

의료에서 과잉진단의 문제 : 암 조기진단을 중심으로

안 형 식 | 고려대학교 의과대학 예방의학교실

Overdiagnosis in health care: impact of cancer screening

Hyeong Sik Ahn, PhD

Department of Preventive Medicine, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

While overtreatment in medical services has for a long time been a topic of interest among the medical community, the concept of overdiagnosis has recently attracted interest because of the increasing scientific evidence supporting it; there are numerous academic papers investigating 'overdiagnosis' which have been published. Overdiagnosis is the phenomenon of a disease being diagnosed that will never progress to the point of causing symptoms or death. In certain individuals, even despite the detection of cancer cells, the person will die of other disease before the cancer can progress. It is known that overdiagnosis occurs in various diseases, such as high blood pressure, diabetes, and various psychiatric disorders. In cancer, there exist slow growing cancers in which symptoms and death often occur late and thus the patient will ultimately die of another cause before they are affected by the cancer. Through this, there is a potential of overdiagnosis due to early cancer screening. Overdiagnosed patients are harmed by the diagnosis and treatment which in no way benefit them. The general public as well as health care professionals should be informed of the balance between the benefits and harms. This article will analyze the problems related to overdiagnosis with a focus on early screening in cancer.

Key Words: Medical overuse; Overdiagnosis, cancer screening; Thyroid neoplasms; Prostate neoplasms; Breast neoplasms

서론

과잉진단은 이상 병변을 지니고 있지만 수명연장과 같은 건강결과에 영향을 주지 않을 것임에도, 질병을 가진 환자로 진단하고 이에 따라 치료를 하는 것을 이른다[1]. 어떤 사람

에게서 암 조직을 발견했다 하여도, 이 사람은 암이 아닌 다른 원인으로 사망할 것인데도 검사를 시행하여 암환자로 진단하는 경우를 들 수 있다.

의료서비스에서 과잉치료 혹은 과잉진료 등의 논의는 오래전부터 존재하여 왔으나, 최근 들어 과잉진단이라는 용어와 개념이 새롭게 정의되고, 과학적인 입증방법 등이 발전하는 등 의학계 내부에서도 관심을 받고 있다. 이에 관한 책자가 발간되고[1] 우수 의학저널에서도 관련 논문 등을 출판하는 등[2-5] 의학계 내외부적으로 관련 움직임도 일고 있다. 우리나라에서도 2014년도의 갑상선암 과잉검진 논란이 일어나는 등 이와 관련된 문제가 제기된 바 있다[6].

Received: March 3, 2017 Accepted: March 17, 2017

Corresponding author: Hyeong Sik Ahn

E-mail: ahnhann@gmail.com

© Korean Medical Association

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

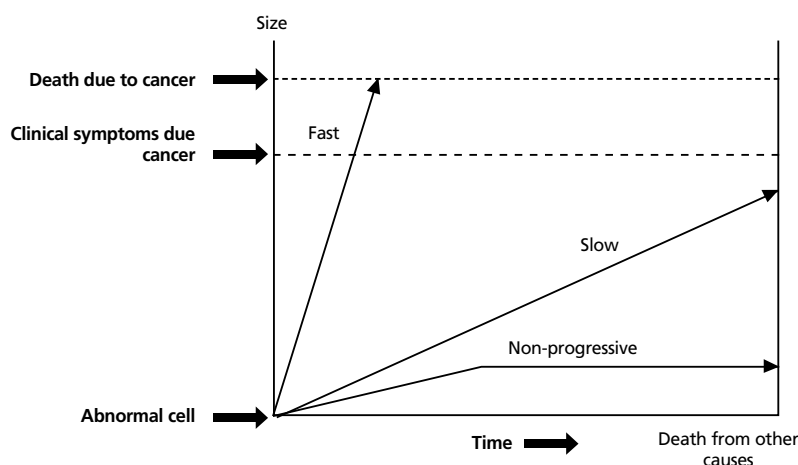


Figure 1. The heterogeneity of cancer biology.

과잉진단은 고혈압, 당뇨병, 정신과질환 등 여러 분야에서 일어나고 있는 것으로 알려지고 있다. 이 중에서도 몇몇 암의 조기진단은 대표적인 과잉진단 이슈가 일어나고 많은 논란이 있는 분야이기도 하다. 이 글에서는 암을 중심으로 과잉진단 조기검진 등과 관련된 문제를 중심으로 기술하고자 한다.

암에서 과잉진단의 기전과 조기검진

가상적으로 예시된 Figure 1은 암종에 따라 진행의 비균질성을 보여주고 있다. 암종은 균일하지 않은 성장속도를 지닌 집합체로서, 빨리 성장하는 것부터 성장이 멈춘 것에 이르기까지 진행속도가 다양한 이상세포들이 있는 것으로 생각된다. 암종에 따라서는 빠르게 성장하고 조기에 전이를 하는 경우도 있지만 반면 느리게 성장해서 환자의 수명에 영향을 미치지 않을 수 있는 것이다[1].

Figure 1에는 성장속도에 따라 세 가지 종류의 암을 표시하고 있는데 빨리 자라는 암은 신속하게 증상이 나타나고 사망을 초래하여 가장 악성화된 암의 형태이다. 일부 암종은 암의 병리학적 정의에 합당한 세포의 이상이 있으나, 천천히 증식하거나 임상적 증상을 보일 만큼 자라진 않는다. 일부 암종은 아래쪽 화살표로 표시되는 것처럼 자라지 않거나 자라다가 줄어드는 경우도 있다.

암 조기검진은 증상이 나타나지 않은 단계에서 암을 발견,

제거하면 암 사망을 막을 것이라고 가정한다. 조기검진을 통하여 발견하고자 하는 것은 공격적이고 빨리 자라는 암들이지만 이런 암들은 발생 후 증상발현까지의 기간이 짧기 때문에 조기검진으로 찾아낼 확률이 적어진다. 암이 빠른 속도로 자라기에, 검사 시점 사이에 암이 발생되어 조기검진으로 발견될 가능성이 적기 때문이다.

조기검진으로 발견되는 암은 천천히 자라는 암종인데, 이런 암들은 암으로 되기까지 오랜 시간을 소요하기에 검사를

통하여 발견될 가능성이 많다. 그런데 이처럼 증식이 느린 암은 증상이 발현하기 전에 다른 원인으로 사망할 가능성이 높는데 이러한 암을 진단하고 치료하는 것은 수신자에게는 오히려 불이익이 될 수 있다. 결과적으로 조기진단을 통하여 치료가 필요 없는 병변까지도 발견하여 치료하게 되는데 이는 과잉진단에 해당된다고 할 수 있다.

조기검진이 없었던 시대에는 증상이 발현되지 않은 암종은 진단이나 치료가 없었으나, 조기검진을 시행하여 치료하지 않아도 괜찮은 것까지 발견하여 치료하게 된 것이다. 근래에 진단기술의 발전에 따라 과거에는 발견되지 않았던 작은 종양성 병변까지 발견하게 되었다. 나선형 컴퓨터단층촬영을 이용하면, 흉부 X선 검사보다 많은 암을 발견하게 되는 것이다. 이러한 의학기술의 발전은 실제로는 문제를 일으키지 않을 작은 병변까지도 발견하면서 오히려 과잉진단의 문제를 야기할 수 있다. 즉 정밀한 기술에 의한 암 조기검진이 이루어지면서, 방치해도 괜찮은 종양성 병변까지 치료의 대상으로 된 것이다.

근래의 연구에 의하면 조기검진에 의한 과잉진단이 상당수 존재하며 유방촬영술로 발견된 유방암, 흉부 X선 검사와 객담검사로 발견된 폐암, 전립선 특이항원 검사(prostate specific antigen, PSA)로 발견된 전립선암, 초음파로 발견된 갑상선암 등이 대표적으로 이에 속한다[3-5].

과잉진단의 발생 여부를 추론하는 방법으로 일정 기간의 암 진단율과 사망률을 비교해보는 방법이 있다. 암 진단의

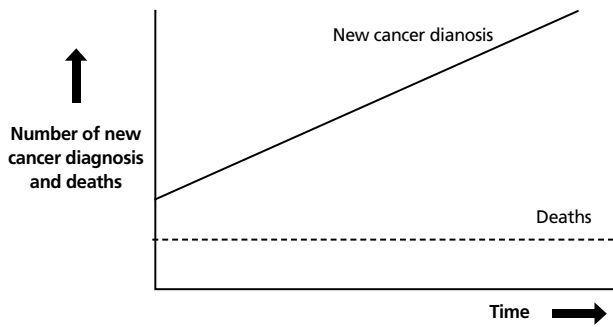


Figure 2. Pattern of increased cancer incidence, with unchanged death rate suggesting overdiagnosis.

증가가 암으로 인한 사망이 증가하는 것과 나란히 일어난다면 이 경우에 암을 새롭게 진단하는 것은 의미 있는 일이며, 문제가 되는 암이 실제 양적으로 증가하고 있음을 시사한다. 그러나 Figure 2에서처럼 암 진단의 증가가 사망의 증가를 동반하지 않는 상황도 있다. 더 많은 암 진단이 이루어지지만 문제가 되는 암의 발생은 양적으로 변화가 없는 것이다. 이것은 진행이 매우 느리거나 비진행성인 암까지 찾아낸 경우, 즉 과잉진단이 있음을 시사한다[2].

Table 1에는 암의 발생률 증가가 실제 발생의 증가라기보다는 발견이 증가한 것에 기인할 수 있다는 주요 근거를 제시하였다. 이에는 검진에 사용되는 진단기구의 사용이 증가하고 그 정밀도가 높아지는 것, 발견되는 세포들이 작은 크기의 독성이 적은 것, 부검 연구에서 잠재암이 발견되는 것 등을 들 수 있다. 이러한 항목은 암종의 특성에 따라 약간씩 근거의 성격과 정도가 다르기는 하나 대체적으로 과잉진단이 많은 암에 공통적으로 일어나며, 근래에 이에 관한 보고가 증가하고 있다.

갑상선암 과잉진단

20년 전까지 대부분 갑상선암은 목에 압박 증상을 일으키거나 눈에 보이는 결절 등 증상을 통해 발견되었었다. 1980년대에 들어와서 초음파검사가 도입되고, 1990년대 후반 초음파 유도생검법의 사용하게 되면서 변화가 일어났다[7,8]. 지금은 갑상선암으로 진단 받은 환자들 중 상당수가 초음파검사를 하는 과정에서 갑상선 결절을 발견한다. 초음파검사가

Table 1. Evidence that the increasing incidence of some cancer is due to increased detection

Evidence on increased detection
Increased use of medical technology (e.g., ultrasonography for thyroid cancer, PSA for prostate cancer, mammography for breast cancer)
Increased incidence of small-sized non-invasive cancer (e.g., papillary cancer for thyroid cancer)
Detection of occult cancer from autopsy studies
Association between cancer screening and incidence
Increase in coincidental detection in diagnostic studies for other diseases

PSA, prostate specific antigen.

널리 시행되고 이동식 초음파기계의 보급 등 검진 의료서비스의 접근성이 향상되면서 유병률이 증가한 것이다[9–11]. 초음파를 이용한 세포검사는 2 mm 이하의 작은 결절에서도 암세포를 발견하고 있다[12].

부검연구를 통하여 많은 사람에게 갑상선에 무증상 유두암의 존재하고 있음이 알려져 왔다. 이들 연구에서는 생전에 임상적으로 문제가 없었던 사람의 49–57%에서 갑상선 결절이 발견되었다고 보고한다. 또 다른 연구에서는 갑상선암이 아닌 다른 원인으로 인한 사망자의 30%에서 무증상의 갑상선암을 발견하였다고 보고하였다. 이때 발견된 종양은 대부분 1 mm 이하였으며 암의 절단간격이 적을수록 발견하는 갑상선암이 많아진다. 부검으로 발견한 암의 대부분은 무증상 갑상선유두암이 차지하고 있다[13]. 근래에 세계적으로 많은 나라에서 갑상선암이 증가하였는데[7,12,14,15], 이들 나라에서 작은 갑상선유두암의 증가가 전체 갑상선암 발생률 증가분의 90% 이상을 차지하는 것으로 보고되고 있다.

우리나라는 세계에서 갑상선암 증가속도가 가장 빠른 나라이다. 우리나라의 갑상선암의 발생은 1990년대 동안 경미한 증가가 있었으나 이후 급속도 증가하여 2011년 갑상선암의 연령표준화 발생률은 1993년 대비 15배 증가되어 세계적으로 이슈가 된바 있다[6,16]. 갑상선암은 현재 우리나라 국민에게 일반적으로 발생하는 암으로 2013년 40,000명 이상의 환자가 갑상선암으로 진단되었다. 갑상선암 증가에는 유두암이 가장 크게 증가하였고 증가분의 대부분을 차지하였다. 이에 대조적으로 갑상선암으로 인한 사망은 동일한 수준을 유지하여 갑상선암의 과잉진단의 전형적인 유형을 보여주고 있다(Figure 3A).

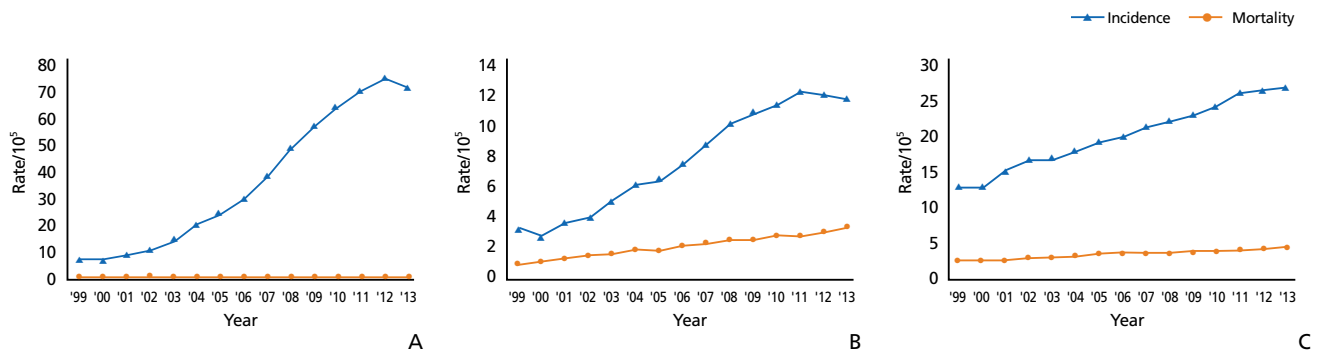


Figure 3. Cancer incidence and mortality in Korea (1999-2013). (A) Thyroid cancer, (B) prostate cancer, and (C) breast cancer.

갑상선암 조기검진은 국가 암검진사업에 포함되지는 않지만, 의료기관에서 시행하는 건강검진 프로그램에 갑상선에 대한 초음파검사가 대부분 포함되어 있다. 많은 의원급 의료기관에서도 초음파를 보유하고 있으며 갑상선암 검진을 제공하고 있으며 이러한 검진 증가가 갑상선암 증가의 주요한 원인으로 밝혀져 왔다.

갑상선암으로 진단된 사람들은 대부분 수술을 시행하는데 2/3는 전갑상선절제술, 1/3는 부분갑상선절제술을 시행한다. 그러나 발견된 환자들의 대부분이 미세 유두암으로서 대부분 임상경과가 좋은 쪽에 속한다. 한 개 의료기관에서의 자료에 의하면 1 cm보다 작은 종양의 수술률이 1995년 14%에서 10년 이후 56%로 증가된 연구결과가 보고되었다. 이는 진료지침에서 0.5 cm보다 작은 종양에 대한 검사와 수술을 하지 않도록 권고하는 내용과 반하는 결과이다. 갑상선암의 조기검진은 치료가 필요 없는 갑상선암까지 발견하여 수술함으로써 환자에게 도움이 되기보다는 정신적 스트레스나 불필요한 치료 등으로 오히려 해가 되고 경제적 부담이 증가하는 과잉진단의 문제를 야기하는 것이다. 갑상선암으로 인한 갑상선절제술은 환자의 여생동안 갑상선호르몬 치료를 받아야 하고, 일부 환자에서는 부작용을 가져오는 등의 부정적인 결과를 야기한다[17,18].

갑상선 유두암처럼 느린 속도로 분화하는 병변의 경우에도 암 진단만으로도 불안을 유발시킨다. 그러므로 가족력이 없고, 외분비선으로 전이가 없는 2 cm 미만의 위험성이 낮은 병변에 대해 ‘느리게 진행되는 미세유두상병변’과 같은 이름으로 명칭을 바꾸는 것을 제안되고 있다. 명칭을 바꾸면 환

자진료에서 지나친 치료를 피할 수 있고 즉각적인 치료보다는 지속적인 감시를 가능하게 한다는 것이 그 배경이다[15].

전립선암 조기검진과 과잉진단

전립선암도 과잉진단의 위험이 높은 종양이다. 부검연구에서는 상당수의 남성의 전립선에 종양이 발견되는 것으로 보고되고 있다. 일례로 생전 전립선암 병력이 없었던 사고사로 사망한 다양한 연령대의 사망자 525명을 조사하였다. 대상자 중 20대의 남성중 약 10%가 전립선암을 가지고 있으며 연령증가에 따라 양성 비율은 늘어나서 70대 남성들은 4분의 3 이상에서 전립선암이 발견되었다. 고령자에 발견되는 전립선 종양은 증식도가 낮고, 60세 이상에서는 50-60%는 거의 진행하지 않아서 잠재암으로 분류된다. 반면 남성에서 일생에 전이가 있는 전립선암이 발견되거나 전립선암으로 사망하는 비율은 4% 정도이다. 전립선암은 이처럼 일정 규모의 저장고를 가지고 있으며 이에 과잉진단의 가능성이 내재되어 있다[19-21].

1990년대에 소개된 전립선암 선별 검사인 PSA 검사는 전립선암의 증가와 밀접히 관련되어 있다. 전립선암의 저장고가 존재하기에 PSA를 여러 번 측정하고 반복하여 생검을 실시하면 작은 저악성 종양이 보다 많이 발견된다. 즉 PSA 양성 기준을 낮추거나 조직검사의 횟수를 증가한다면 더 많은 전립선암을 찾을 수 있는 것이다.

PSA가 임상현장에 도입된 이후 세계적으로 20년간 전립

선암 발생률이 급격히 상승하였는데 이는 PSA 검사로 인한 것으로 여겨진다. 우리나라는 전통적으로 전립선암의 발생률이 적은 국가에 속하지만, 전립선암의 발생률은 2000년의 10만 명당 8명에서 2015년에 10만 명당 32명으로 빠른 속도로 증가하였다. 이와 같은 증가속도는 세계적으로 가장 빠른 편에 해당되며, 이는 PSA를 일상적으로 시행하는 진료 관행과 밀접한 관련이 있다고 여겨진다(Figure 3B).

PSA가 조기검진의 도구로 널리 쓰이지만 PSA 조기검진 시행이 전립선암 사망률을 줄일 수 있는지에 대해서는 그 근거가 미약하다. 현재까지 이에 관하여 대규모 임상시험은 미국과 유럽에서 두 건의 연구가 시행되었는데 한 연구에서는 조기검진군의 사망률이 낮아졌으나, 다른 연구에서는 조기검진군과 비검진군 사이에 사망률의 차이가 없었다[22]. 이에 따라 미국의 USPSTF (United States Preventive Services Task Force)나 캐나다 유럽 등 상당수 기관에서 PSA 조기검진을 권고하지 않고 있다. 우리나라에도 국가암 조기검진에는 포함되어 있지 않으나 실제 임상현장에서는 일상적인 검사시행이 이루어지고 있는 것으로 알려져 있다.

PSA의 효용성에 관한 일부 연구에서는 선별검사 도구로서 적절치 않을 수 있다는 증거도 제시되고 있다[23]. 한 연구에서는 전립선암으로 진단받은 적이 없는 만 명을 대상으로 PSA를 측정하고 조직검사를 실시해 전립선암의 유병률을 조사하였다. 모든 PSA 수치에서 전립선암이 발견되었으며, 대체로 PSA 수치가 높을수록 전립선암의 유병률이 높았다. 그러나 낮은 PSA수치에서도 일정 비율의 전립선암을 찾아낼 수 있었다. PSA 수치가 3-4 사이인 사람 가운데 27%에서 전립선암이 있었고 PSA가 2-3 사이인 사람들 중에서도 전립선암을 찾을 수 있었다. 즉 PSA 검사의 민감도나 특이도 등의 특성은 선별검사 도구로서는 불완전 할 수 있다.

전립선암은 주로 노인에게 발견되며 증식활성이 낮음에도 불구하고, 90% 이상에서 방사선 치료나 수술을 시행하며 치료에 따른 합병증이나 후유증은 15-20%의 환자에서 발생하고 있다. 또한 방사선 치료에 의한 이차 암의 발생 위험과 치료에 따른 비용의 증가도 초래한다.

전립선암 검진은 다수의 사람들에게 불필요한 전립선 암

진단의 부여 즉 과잉진단을 야기하면서 사망률 감소의 효과가 불분명하며 감소효과가 있다고 하더라도 소수의 사람들에게만 전립선암에 의한 사망을 피할 수 있도록 한다. 전립선암 진단으로 인한 사망률 감소 가능성과, 불필요한 진단으로 인한 발기부전, 대변 및 요실금, 만성설사 같은 부작용 발생 사이의 편익과 위해를 판단하는 것이 필요하다.

유방암의 과잉진단

유방암 진단을 받은 여성 중 일부는 유방암으로 인하여 사망하게 된다. 유방에 종괴가 촉진되는 등 증상이 있다면 유방촬영술로 검사해야 한다. 증상이 없는 경우에도 유방암 사망 위험을 줄이기 위하여 유방촬영술에 의한 조기 검진이 시행되고 있는데 아울러 과잉 진단의 위험성도 존재하고 있다.

유방촬영술이 사망률을 감소시킬 수 있는지 혹은 사망률 감소에 기여하더라도 감소시키더라도 그 편익이 위해에 비하여 우세한지에 대해서는 많은 논란이 현재도 진행되고 있다[4]. 유방촬영술의 효과에 관하여서는 일정수의 무작위 임상시험이 시행되어 보고된 바 있는데 임상시험의 질적인 수준 등에 의하여 결과가 다를 수 있다는 주장이 있다[7,12].

현재까지 이루어진 임상시험 결과를 대상으로 체계적 문헌고찰을 통해 보고된 바로는 10년 동안 해마다 선별검사를 받는 2,000명의 여성 중 한 명이 유방암에 의한 사망을 피할 수 있는 반면, 10명의 건강한 여성이 유방암 과잉진단을 받게 된다고 한다. 이 과잉진단으로 6건의 추가적인 종양절제술과 4건의 추가적인 유방절제술이 시행되며, 200명의 여성들이 유방 사진촬영에 이어지는 추가 검사로 인해 불안 등 정신적 위험을 겪는다. 유방촬영술로 한 사람이 혜택을 보기 위해서는 40세의 여성 약 2,000명이 10년 동안 선별검사를 받아야 한다. 이처럼 상당수 여성이 유방촬영술로 이득을 얻지 못하고 있다.

유방촬영술의 효과는 연령별로 상이하다. 40세인 여성의 경우 10년간 선별용 유방 촬영술 검사를 받아 혜택을 받은 사람 즉, 유방암에 의한 사망을 피한 여성은 1,000명 중 0.5명

인 반면, 70세인 여성의 경우 혜택을 받은 사람은 1,000명 중 2.3명이다. 이처럼 유방촬영술에 의한 혜택의 크기는 나이와 함께 커지지만 유방촬영술 시행은 사망자 수 감소의 크기가 모든 연령대에 걸쳐 일정하리라고 가정하고 시행되는 경우가 많다[14].

과잉진단이 발생하는 경우라도 곧바로 확인되지는 않기 때문에 그 빈도를 정확히 측정하는 것은 어렵다. 유방암 조기 검진의 유효성을 평가하기 위해 45-69세의 약 42,000명을 대상으로 무작위 이중맹검시험을 실시하여, 15년 후 유방암 발생 건수를 파악한 결과 검진으로 발견된 477례 중 115례(24%)가 과잉진단이라고 보고된 바 있다[24]. 아울러 부검연구에서도 갑상선암 전립선암처럼 일정한 저장고가 보고되기도 하였다[25].

최근에 미국의 암등록 자료를 이용한 또 다른 연구에서는 과잉진단의 규모가 상당부분 존재함을 보고하고 있다[26]. 유방촬영술 검진이 보급되기 이전인 1970년대에 유방암 진단을 받은 여성과 2000년대에 진단을 받은 여성의 자료와 비교했을 때, 2 cm 미만의 침습적 종양 또는 상피내 암종 등 작은 종양의 비중은 기존의 36%에서 68%로 증가한 반면 2 cm 이상의 침습적 종양의 비중은 64%에서 32%로 감소했다. 즉 유방촬영술로 큰 종양의 발생이 증가한 것 보다는 작은 종양의 발견이 증가하였다고 할 수 있다.

이 연구에서 큰 종양의 발견은 10만 명당 30건 감소한 반면 작은 종양의 발견은 162건 증가했는데 추가적으로 발견된 작은 종양 162건 중 30건만이 더욱 커져 위험해질 것으로 기대돼, 나머지 132건은 과잉진단인 것으로 드러났다. 유방촬영술 검진 보급 이후에 유방암 사망이 감소하였으나 이중 조기검진의 효과는 1/3이고 나머지 2/3 이상은 치료기술의 발전이라고 할 수 있다.

유방암 환자의 과잉진단은 불필요한 치료를 동반한다. 유방촬영술로 인한 조기진단으로 더 많은 여성들이 종괴절제술, 유방절제술, 방사선치료, 항암 약물치료를 받게 한다. 우리나라도 유방암 환자가 증가하고 있으며 국가암검진의 일환으로 유방촬영술이 시행되고 있다. 여기에는 과잉진단이 일정부분 존재하고 있으며 그에 대한 규모 파악과 유방촬영술의 효과에 관한 논의가 이루어져야 한다(Figure 3C).

결론

과잉진단이라는 부작용은 가만히 놔두어도 심각한 증상이나 사망을 초래하지 않았을 질병까지 발견해낸다는 것이다. 이는 갑상선암, 전립선암, 유방암뿐만 아니라 정도의 크기는 있으나 다른 암의 선별 검진에도 존재하고 있다. 나아가 골다공증, 주의력 결핍 및 과잉 행동 장애 등 정신과질환, 임신성 당뇨, 폐색전증 등 여러 분야에서 존재하고 있음이 밝혀져 왔다. 과잉진단은 결과적으로 불필요한 치료로 이어지게 되며 그 과정에서 부작용과 위해를 초래하곤 한다. 건강을 추구하고자 하는 의학기술의 적용이 오히려 건강에 해를 끼치는 역설을 불러온 것이다.

의료서비스의 상당수가 긍정적인 효과를 가져온다는 것은 의문의 여지가 없으나, 일부는 필요가 없거나 역효과가 있다는 점도 아울러 존재하고 있다. 그러나 그 규모나 실태를 밝히기 위한 시도는 초기에 머물러 있다. 우리나라의 의료체계는 접근성이 쉽고 보다 많은 서비스를 제공하는 유인이 내재되어 있기에 과잉진단의 위험성도 그만큼 크다고 여겨진다. 의료기술이 꼭 필요한 부분에 사용될 수 있도록 하는 현명한 접근이 필요할 때이다.

찾아보기말: 과잉치료; 과잉진단; 갑상선암; 전립선암; 유방암

ORCID

Hyeong Sik Ahn, <http://orcid.org/0000-0002-2084-7466>

REFERENCES

1. Welch HG, Black WC. Overdiagnosis in cancer. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:605-613.
2. Welch HG, Schwartz L, Woloshin S. Overdiagnosed: making people sick in the pursuit of health. Boston: Random House; 2011.
3. Welch HG, Schwartz LM, Woloshin S. Are increasing 5-year survival rates evidence of success against cancer? *JAMA* 2000; 283:2975-2978.
4. Gotzsche PC, Hartling OJ, Nielsen M, Brodersen J, Jorgensen KJ. Breast screening: the facts: or maybe not. *BMJ* 2009;338:b86.

5. Bach PB. Is our natural-history model of lung cancer wrong? *Lancet Oncol* 2008;9:693-697.
6. Ahn HS, Welch HG. South Korea's thyroid-cancer "epidemic": turning the tide. *N Engl J Med* 2015;373:2389-2390.
7. Ezzat S, Sarti DA, Cain DR, Braunstein GD. Thyroid incidentalomas: prevalence by palpation and ultrasonography. *Arch Intern Med* 1994;154:1838-1840.
8. Brito JP, Kim HJ, Han SJ, Lee YS, Ahn HS. Geographic distribution and evolution of thyroid cancer epidemic in South Korea. *Thyroid* 2016;26:864-865.
9. Udelsman R, Zhang Y. The epidemic of thyroid cancer in the United States: the role of endocrinologists and ultrasounds. *Thyroid* 2014;24:472-479.
10. Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA* 2006;295:2164-2167.
11. Harach HR, Franssila KO, Wasenius VM. Occult papillary carcinoma of the thyroid: a "normal" finding in Finland: a systematic autopsy study. *Cancer* 1985;56:531-538.
12. Chung JH. Prevalence of thyroid nodules detected by ultrasonography in adults for health check-up and analysis of fine needle aspiration cytology. *J Korean Endocr Soc* 2008;23:391-394.
13. Burke JP, Hay ID, Dignan F, Goellner JR, Achenbach SJ, Oberg AL, Melton LJ 3rd. Long-term trends in thyroid carcinoma: a population-based study in Olmsted County, Minnesota, 1935-1999. *Mayo Clin Proc* 2005;80:753-758.
14. Kilfoy BA, Zhang Y, Park Y, Holford TR, Schatzkin A, Hollenbeck A, Ward MH. Dietary nitrate and nitrite and the risk of thyroid cancer in the NIH-AARP diet and health Study. *Int J Cancer* 2011;129:160-172.
15. Pellegriti G, Frasca F, Regalbuto C, Squatrito S, Vigneri R. Worldwide increasing incidence of thyroid cancer: update on epidemiology and risk factors. *J Cancer Epidemiol* 2013;2013:965212.
16. Almquist M, Johansen D, Bjorge T, Ulmer H, Lindkvist B, Stocks T, Hallmans G, Engeland A, Rapp K, Jonsson H, Selmer R, Diem G, Haggstrom C, Tretli S, Stattin P, Manjer J. Metabolic factors and risk of thyroid cancer in the Metabolic syndrome and Cancer project (Me-Can). *Cancer Causes Control* 2011;22:743-751.
17. Brito JP, Morris JC, Montori VM. Thyroid cancer: zealous imaging has increased detection and treatment of low risk tumours. *BMJ* 2013;347:f4706.
18. Brito JP, Yarur AJ, Prokop LJ, McIver B, Murad MH, Montori VM. Prevalence of thyroid cancer in multinodular goiter versus single nodule: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid* 2013;23:449-455.
19. Montie JE, Wood DP Jr, Pontes JE, Boyett JM, Levin HS. Adenocarcinoma of the prostate in cystoprostatectomy specimens removed for bladder cancer. *Cancer* 1989;63:381-385.
20. Sakr WA, Grignon DJ, Haas GP, Heilbrun LK, Pontes JE, Crissman JD. Age and racial distribution of prostatic intraepithelial neoplasia. *Eur Urol* 1996;30:138-144.
21. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Miller GJ, Ford LG, Lieber MM, Cespedes RD, Atkins JN, Lippman SM, Carlin SM, Ryan A, Szczepanek CM, Crowley JJ, Coltman CA Jr. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med* 2003;349:215-224.
22. Thompson IM Jr, Goodman PJ, Tangen CM, Parnes HL, Minasian LM, Godley PA, Lucia MS, Ford LG. Long-term survival of participants in the prostate cancer prevention trial. *N Engl J Med* 2013;369:603-610.
23. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, Minasian LM, Ford LG, Lippman SM, Crawford ED, Crowley JJ, Coltman CA Jr. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or =4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med* 2004;350:2239-2246.
24. Zackrisson S, Andersson I, Janzon L, Manjer J, Garne JP. Rate of over-diagnosis of breast cancer 15 years after end of Malmö mammographic screening trial: follow-up study. *BMJ* 2006;332:689-692.
25. Welch HG, Black WC. Using autopsy series to estimate the disease "reservoir" for ductal carcinoma in situ of the breast: how much more breast cancer can we find? *Ann Intern Med* 1997;127:1023-1028.
26. Welch HG, Robertson DJ. Colorectal cancer on the decline: why screening can't explain it all. *N Engl J Med* 2016;374:1605-1607.