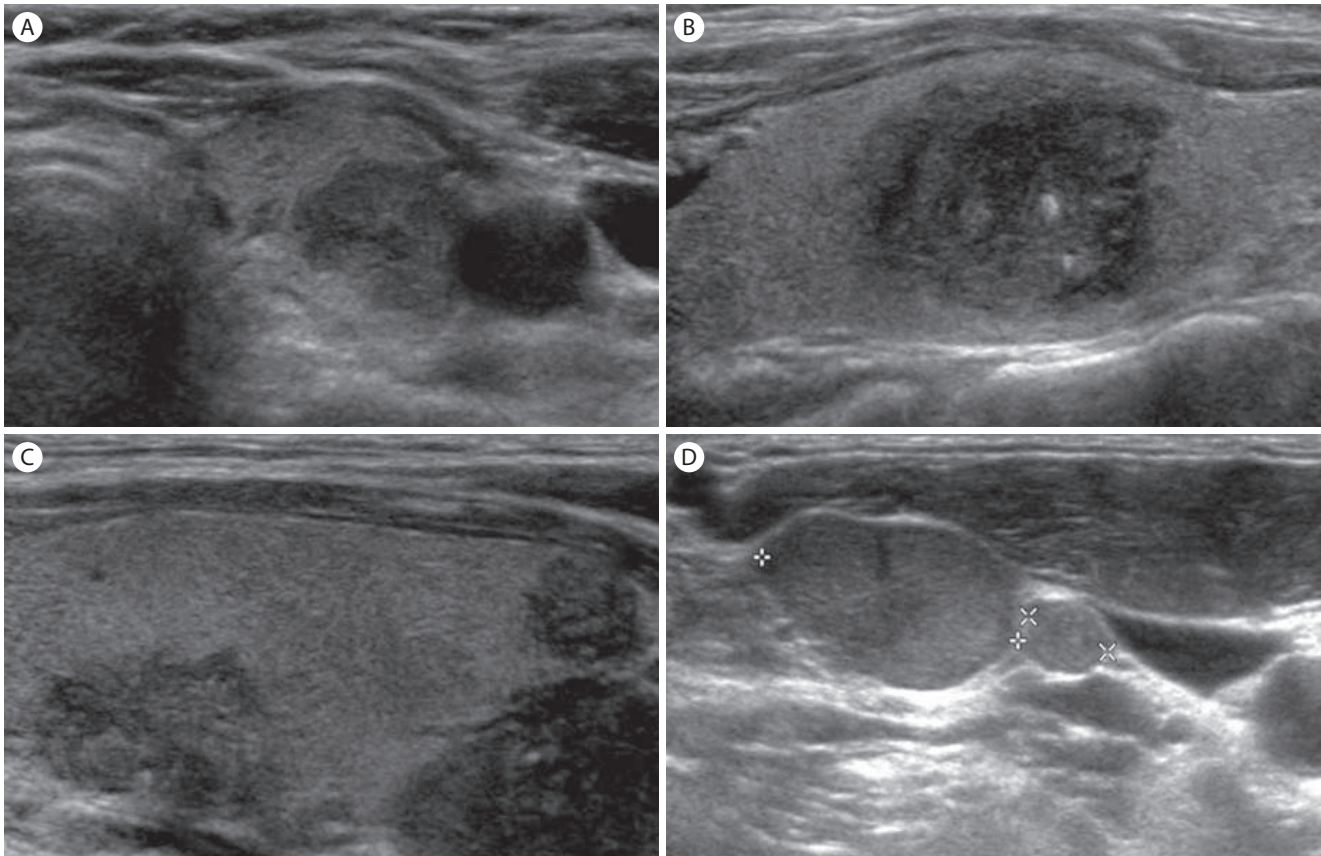


Figure 2. Transverse ultrasound image of medullary thyroid carcinoma shows an solid hypoechoic nodule with irregular shape (A), microcalcifications (B), spiculate margin (C) and lymphnode metastasis (D). These findings suggest high suspicion pattern nodule.

방법

병기분류

갑상선암의 병기분류는 2009년 발표된 American Joint Committee on Cancer 분화암의 병기분류법을 이용하였다[12].

초음파 검사 및 평가

고해상능 5-12MHz 초음파 기기(iU 22, Philips Healthcare, Bothell, WA, USA)를 이용하여 측정한 초음파 사진을 후향적으로 조사하였다. 초음파 판독시 결절의 수, 크기, 내부 에코 형태, 변연부 형태, 석회화 형태, 피막침범 유무, 림프절 전이 여부를 관찰하였다. 초음파적 진단기준은 미국갑상선학회 갑상선결절에 대한 권고지침[8]에 따라 양성, 매우 낮은 의심, 낮은 의심, 중간 의심, 높은 의심 형태 결절로 분류하였다(Figs. 1 and 2).

통계분석

모든 자료는 평균 ± 표준편차로 나타내었다. 대상자들의 초음

파 특성과 임상적 특성을 독립 t-검정, χ^2 검정 및 Fisher's exact test를 이용하여 분석하였다. 모든 통계 분석은 SPSS version 24.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 이용하여 분석하고, $p < 0.05$ 인 경우를 유의한 것으로 하였다.

결 과

갑상선 수질암의 임상병리학적 특징

갑상선 수질암 23예 중 남자는 12예(52.2%)였고, 평균 나이는 51.0 ± 11.7 세(18-75)였다. 수질암의 평균 크기는 17.7 ± 10.3 mm (7.0-55.0)였다. 수술 전 평균 혈청 칼시토닌치는 771.6 ± 617.2 pg/mL였고, 수술 후에는 190.0 ± 483.4 pg/mL였고, 수술 전 평균 CEA치는 54.6 ± 80.5 ng/mL에서 수술 후 12.8 ± 28.6 ng/mL였다. 갑상선 수질암 23예 중 갑상선의 침습은 4예(17.4%), 림프절 전이는 12예(52.2%)에서 관찰되었다(Table 1). 갑상선 수질암의 크기와 수술 전 혈청 칼시토닌치의 상관분석 결과 종양의 크기가

Table 1. Clinicopathological features of medullary thyroid carcinomas in this study

Clinicopathologic features	MTC (n = 27)
Age (years)	51.0 ± 11.7
Gender (male : female)	12 : 11
Tumor size (mm)	17.7 ± 10.3
Preoperative calcitonin (pg/mL)	771.6 ± 617.2
Postoperative calcitonin (pg/mL)	196.0 ± 483.4
Preoperative CEA (ng/mL)	54.6 ± 80.5
Postoperative CEA (ng/mL)	12.8 ± 28.6
Multifocality	
Single	18 (78.3)
Multiple	5 (21.7)
ETE	4 (17.4)
Lymphovascular invasion	12 (52.2)
Nodal metastasis	
N0	12 (52.2)
N1a	5 (21.7)
N1b	6 (26.1)
pTMN staging	
I	14 (60.9)
III	4 (17.4)
IV	5 (21.7)

Values are presented as mean ± standard deviation or number (%).
MTC, medullary thyroid carcinoma; CEA, carcinoembryonic antigen; ETE, extrathyroidal extension.

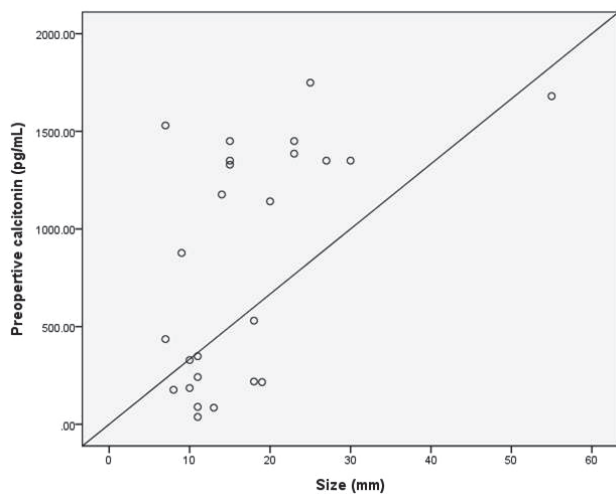


Figure 3. Tumor size according to preoperative serum calcitonin levels.

Table 2. Comparison of US findings for the medullary thyroid carcinoma patients with intermediate and high suspicion pattern nodule in US features

US features	Intermediate suspicion (n=9)	High suspicion (n=14)	p value
Compositon			
Solid	9 (100)	14 (100)	
Predominant solid	0 (0)	0 (0)	
Shape			0.26
Ovoid	3 (33.3)	1 (7.1)	
Irregular	6 (66.7)	13 (92.9)	
Margin			0.01
Smooth	7 (77.8)	1 (7.1)	
Spiculated	0 (0)	11 (78.6)	
Ill-defined	2 (22.2)	2 (14.3)	
Echogenecity			1.00
Hypoechoic	8 (88.9)	13 (92.9)	
Isoechoic	1 (11.1)	1 (7.1)	
Calcification			0.00
No calcification	9 (100)	5 (35.8)	
Microcalcification	0 (0)	8 (57.1)	
Rim calcification	0 (0)	1 (7.1)	

Values are presented as number (%).
US, ultrasonography.

클수록 혈청 칼시토닌치가 높았다($p = 0.004, r = 0.55$) (Fig. 3).

갑상선 수질암에서 초음파검사상 중간 의심과 높은 의심 형태 결절의 초음파 소견 비교

갑상선 초음파 소견상 갑상선 수질암은 모두 고형종이었다. 갑상선 수질암에서 중간 의심 형태 결절은 39.1% (9/23), 높은 의심 형태 결절은 60.9% (14/23)였다. 초음파 소견상 중간 의심과 높은 의심 형태 결절 사이에 변연부($p = 0.01$), 석회화 형태($p = 0.00$)가 유의한 차이를 보였으나, 모양이나 에코에서는 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 2).

갑상선 수질암에서 초음파검사상 중간 의심과 높은 의심 형태 결절의 임상적 특징

초음파 소견상 중간 의심 형태 결절과 높은 의심 형태 결절 사이의 임상적 특징을 비교하였을 때 수술 전 평균 혈청 칼시토닌치는 중간 의심 형태 결절은 425.5 ± 484.4 pg/mL였으나, 높은 의심 형태 결절은 $1,011.2 \pm 598.4$ pg/mL로 유의한 차이를 보였고

Table 3. Clinicopathological characteristics of the medullary thyroid carcinoma patients with intermediate and high suspicion pattern nodule in US features

Clinicopathologic features	Intermediate suspicion (n=9)	High suspicion (n=14)	p value
Age (years)	55.7 ± 10.8	48.1 ± 11.6	0.13
Gender (male : female)	4 : 5	8 : 6	
Tumor size (mm)	13.2 ± 3.7	20.5 ± 12.2	0.55
Genetic			0.04
Sporadic	9 (100)	13 (92.9)	
Hereditary	0 (0)	1 (7.1)	
Preoperative calcitonin (pg/mL)	425.5 ± 484.4	1,011.2 ± 598.4	0.02
Postoperative calcitonin (pg/mL)	1.1 ± 0.4	330.8 ± 600.6	0.07
Preoperative CEA (ng/mL)	18.9 ± 9.8	77.5 ± 97.2	0.04
Postoperative CEA (ng/mL)	2.1 ± 1.0	18.9 ± 38.4	0.09
Multifocality			0.04
Single	9 (100)	9 (64.3)	
Multiple	0 (0)	5 (35.7)	
ETE			0.52
Negative	8 (88.9)	11 (78.6)	
Positive	1 (11.1)	3 (21.4)	
Lymphovascular invasion			0.14
Negative	6 (66.7)	5 (35.7)	
Positive	3 (33.3)	9 (64.3)	
Nodal metastasis			0.01
N0	8 (88.9)	4 (28.6)	
N1a	1 (11.1)	4 (28.6)	
N1b	0 (0)	6 (42.9)	
pTMN staging			0.06
I	8 (88.9)	6 (42.9)	
III	1 (11.1)	3 (21.4)	
IV	0 (0)	5 (35.7)	

Values are presented as mean ± standard deviation or number (%).
 US, ultrasonography; CEA, carcinoembryonic antigen; ETE, extrathyroidal extension.

($p = 0.02$), 수술 전 평균 CEA치도 중간 의심 형태 결절은 18.9 ± 9.8 ng/mL이고, 높은 의심 형태 결절은 77.5 ± 97.2 ng/mL로 높은 의심 형태 결절에서 유의하게 높았다($p = 0.04$) (Table 3). 또한 림프절 전이도 양 군 간에 유의한 차이를 보였다($p = 0.01$) (Table 3).

고찰

초음파검사에서 갑상선암을 시사하는 소견으로는 미세석회화, 침상 혹은 소엽성 경계, 앞뒤로 긴 모양(taller than wide), 저

에코(경미한 혹은 현저한 저에코) 소견 등이 있다[13-15]. 갑상선 수질암의 초음파 소견과 예후에 관한 연구는 2009년 구마병원의 Fukushima 등[9]에 의하여 처음으로 보고되었다. 이들은 갑상선 초음파 특성을 원형 또는 난형의 무에코를 class 1, 규칙적인 모양을 보이며 낭성병변을 보일 경우 class 2, 고형이면서 규칙적인 모양을 class 3, 저에코의 규칙적인 결절을 class 4, 고형이면서 불규칙적인 모양과 갑상선외 침범을 한 경우를 class 5로 분류하였다. 초음파 소견이 class 1-3까지 양성결절로 B-type, 3.5 이상의 결절을 악성결절을 시사하는 M-type으로 나누어 1988년부터 2007년까지 수질암으로 진단된 77예의 환자를 분석한 결과

B-type이 30%, M-type 70%를 보고하였다. 현재 임상에서 주로 이용하고 있는 갑상선암에 대한 초음파 소견은 주로 미국갑상선학회의 권고안에 따른 유두선암에 관한 것이나[8], Kim 등[11]은 갑상선암을 시사하는 소견이 하나라도 있는 결절을 M-medullary thyroid carcinoma (M-MTC), 하나도 없는 경우를 B-MTC로 분류하여 108명의 수질암에서 123개의 결절을 분석한 결과 B-type이 33%, M-type 66.7%를 보고하였다. 본 연구에서는 미국갑상선학회의 위험도에 따른 분류[8]에 따라 중간 의심 형태 결절과 높은 의심 형태 결절로 분류하였으며, 갑상선 수질암에서 중간 의심 형태 결절은 39.1%, 높은 의심 형태 결절은 60.9%로 이들 연구와 비슷한 빈도를 보였다. 이러한 결과를 볼 때 갑상선 수질암의 약 30%에서는 갑상선 초음파로 진단이 어렵다는 것을 알 수 있다.

칼시토닌 농도를 측정할 경우 조기에 C세포증식증과 갑상선 미세수질암을 진단할 수 있어 전반적인 생존율을 개선시킬 수 있으며[5,6], 수술 전 칼시토닌 농도는 갑상선 수질암의 크기와 관련이 있다고 한다[16]. Jang 등[17]의 연구에서도 종양의 크기가 클수록 수술 전 혈청 칼시토닌 농도가 높았다고 보고하였는데, 본 연구에서도 종양의 크기가 클수록 수술 전 혈청 칼시토닌 농도가 증가하는 경향을 확인할 수 있었다($p = 0.004, r = 0.55$). 또한 Jang 등[17]은 수술 후 49%에서 혈청 칼시토닌 농도가 지속적으로 상승되어 있음을 보고하였고, Kebebew 등[18]은 38-57%에서 수술 후 혈청 칼시토닌 농도가 지속적으로 상승되어 있는 것으로 보고하였다. 본 연구에서는 26% (7/27)에서 수술 후 혈청 칼시토닌이 증가되어 있었다. 수술 후 혈청 칼시토닌의 정상화와 관련된 인자로 젊은 연령, 여자, 조기 병기, 작은 종양의 크기 등이 보고되고 있으며, 이 가운데 가장 중요한 요인은 림프절 전이인 것으로 알려져 있다[19]. 본 연구에서 수질암 23예 중 갑상선외로 침습은 17.4%, 림프절 전이는 47.8%에서 관찰되어 갑상선 수질암이 유두암에 비하여 림프절 전이가 더 높음을 알 수 있었다.

초음파검사서 갑상선결절이 발견될 경우 수질암을 진단하기 위하여 선별검사로 혈청 칼시토닌을 시행하는 것에 대해서는 논란이 많다. 그러나 본 연구에서 갑상선 수질암은 초음파 소견상 중간 의심 형태 결절이나 높은 위험 형태를 보이므로 임상에서 갑상선결절이 있을 때 초음파 소견이 중간 의심 형태를 보이면 선별검사로 칼시토닌을 이용하는 것이 도움이 될 것으로 생각되었다. 본 연구에서 초음파 소견상 중간 의심 결절과 높은 의심 형태 결절 사이에 변연부($p = 0.01$)와 석회화 형태($p = 0.00$)가 유의한 차이를 보였고, 임상적 특징을 비교하였을 때 수술 전 평균 혈청 칼시토닌($p = 0.02$)과 CEA 수치($p = 0.04$), 림프절 전이($p =$

0.01)가 유의한 차이를 보였다. Trimboli 등[10]과 Kim 등[11]의 연구에서도 M-type이 B-type보다 갑상선의 침범과 외측 림프절 전이가 유의하게 높았다. Kim 등[11]은 갑상선 수질암의 종양의 크기가 1 cm 이상의 M-MTCs는 크기가 1 cm 이상인 B-MTC보다 다발성, 재발, 갑상선의 침습 및 림프절의 침습의 발생 빈도가 유의하게 높았다고 보고하였다. 반면 크기가 1 cm 미만의 M-MTCs와 B-MTC 사이에는 유의한 차이가 없었다고 하였다.

본 연구의 제한점은 일개 병원에서의 적은 예의 갑상선 수질암을 대상으로 한 것이다. 이를 보완하기 위하여 향후에는 여러 병원과 공동으로 더 많은 예에서 연구를 시행해보면 좀 더 가치가 있을 것으로 생각한다.

결론적으로 본 연구를 통하여 갑상선 수질암에서 초음파검사상에서 수질암을 시사하는 전형적인 소견은 없었으나, 초음파검사서 갑상선결절이 고형종이며 미국갑상선학회의 권고안에서 제시한 중간 의심 형태 결절보다 높은 위험 소견을 보일 때에는 선별적으로 혈청 칼시토닌을 검사하는 것이 필요할 것으로 생각되었다.

요약

목적: 갑상선 수질암을 진단함에 있어 특징적인 초음파 소견에 대한 연구는 드문 실정이다. 이에 본 연구는 갑상선 수질암 환자의 초음파 소견과 임상적 특성과의 연관성을 알아보고자 이 연구를 시행하였다.

방법: 고신대학교 복음병원에서 갑상선절제술을 받은 환자 중 갑상선 수질암으로 진단된 환자 23예를 대상으로 연구를 시행하였으며, 초음파적 진단기준은 미국갑상선학회 갑상선결절에 대한 권고안에 따라 분류하였다.

결과: 갑상선 수질암 23예 중 갑상선외 침습은 4예(17.4%), 림프절 전이는 12예(52.2%)에서 관찰되었다. 갑상선 수질암의 크기가 클수록 혈청 칼시토닌치가 높았다($p = 0.004, r = 0.55$). 갑상선 초음파 소견상 갑상선 수질암은 모두 고형종이었다. 갑상선 수질암에서 중간 의심 형태 결절은 39.1% (9/23), 높은 의심 형태 결절은 60.9% (14/23)였다. 초음파 소견상 중간 의심과 높은 의심 형태 결절 사이에 변연부($p = 0.01$), 석회화 형태($p = 0.00$)가 유의한 차이를 보였다. 수술 전 평균 혈청 칼시토닌 치는 중간 의심 형태 결절은 425.5 ± 484.4 pg/mL였으나, 높은 의심 형태 결절은 $1,011.2 \pm 598.4$ pg/mL로 유의한 차이를 보였다($p = 0.02$). 또한 림프절 전이도 양 군 간에 유의한 차이를 보였다($p = 0.01$).

결론: 본 연구를 통하여 갑상선 수질암에서 초음파 검사상에서

수질암을 시사하는 전형적인 소견은 없었으나, 초음파 검사에서 갑상선결절이 고형종이며 미국갑상선학회의 권고안에서 제시한 중간 의심 형태 결절보다 높은 위험 소견을 보일 때에는 선별적으로 혈청 칼시토닌을 검사하는 것이 필요할 것으로 생각되었다.

중심 단어: 갑상선 수질암; 초음파; 칼시토닌

REFERENCES

1. Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2015;25:567-610.
2. Pelizzo MR, Boschin IM, Bernante P, et al. Natural history, diagnosis, treatment and outcome of medullary thyroid cancer: 37 years experience on 157 patients. *Eur J Surg Oncol* 2007;33:493-497.
3. Jung KY, Kim SM, Yoo WS, et al. Postoperative biochemical remission of serum calcitonin is the best predictive factor for recurrence-free survival of medullary thyroid cancer: a large-scale retrospective analysis over 30 years. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2016;84:587-597.
4. Trimboli P, Treglia G, Guidobaldi L, et al. Detection rate of FNA cytology in medullary thyroid carcinoma: a meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015;82:280-285.
5. Hahm JR, Lee MS, Min YK, et al. Routine measurement of serum calcitonin is useful for early detection of medullary thyroid carcinoma in patients with nodular thyroid diseases. *Thyroid* 2001;11:73-80.
6. Elisei R, Bottici V, Luchetti F, et al. Impact of routine measurement of serum calcitonin on the diagnosis and outcome of medullary thyroid cancer: experience in 10,864 patients with nodular thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:163-168.
7. Yi KH, Lee EK, Kang HC, et al. 2016 Revised Korean Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Thyroid Cancer. *Int J Thyroidol*. 2016;9:59-126.
8. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2016;26:1-133.
9. Fukushima M, Ito Y, Hirokawa M, et al. Excellent prognosis of patients with nonhereditary medullary thyroid carcinoma with ultrasonographic findings of follicular tumor or benign nodule. *World J Surg* 2009;33:963-968.
10. Trimboli P, Giovanella L, Valabrega S, et al. Ultrasound features of medullary thyroid carcinoma correlate with cancer aggressiveness: a retrospective multicenter study. *J Exp Clin Cancer Res* 2014;33:87.
11. Kim C, Baek JH, Ha E, et al. Ultrasonography features of medullary thyroid cancer as predictors of its biological behavior. *Acta Radiol* 2017;58:414-422.
12. Edge SE, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York: Springer, 2010.
13. Moon WJ, Jung SL, Lee JH, et al. Benign and malignant thyroid nodules: US differentiation--multicenter retrospective study. *Radiology* 2008;247:762-770.
14. Brito JP, Gionfriddo MR, Al Nofal A, et al. The accuracy of thyroid nodule ultrasound to predict thyroid cancer: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:1253-1263.
15. Remonti LR, Kramer CK, Leitão CB, Pinto LC, Gross JL. Thyroid ultrasound features and risk of carcinoma: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Thyroid* 2015;25:538-550.
16. Cohen R, Campos JM, Salaün C, et al. Preoperative calcitonin levels are predictive of tumor size and postoperative calcitonin normalization in medullary thyroid carcinoma. Groupe d'Etudes des Tumeurs a Calcitonine (GETC). *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:919-922.
17. Jang HW, Lee JI, Hur KY, et al. Clinicopathological characteristics and prognostic factors of medullary thyroid carcinoma. *Endocrinol Metab* 2010;25:183-191.
18. Kebebew E, Ituarte PH, Siperstein AE, Duh QY, Clark OH. Medullary thyroid carcinoma: clinical characteristics, treatment, prognostic factors, and a comparison of staging systems. *Cancer* 2000;88:1139-1148.
19. Dralle H, Scheumann GF, Proye C, et al. The value of lymph node dissection in hereditary medullary thyroid carcinoma: a retrospective, European, multicentre study. *J Intern Med* 1995;238:357-361.