

갑상선암 검진 권고안

이 가 희¹ · 김 수 영² · 김 도 훈³ · 김 선 욱⁴ · 나 동 규⁵ · 이 유 진⁶ · 정 기 욱⁷ · 최 귀 선⁸ · 고 윤 우⁹ · 김 원 배¹⁰ · 남 기 현¹¹ · 백 승 국¹² · 백 정 환¹³ · 이 순 영¹⁴ · 정 유 석¹⁵ · 조 정 진¹⁶ · 주 영 수¹⁷ · 당 지 연¹⁸ · 김 열¹⁸ · 이 원 철¹⁹ | ¹서울특별시 보라매병원 내분비내과, ²한림대학교 의과대학 강동성심병원 가정의학과, ³고려대학교 안산병원 가정의학과, ⁴성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 내분비대사내과 및 갑상선센터, ⁵후면영상의학센터 영상의학과, ⁶국립암센터 갑상선암센터 내분비내과, ⁷울산대학교 의과대학 서울아산병원 유방내분비외과, ⁸국립암센터 국제암대학원대학교, ⁹연세대학교 의과대학 신촌세브란스병원 이비인후과, ¹⁰울산대학교 의과대학 서울아산병원 내과, ¹¹연세대학교 의과대학 외과학교실, ¹²고려대학교 의과대학 이비인후과교실, ¹³울산대학교 의과대학 서울아산병원 영상의학과, ¹⁴아주대학교 의과대학 예방의학교실, ¹⁵국립암센터 갑상선암센터 특수암연구과, ¹⁶한림대학교 의과대학 동탄성심병원 가정의학과, ¹⁷한림대학교성심병원 직업환경의학과, ¹⁸국립암센터 국가암관리사업본부 암검진사업과, ¹⁹가톨릭대학교 의과대학 예방의학교실

The Korean guideline for thyroid cancer screening

Ka Hee Yi, MD¹ · Soo Young Kim, MD² · Do Hoon Kim, MD³ · Sun Wook Kim, MD⁴ · Dong Gyu Na, MD⁵ · You Jin Lee, MD⁶ · Ki Wook Chung, MD⁷ · Kui Son Choi, PhD⁸ · Yoon Woo Koh, MD⁹ · Won Bae Kim, MD¹⁰ · Kee-Hyun Nam, MD¹¹ · Seung-Kuk Baek, MD¹² · Jung Hwan Baek, MD¹³ · Soon Young Lee, MD¹⁴ · Yuh Seok Jung, MD¹⁵ · Jung Jin Cho, MD¹⁶ · Young-Su Ju, MD¹⁷ · Ji Yeon Dang, MPH¹⁸ · Yeol Kim, MD¹⁸ · Won-Chul Lee, MD¹⁹

¹Department of Internal Medicine, Seoul National University Boramae Medical Center, Seoul, ²Department of Family Medicine, Kangdong Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, Seoul, ³Department of Family Medicine, Korea University Ansan Hospital, Korea University College of Medicine, Ansan, ⁴Division of Endocrinology & Metabolism, Department of Medicine, Thyroid Center, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, ⁵Department of Radiology, Human Medical Imaging & Intervention Center, Seoul, ⁶Department of Internal Medicine, Center for Thyroid Cancer, National Cancer Center, Goyang, ⁷Division of Breast and Endocrine Surgery, Department of Surgery, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, ⁸Graduate School of Cancer Science and Policy, National Cancer Center, Goyang, ⁹Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul, ¹⁰Department of Internal Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, ¹¹Department of Surgery, Yonsei University College of Medicine, Seoul, ¹²Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Korea University College of Medicine, Seoul, ¹³Department of Radiology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, ¹⁴Department of Preventive Medicine and Public Health, Ajou University School of Medicine, Suwon, ¹⁵Specific Organs Cancer Branch, Center for Thyroid Cancer, Research Institute & Hospital, National Cancer Center, Goyang, ¹⁶Department of Family Medicine, Hallym University Dongtan Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, Hwaseong, ¹⁷Department of Occupational & Environmental Medicine, Hallym University Sacred Heart Hospital, Anyang, ¹⁸National Cancer Control Institute, National Cancer Center, Goyang, ¹⁹Department of Preventive Medicine, The Catholic University of Korea College of Medicine, Seoul, Korea

Thyroid cancer is the most common malignancy in Korea; in 2012, about 44,000 new cases (19.6% of all malignancies) were registered and the estimated age-standardized incidence rate of thyroid cancer was 73.6 per 100,000 (17.3 and 88.6 per 100,000 in men and women, respectively). Despite the steep increase in its incidence, the age-standardized mortality rate of thyroid cancer has remained stable and 10-year relative survival rate is 99.2%. Increased detection using high-resolution ultrasonography may have contributed to the increased incidence of thyroid cancer if not all. However, the effectiveness of thyroid cancer screening using ultrasonography has not been fully evaluated as to whether screening and early diagnosis could decrease the morbidity or mortality of thyroid cancer. A multidisciplinary expert committee for developing a guideline for thyroid cancer screening was organized and established a recommendation for thyroid cancer screening using ultrasonography in Korea based on scientific evidence for the first time. In conclusion, the current evidence is insufficient to assess the balance of benefits and harms of the thyroid cancer screening by ultrasonography and the recommendation is that thyroid ultrasonography is not routinely recommended for healthy subjects.

Key Words: Cancer screening; Thyroid cancer; Ultrasonography; Guideline; Evidence

검진 근거문과 근거수준

무증상 성인에서 초음파를 이용한 갑상선암의 선별검사에 대해 이득과 위해의 균형을 평가하기에는 근거가 불충분하다(very low).

검진 권고안과 권고등급

무증상 성인에서 초음파를 이용한 갑상선암 검진은 권고하거나 반대할 만한 의과학적 근거가 불충분하므로 일상적 선별검사로 권고하지 않는다(권고등급 I). 다만 갑상선암 검진을 원하는 경우 검진의 이득과 위해에 대해 적절한 정보를 제공한 후 검진을 실시할 수 있다.

검진의 이득과 위해

(1) 검진의 이득

초음파 검사는 촉진에 비해 갑상선암의 조기 발견에 더 유리하므로 질병의 중증도 및 치료의 강도(수술의 범위, 방사선요도 투여 여부, 갑

상선호르몬 복용 여부 및 용량 등)를 낮출 가능성이 있다.

(2) 검진의 위해

갑상선암 검진은 과진단의 가능성이 있고, 갑상선암으로 수술하게 되는 경우 드물지만 목소리 변화를 겪을 수 있으며, 부갑상선 기능저하로 인한 지속적인 칼슘제 복용이 필요한 경우도 있다. 갑상선 수술의 범위에 따라 갑상선호르몬을 영구적으로 복용해야 하는 경우도 있다.

임상에서의 고려사항

본 권고안은 무증상 성인을 대상으로 한 것이고, 목에 만져지는 혹 등의 임상증상이 있는 경우에는 초음파 검사를 포함한 적절한 검사를 시행하여야 한다. 또한, 갑상선암 고위험군에 해당하거나, 이미 검사를 통해 갑상선 결절(혹)이 발견된 경우는 본 검진 권고안의 대상이 되지 않고 관련 진료지침을 따른다.

Received: February 28, 2015 Accepted: March 14, 2015

Corresponding author: Ka Hee Yi

E-mail: khyi@snu.ac.kr

© 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.

서론

우리나라의 갑상선암은 2000년대에 들어서 증가하기 시작하여 2004년 여성암 1위를 차지한 이후 남녀 모두에서 빠르게 증가하였다. 2012년 암발생 통계에 의하면, 갑상선암은 약 44,000건이 등록되어 전체 암발생의 19.6%를 차지하였으며, 특히 여성암의 32.2%를 차지하였다[1]. 전 세계적으로도 갑상선암 발생이 급증하고 있는 것으로 보고되고 있으나, 국제암연구소(International Agency for Research on Cancer)의 2012년 국제 암통계 비교자료(GLOBOCAN) [2]에 의하면 우리나라의 갑상선암 연령 표준화 발생률은 인구 10만 명당 73.6명(남성 17.3명, 여성 88.6명)으로 미국에 비해 남자는 약 2.7배, 여자는 약 4.4배 높았다. 반면, 갑상선암의 발생이 급증함에도 불구하고 연령 표준화 사망률에는 큰 변화가 없었

으며, 갑상선암의 10년 상대생존율은 99.2%로 매우 높다[3].

이러한 갑상선암 발생 증가에 대해서는, 대부분이 직경 1 cm 미만의 미세암의 발생 증가에 기인하는 것이 관찰되어, 초음파 진단기술의 발달 및 검진의 증가가 주된 요인일 것으로 분석되나, 단순히 진단기술의 발달만으로는 급속한 증가를 완전히 설명하기 어렵다는 견해도 있다[4]. 그러나 초음파를 이용한 검진은 증가추세를 보여서, 2009년에 조사된 한국인 40세 이상 남성과 여성에서 초음파검사를 통한 갑상선암 검진율은 각각 8.4%, 16.4%였는데[5], 이후 갑상선암 검진율이 지속적으로 증가하여 한국보건연구원에서 수행된 연구결과에 따르면 2011년 갑상선 초음파 검진을 받은 20대 이상 남성과 여성은 각각 15.8%, 31.3%였다[6].

이처럼 최근 갑상선암 발생의 빠른 증가에 따른 국민의 우려와 함께 갑상선암 검진율이 증가하고 있으나, 이에 대한 국가 차원의 권고안은 부재하여 갑상선암 검진의 표준지침이 될 수 있는 권고안의 개발이 필요하다고 판단되었다. 이에 국립암센터 주관 하에 대한갑상선학회, 대한예방의학회, 대한가정의학회 등의 관련 학회와 국립암센터가 추천한 다학제 전문가들로 구성된 갑상선암 검진 권고안 제정위원회가 구성되어, 갑상선암 검진의 표준지침이 될 수 있는 근거 중심의 갑상선암 검진 권고안을 개발하였다.

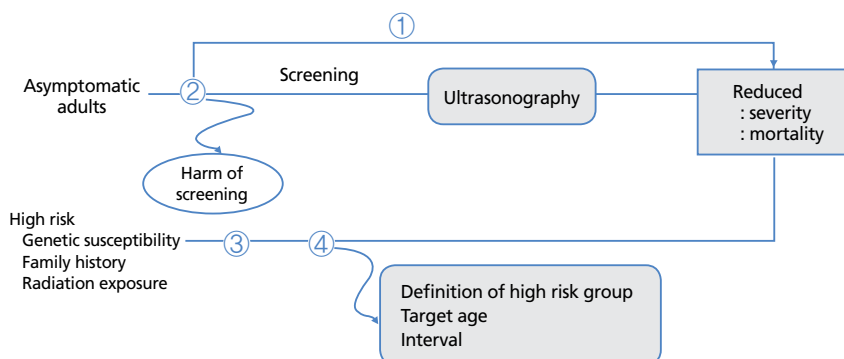


Figure 1. Framework of developing a guideline for thyroid cancer screening. Key question 1, benefit of thyroid cancer screening with ultrasonography to reduce severity or mortality of thyroid cancer; Key question 2, harms of thyroid cancer screening with ultrasonography; Key question 3, benefit of thyroid cancer screening in high risk patients to reduce severity or mortality of thyroid cancer in high risk group; Key question 4, definition of high risk group for thyroid cancer, target age and interval of thyroid cancer screening for high risk group.

개발방법

1. 갑상선암 검진 권고안 개발전략

검진의 대상이 되는 건강한 성인을 대상으로 초음파를 이용한 갑상선암 검진을 하였을 때의 검진의 효과(사망률 감소, 질병 중증도 감소)와 위해를 평가하기 위하여 핵심질문을 도출하였다. 또한, 고위험군을 대상으로 하는 갑상선암 검진의 권고안을 개발하기 위한 핵심질문도 도출하였다 (Figure 1). 핵심질문에 따라 기존의 갑상선암 검진 가이드라인을 검색하여, 근거에 기반하여 개발된 가이드라인이 있는 경우 그 근거를 수용하고, 가이드라인 개발 이후에 발표된 최신 문헌과 국내문헌을 추가로 검토하여 근거를 재평가한 후 기존 가이드라인을 수용하는 방식으로 권고안을 개발하고자 하였다. 그러나 전문가 합의에 의해 개발된 가이드라인의 경우에는 기존 가이드라인을 무시하고 관련 문헌을 다시 검토하여 새롭게 권고안을 개발하기로 하였다.

2. 검진지침 및 문헌검색

1) 검진지침 검색

건강한 일반 성인을 대상으로 초음파를 이용한 갑상선암 검진에 대해 개발된 지침을 National Guideline Clearinghouse (NGC, <http://www.guideline.gov>), PubMed, Google에서 검색하였다. 검색어는 ‘thyroid cancer screening guideline’으로 하였다. 추후 검토과정에서 대한가정의학회 평생건강관리프로그램의 갑상선 부분을 포함시켰다. 검색된 임상진료지

침을 대상으로 지침당 2인 이상의 독립적인 연구자가 Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II (AGREE II) 도구를 이용하여 지침의 질을 평가하여 근거에 기반하여 개발된 질 높은 권고안을 선택하고자 하였다. 핵심질문 3의 ‘고위험군’은 유전적 소인, 갑상선암 가족력, 방사선 노출로 정의하였다. 고위험군의 진료지침 검색은 PubMed, Embase, NGC에서 실시하였다.

2) 문헌검색 전략

문헌의 검색어 및 검색전략은 위원회의 논의를 통해 결정된 후 국내 데이터베이스인 과학기술정보통신서비스(National Digital Science Library, <http://www.ndsl.kr>), 한국과학기술정보(Koreanstudies Information Service System, <http://kiss.kstudy.com>), KoreaMed (<http://koreamed.org>), 한국과학기술정보연구원(Korea Institute of Science and Technology Information, <http://www.kisti.re.kr>), 한국의학논문데이터베이스(Korean Medical Database, <http://kmbase.medic.or.kr>)와 국외 3개 데이터베이스 Ovid-Medline, Ovid-Embase, Cochrane library (CENTRAL)에서 검색을 실시하였으며, 핵심질문 별로 검색전략을 달리하여 검색을 실시하였다. 국내 데이터베이스에서는 민감도를 높이기 위해 thyroid와 carcinoma, nodule, neoplasm 등의 조합과 갑상선암, 갑상샘암의 단어로 검색을 하였으며, 핵심질문에 모두 동일하게 적용하였다. 국외 데이터베이스에서는 thyroid와 carcinoma, nodule, neoplasm 등의 조합과 ultrasonography에 대해 해당 검색어와 MeSH term을 이용하였고, 논리연산자 등의 검색기능을 적절히 활용하였다.

국내 및 국외 검색 데이터베이스에서 검색된 문헌은 핵심질문별 선택/배제 기준에 따라 문헌당 2인의 검토자가 독립적으로 문헌 선택/배제를 진행하였다. 1차로 제목과 초록을 보고 선택 또는 배제를 하였으며, 1인이더라도 선택한 문헌은 원문을 검색하였다. 2차로 원문을 보고 갑상선암 실무위원회의 위원들이 선택/배제를 하였으며, 위원들간 일치가 이

루어지지 않은 경우 합의를 통해 최종 선택/배제 여부를 결정하였다. 선택된 문헌에 대해서는 2인의 평가자가 독립적으로 문헌의 질평가를 실시하였다. 체계적 문헌검색과 문헌 질평가 및 근거수준 평가의 과정은 국립암센터가 개발한 ‘국가암검진 권고안 제개정 연구 방법론’에 따라 진행하였다.

(1) 핵심질문 1

건강한 일반 성인을 대상으로 초음파 갑상선암 선별검사를 실시하는 것이 갑상선암 중증도를 낮추거나 사망위험을 낮추는지를 평가하고자 하였다. 문헌검색은 2011년 이전의 문헌은 한국보건의료연구원 연구결과 보고서[6]에서 핵심질문 1의 선별된 문헌을 일차적으로 선정하였으며, 2011년 이후의 문헌검토를 위해 추가 검색을 실시하였다.

(2) 핵심질문 2

건강한 일반 성인을 대상으로 초음파 갑상선암 선별검사로 발생하는 위해를 평가하기 위해 미국 질병예방특별위원회(US Preventive Service Task Force, USPSTF)에서 전립선암 검진의 위해를 평가하기 위해 사용하였던 전략을 참조하였다. 위해는 검진으로 인하여 불필요하게 발생하는 것으로 검사과정에서의 고통, 출혈, 감염 등의 부작용, 위양성 판정으로 인한 불필요한 추가검사 및 조직검사, 그로 인한 비용, 불편함, 위음성 판정으로 인한 조기발견의 지연, 과진단, 과진단으로 인한 불필요한 처치 및 미세침흡입 조직검사, 갑상선 절제와 같은 침습적 시술 및 그로 인한 합병증 등이 모두 포함되었고, 정신적 부담과 불안, 삶의 질 등도 검색식에 포함시켜 체계적인 문헌고찰을 시행하였다.

핵심질문 3과 핵심질문 4는 검진지침 검색결과와 관련 근거가 부족한 것으로 판단되어 추가 문헌에 대한 검색은 실시하지 않았다.

결과

1. 핵심질문 1: 초음파를 이용한 갑상선암 선별검사는 갑상선암의 중증도를 낮추거나 사망 위험을 낮추는가?

1) 검진 관련 진료지침 검색결과

건강한 일반 성인을 대상으로 하는 갑상선암 검진 관련

진료지침을 검색한 결과 NGC에서 검색된 지침은 없었다. PubMed와 Google 엔진에서 갑상선암 검진과 관련 진료지침을 검색한 결과, “British guideline: 2007 guidelines for the management of thyroid cancer,” “AACR/AME/ETA guideline,” “ACS guideline,” “ThirdAge.com,” “MD Anderson guideline”이 검색되었다. 추후 검토과정에서 대한가정의학회 평생건강관리프로그램의 갑상선 부분을 포함시켰다.

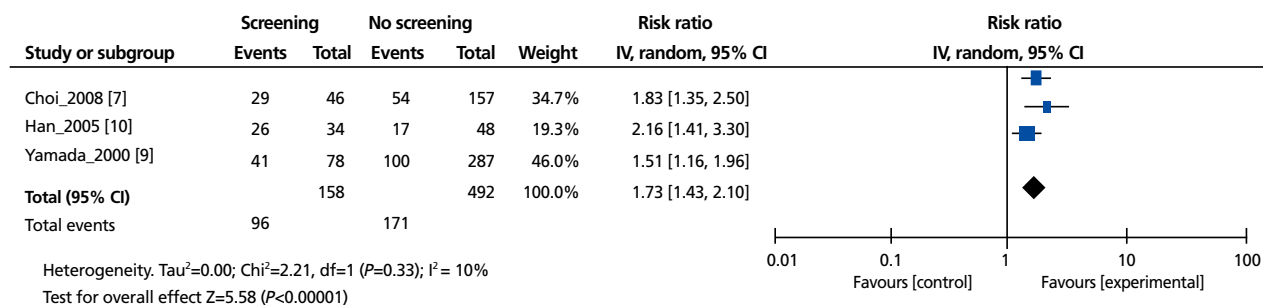
검색된 대부분의 진료지침에서 건강한 일반 성인을 대상으로 하는 갑상선암 검진을 권고하지 않거나 근거가 불충분한 것으로 제시하고 있었다. 다만 갑상선암 가족력이 있거나, 유전적 소인을 가지고 있는 경우, 어렸을 때 방사선 노출이력 있는 경우 의사의 상담 하에 갑상선 초음파검사를 고려할 것을 권고하고 있었다. 그러나 대부분의 진료지침이 근거에 기반하여 개발된 것이 아니라 전문가들의 합의에 의해 도출된 것이기 때문에 이번 갑상선암 검진 권고안 개발에는 반영하지 않기로 하였다.

2) 문헌검색 결과

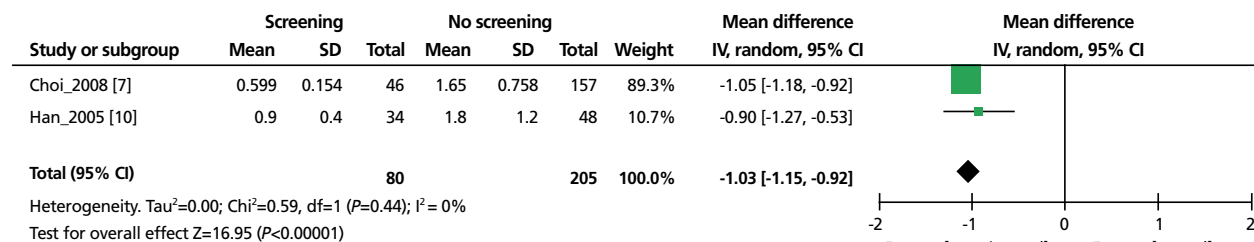
핵심질문 1에 해당하는 문헌은 2011년을 기준으로 그 이전의 문헌은 한국보건의료연구원에서 발표한 “갑상선암의 건강검진 서비스 제공을 위한 근거 창출 연구” 보고서[6]에서 제시된 26편을 검토하였다. 2011년 이후에 출판된 최신 문헌을 체계적으로 검색한 결과 총 3,828편의 문헌이 추가 검색되었다. 이들 문헌에 대해 제목과 초록을 검토하여 1차 스크리닝에서 2인의 검토자가 중복제거 후 남은 문헌 수는 2011년 이전 문헌 25편, 2011년 이후 문헌 92편이었다. 원문을 확보한 후 검토한 2차 스크리닝에서 2인의 검토자가 최종 선별한 문헌은 2011년 이전 문헌에서 4편[7-10]이 선정되었고, 2011년 이후 문헌은 0편이 선정되었다.

3) 문헌의 질평가 및 근거요약

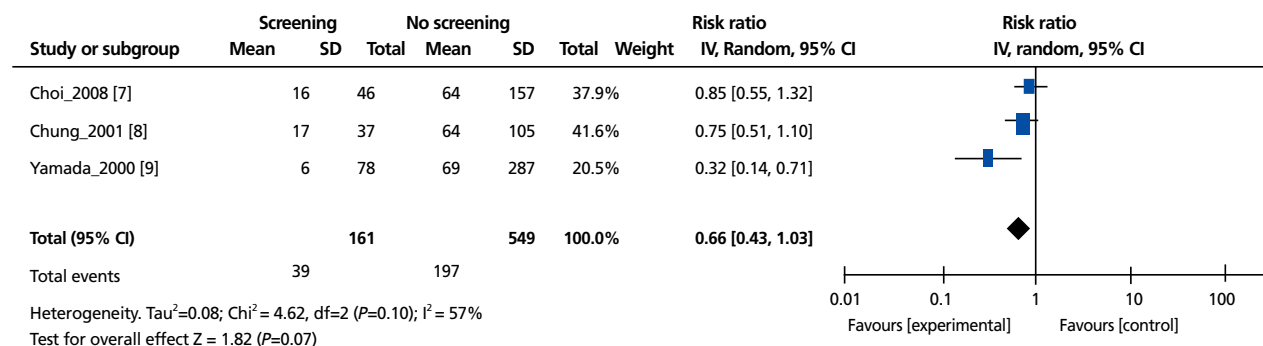
선정된 4편의 문헌의 질평가를 수행하였고, 해당 문헌에서 핵심질문 1에 해당하는 자료를 추출하였다. 포함된 문헌 중 Choi 등[7]의 연구는 동일 기관에서 건강검진을 통해 발견된 갑상선암과 결절이 축지되어 발견된 유증상 갑상선암의 병기, 미세 유두암 비율, 림프절 침범 등을 비교하였다. 그 결과 선별군(n=46)과 대조군(n=157)은 각각 제1기 비율



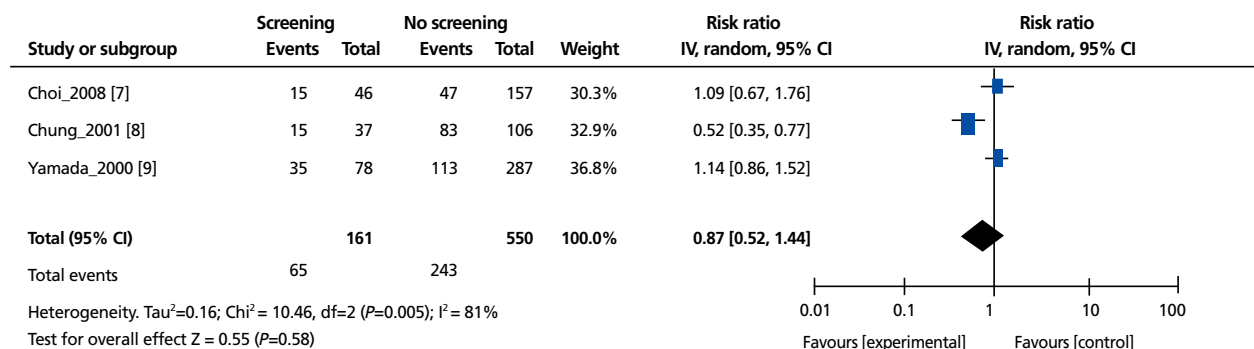
A



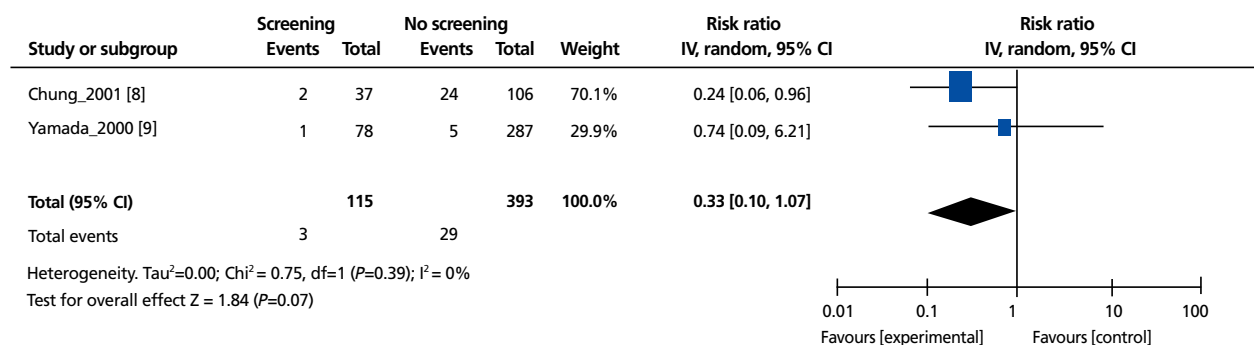
B



C



D



E

Figure 2. (Continuing)

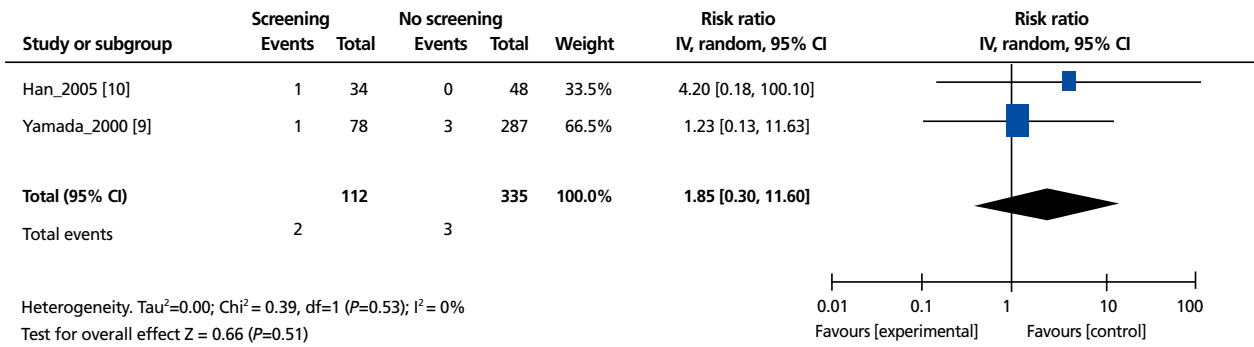


Figure 2. The results of metaanalysis for key question 1. (A) Tumor <1 cm, (B) tumor size (mean difference, cm), (C) capsular invasion, (D) cervical lymph node invasion, (E) lateral neck lymph node metastasis (N1b), and (F) distant metastasis. IV, inverse variance; CI, confidence interval.

이 27/46 (58.7%) vs. 95/157 (60.5%), 미세 유두암 비율이 29 (63%) vs. 54 (34.4%), 림프절 침범 비율이 13/46 (28.3%) vs. 47/157 (29.9%)로 미세유두암 비율 외에는 거의 차이를 보이지 않았다. Chung 등[8]의 연구에서도 선별군($n=37$)과 대조군($n=106$)간 MACIS (Metastasis–Age–Completeness of resection–Invasion–Size) score가 6 이하가 각각 30 (83.3%) vs. 75 (76.5%), AMES (Age–Metastasis–Extent–Size) score가 'low risk'인 경우가 30 (83.3%) vs. 78 (74.3%), 피막 침범이 17 (45.9%) vs. 64 (60.4%), 림프절 침범이 중앙 부위는 13 (35.1%) vs. 59 (55.7%), 측경부는 2 (5.4%) vs. 24 (22.6%)로 두 군간 차이가 유의하지 않았다. Yamada 등[9]의 연구에서 선별군($n=78$)과 대조군($n=287$)간 제1기 병기는 41 (52.6%) vs. 100 (34.8%), 림프절 침범이 35 (44.9%) vs. 113 (39.4%), 국소전이 6 (7.7%) vs. 69 (24.0%), 원격전이가 1 (1.3%) vs. 3 (1.0%)로 선별군이 대조군보다 발견 당시 주위 조직 침윤사례가 적었으나, 원격 전이율은 두 군간에 큰 차이가 없었다. Han 등[10]은 유방검진과 함께 갑상선 검진을 시행한 군과 갑상선 결절이 촉진된 군의 병기를 비교하였다. 골 전이는 선별군에서만 1예, 림프절 전이는 선별군과 대조군에서 각각 5예(19.2%) vs. 7예(25%) 발생하였으며, 반대편 전이와 주변근육 침범은 대조군에서만 1예씩 관찰되었다. 선정된 4편의 문헌은 모두 단면연구로 일개 병원에서 진단받은 갑상선 종양 환자를 진단경로에 따라 검진을 통해서 진단 받은 그룹과, 외래진료를 통하여 진단받은 그룹으로 나누어 비교한 것들이었다. 문헌들에 대한 질평가 결과, 검진군과 비검진군 사이에 비교성이 높지 않고, 연구결과에 영향을 미치는 요인

이 보정되지 않았으며, 비표립의 위험이 높아 4편의 문헌 모두 매우 낮은 질의 연구로 평가되었다.

4) 통계적 분석 및 자료합성

핵심질문 1에서 선택된 4편의 논문에서 추출된 최종 5개의 결과 변수(1 cm 미만 종양 발견, 갑상선 종양 크기의 평균, 피막침범, 림프절 전이, 측경부 림프절 전이[N1b], 원격 전이)에 대해 메타분석을 실시하였다.

(1) 검진군과 비검진군의 1 cm 미만 갑상선 종양 발견 비교
 자료추출이 가능한 세 편의 문헌에서 1 cm 미만의 갑상선 종양의 발견 상대 위험도는 검진군과 비검진군 사이에 통계적으로 유의한 차이를 보였다(상대위험도[relative risk, RR], 1.73; 95% 신뢰구간[confidence interval, CI], 1.43 to 2.10). 비검진군에 비해 검진군에서 1 cm 미만의 종양을 발견할 상대위험도가 유의하게 높았다(Figure 2A).

(2) 검진군과 비검진군의 갑상선 종양 크기 비교
 자료추출이 가능한 두 편의 문헌에서 종양크기의 평균과 표준편차 값을 구했을 때, 두 군 간에 통계적으로 유의한 차이를 보였으며(RR, -1.03; 95% CI, -1.15 to -0.92), 비검진군에 비해 검진군의 종양의 크기가 평균 1 cm 정도 작았다(Figure 2B).

(3) 검진군과 비검진군의 갑상선 종양의 피막침범 여부 비교

자료추출이 가능한 세 편의 문헌에서 검진군과 비검진군의 갑상선 종양의 피막침범 여부를 본 결과, 두 군간에 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았으며(RR, 0.66; 95% CI, 0.43 to 1.03), 이질성은 없었다(I^2 , 0%) (Figure 2C).

(4) 검진군과 비검진군의 갑상선 종양의 림프절 전이 여부 비교

자료추출이 가능한 세 편의 문헌에서 검진군과 비검진군의 경부림프절 전이 여부를 비교해 본 결과, 두 군간에 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았으며(RR, 0.87; 95% CI, 0.52 to 1.44), 연구간의 이질성은 높았다(I², 81%) (Figure 2D).

(5) 검진군과 비검진군의 갑상선 종양의 측경부 림프절 전이(N1b) 여부

자료추출이 가능한 두 편의 문헌에서 검진군과 비검진군의 갑상선 종양의 측경부 림프절 전이(N1b) 여부를 비교해 본 결과, 두 군간에 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았으며(RR, 0.33; 95% CI, 0.10 to 1.07), 연구간의 이질성은 없었다(I², 0%) (Figure 2E).

(6) 검진군과 비검진군의 갑상선 종양의 원격전이 여부

자료추출이 가능한 두 편의 문헌에서 검진군과 비검진군의 갑상선 종양의 원격전이 여부를 비교해 본 결과, 두 군 사이에 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(RR, 1.85; 95% CI, 0.30 to 11.60) (Figure 2F).

2. 핵심질문 2: 초음파 갑상선암 선별의 위해는?

건강한 일반 성인을 대상으로 갑상선 초음파 검진을 수행함에 있어 위해를 평가하기 위하여 관련 문헌검색을 시행한 결과 총 136편이 검색되었다. 하지만 위원 2인이 갑상선암 검진의 위해와 검색된 문헌의 관련성을 평가한 결과 최종 선택된 문헌은 없었다.

자문위원회의 권고에 따라, 위해의 범위를 검진뿐 아니라 조기 갑상선암의 치료와 관련된 위해까지 넓혀서 추가 검색하였다. 문헌 검색에 있어서 일차적으로 선별검사에 대한 검색어를 빼고 조기 발견 암에 대한 검색어([early diagnosis] OR [early detection of cancer] OR [early stage])를 넣어서 PubMed에서 검색하였을 때 총 136편이 검색되었지만 해당되는 문헌은 없었다. 국내 문헌에 대해서는 KoreaMed에서 “thyroid cancer,” “complication” 등의 검색어로 42편이 검색되었다. 이중 핵심질문 2와 관련된 문헌은 총 3편[11-13]이었다. 추가로 검색하기로 한 갑상선절

제술과 갑상선 조직검사의 위해에 대해서는 이미 교과서적으로 정립된 분야라는 의견을 받아들여 체계적 문헌검색 이후에 추가적인 문헌을 추천 받아 검토하였다. 조직검사의 위해에 대한 대표적인 체계적 문헌고찰에서는 통증 등의 경미한 합병증의 경우 대부분 특별한 문제가 되지 않는 정도이며, 특별한 처치 없이 회복되는 것으로 조사되었다. 심각한 출혈, 감염, 종양 전파와 같은 중대 합병증의 경우 매우 드물고, 발생하여도 관리 가능한 상황으로 전체적으로 안전한 시술이라고 결론 내렸다[14].

갑상선암 수술의 위해에 대해서는 국외 문헌과 국내 문헌의 발생비율이 다소 차이를 보였다. 국외 문헌 보고에서 합병증 비율은 permanent recurrent laryngeal nerve palsy, 0.2-2.1(%); permanent hypocalcemia, 0.3-2.9(%); compressive hematoma, 0.2-2.7(%); sepsis, 0.3-0.6(%)였으며[15], 국내 문헌의 경우 permanent recurrent laryngeal nerve palsy, 0.05-0.2(%); permanent hypocalcemia, 0.05-0.3(%); hematoma, 0.002-0.5(%)의 비율을 보였다[11,12]. 전체적으로 중대한 합병증의 비율은 높지 않으며 대부분 관리 가능한 수준이라고 할 수 있었다.

3. 핵심질문 3: 고위험군에서 초음파 갑상선암 선별은 갑상선암 이환율을 낮추거나 사망위험을 줄일까?

핵심질문 3의 고위험군 검진과 관련, 검진방법을 초음파로 한정 짓지 않는 것으로 결정(유전적 소인의 경우, 유전자 검사를 검진방법으로 고려하여 지침을 선택함)하고, 다양한 검진방법에 대한 지침을 함께 고려하였다. 갑상선암 고위험군을 유전적 소인, 갑상선암 가족력, 방사선 노출 여부로 정의하고 관련 검진지침을 검색하였다. 검색결과 유전적 소인 관련 문헌은 Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association [16], Thyroid carcinoma version 2 (2013): NCCN clinical practice guidelines in oncology [17] 및 Neuroendocrine tumors version 1 (2014): NCCN clinical practice guidelines in oncology [18]의 총 3개의 검진지침이 검색되었으며, 방사선 노출과 관련된 지침은 SIGN 132 long term F/U

of survivors of childhood cancer (March, 2013) [19]가 검색되었다.

검색된 고위험군 검진지침은 유전자 변이가 확인된 갑상선 수질암 환자의 가족 또는 장기간 방사선 치료를 받은 소아림프종 환자를 대상으로 하는 것이었다. 그러나 갑상선암 가족력이 있거나, 방사선 노출이 있는 경우 등의 일반적으로 알려진 고위험군에 대해서는 근거중심으로 개발된 검진지침은 검색되지 않았다.

선정된 4개 지침에 대해 AGREE II 도구를 이용하여 지침의 질을 평가하였다. 평가결과 4개 지침 모두 영역 3의 점수가 50%를 상회하기 때문에 지침이 체계적으로 개발된 것으로 평가되었다. 그러나 위원회는 심도 있는 논의 끝에 이러한 특수한 고위험군에 대한 갑상선암 검진지침은 대한갑상선학회에서 진료지침 차원에서 개발하고, 국가단위 암검진 권고안의 취지로 개발된 이번 권고안에서는 제외하기로 하였다.

4. 핵심질문 4: (고위험군을 대상으로 갑상선 선별검사가 효과가 있다면) 고위험군 정의, 시작연령, 종결연령, 간격은 어떻게 되는가?

핵심질문 3의 고위험군에 해당하는 적합한 문헌이 없다고 판단되어 핵심질문 4의 검색은 더 이상 시행하지 않았다.

근거등급 결정 및 권고안

1. 갑상선암 검진근거 평가를 위한 결과변수의 중요도

갑상선암 검진의 효과 및 위해 평가와 관련된 주요 결과변수의 중요도를 위원들의 합의하에 결정하였다. 중요도는 1점에서 9점까지 점수를 매겼고, 점수가 높을수록 결과의 중요도가 높은 것으로 평가하였다. 사망을 9점, 원격전이 및 과진단을 8점, 재발, 측경부 림프절 전이, 위양성 및 위음성을 7점, 피막침범을 6점으로 하였다. 갑상선암 검진근거 평가를 위한 결과변수 중요도 평가결과에 따라 7점 이상의 점수를 받은 항목을 핵심결과로 간주하고, 근거등급 평가를 실시하였다.

2. 근거수준 평가결과

핵심질문 1 “무증상 성인을 대상으로 초음파를 이용한 갑상선암 선별검사는 갑상선암의 중증도를 낮추거나, 사망 위험을 낮추는가?”에 관한 근거등급 평가는 선택된 4개의 문헌에서 제시된 결과지표 중 피막침범, 림프절 전이, 종양의 측경부 림프절 전이, 원격 전이에 대한 결과변수에 대해 메타분석 결과와 문헌의 질평가를 기반으로 GRADE pro를 이용하여 근거수준을 평가하였다. 그러나 가장 중요한 결과지표인 사망을 평가한 연구는 없어서 이에 대한 평가는 할 수 없었다. 모든 결과 변수에 대하여 GRADE 평가결과 전반적인 근거의 수준은 매우 낮음으로 평가되었다(Table 1). 그러므로 이러한 ‘매우 낮은’ 근거 수준을 기반으로 갑상선암 검진의 이득과 위해의 균형을 평가하기에는 근거가 부족한 것으로 결론지었다.

고찰

최근 우리나라에서 급격히 증가하고 있는 갑상선암에 대한 근거중심의 적절한 검진권고안을 개발하기 위하여 다학제 전문가로 위원회를 구성하여 관련 가이드라인을 검토하고, 체계적인 문헌 고찰을 통해 갑상선암 검진의 효과에 대한 의과학적 근거를 평가하였다. 그 결과 검진의 이득에 대해서 4편의 관찰 연구를 검토하였고, 검진군이 비검진군에 비해 1 cm 미만의 갑상선암 발견율이 유의하게 높고, 발견 시 갑상선암의 크기가 유의하게 작았으나, 림프절 침범 여부, 원격 전이 여부 등 질환의 중증도를 나타내는 다른 지표는 유의한 차이를 보이지 않았다. 또한 갑상선암 검진과 관련된 위해에 대한 연구는 없었지만, 일부 연구에서 갑상선 절제 후 목소리 변화, 부갑상선 기능저하 등의 부작용과 관련된 보고가 있었다. 현재까지의 근거를 검토하였을 때 “무증상 성인에서 초음파를 이용한 갑상선암의 선별검사에 대해 이득과 위해의 균형을 평가하기에는 근거가 부족하다 (very low, I)”라는 결론을 내릴 수 있었다.

현재까지 발표된 갑상선암 검진에 대한 가이드라인은 많지 않다. 미국 USPSTF에서는 1996년 가이드라인을 통해 의사

Table 1. Summary of finding table for effectiveness of thyroid cancer screening using ultrasonography

Outcome	Illustrative comparative (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Quality (GRADE)	Comments
	Assumed risk Control	Corresponding risk Ultrasonography				
N1b metastasis	74 per 1,000	24 per 1,000 (7 to 79)	RR 0.33 (0.10 to 1.07)	508 (2 studies)	⊕000 very low	
Distance metastasis	9 per 1,000	17 per 1,000 (3 to 104)	RR 1.85 (0.30 to 11.60)	447 (2 studies)	⊕000 very low	
Cancer less than 1 cm	348 per 1,000	601 per 1,000 (497 to 730)	RR 1.73 (1.43 to 2.10)	650 (3 studies)	⊕000 very low	
Lymph node invasion	442 per 1,000	384 per 1,000 (230 to 636)	RR 0.87 (0.52 to 1.44)	711 (3 studies)	⊕000 very low	
Casular invasion	359 per 1,000	237 per 1,000 (154 to 370)	RR 0.66 (0.43 to 1.03)	710 (3 studies)	⊕000 very low	

CI, Confidence interval; RR, relative risk.

의 촉진 또는 초음파를 이용한 갑상선암 검진을 권고하고 있지 않다고 하였다. USPSTF의 권고안은 현재 업데이트가 진행 중이다. 영국 갑상선협회가 2007년 발표한 권고안에서도 일반인에게 갑상선암 선별검사를 권고하지 않았다. 다만 위험요인이 있는 경우는 일부 권고하고 있다[20]. 영국 갑상선협회의 권고안에는 ‘갑상선암 가족력이 있는 경우’ 또는 ‘방사선 노출이 있는 경우’ 등을 위험요인이 있는 경우로 제시하고 있으나, 갑상선암 검진 권고안 제정위원회가 고위험군 검진 권고안 개발을 위해 검토한 결과 영국의 권고안은 적절한 근거를 바탕으로 작성되지 않아 제시한 고위험군에 대한 권고에 근거가 확인되지 않았다. 국내 대한가정의학회에서 편찬한 ‘한국인의 평생건강관리 제3판’에 실린 갑상선암 편에서도 권고하고 있지 않으나(권고등급 D)[21], 근거는 제시되지 않았다.

I-statement는 선별검사의 이득과 위해에 대해 평가할 근거가 부족하다는 의미이다. 이러한 권고에 대해서 미국 USPSTF에서도 문제가 되었다[22]. USPSTF의 근거평가 결과 근거 불충분으로 나온 경우 대중이나 환자, 의료인 모두에게 혼란을 줄 수 있다는 지적이 있었다. 여기에 대해 USPSTF는 워크숍을 개최하고 I-statement로 나온 경우 근거의 뉘앙스에 따라 권고를 하거나 하지 않거나 하는 권고를 할지에 대해 논의하였지만 그렇게 하는 것은 적절하지 않다고 하였다. 대신 현재의 근거를 바탕으로 예방 가능한 부담(이득)과 잠재적 위해, 비용, 현재 진료 상황 등을 정리하여 이를 바탕으로 환자와 함께 검진 여부를 결정(shared decision)

하는 것으로 정리하였다. 이런 모형은 전립선암 선별에서 많이 논의되었다. 하지만 환자가 건강하고 증상이 없으며, 예방 서비스의 이득에 대한 근거가 부족하다면 일상적으로 해당 서비스를 제공하지 않겠다고 결정하는 것이 타당하다[23].

갑상선암 검진 권고안에서도 이러한 모델을 받아들여 ‘무증상 성인에서 초음파를 이용한 갑상선암 검진은 권고하거나 반대할

만한 의과학적 근거가 불충분하므로 일상적 선별검사로 권고하지 않는다. 다만 갑상선암 검진을 원하는 경우 검진의 이득과 위해에 대해 적절한 정보를 제공한 후 검진을 실시할 수 있다.’로 권고하였다.

결론

초음파를 이용한 검진은 우리나라 임상현장에서 쉽게 접할 수 있기에 갑상선암에 관심이 있다면 비교적 쉽게 선별검사를 할 수 있다. 그러나 접근이 용이하다고 해서 선별검사를 하는 것이 옳은가에 대해서는 현재로서는 판단할 근거가 부족하다. 이번 연구에서 검토한 바 대로, 선별검사의 효과 또는 위해를 확인할 만한 1차 연구가 부족한 상황으로, 관련 근거를 확보하기 위한 연구가 진행되어야 할 것이다. 우선 초음파를 이용한 갑상선암 검진이 실제로 갑상선암으로 인한 사망 위험이나 질병 중증도 위험을 낮출 수 있는지에 대한 무작위배정 비교임상시험연구가 필요하다. 결과 관찰에 오랜 시간이 필요한 갑상선암의 특성상 무작위배정 비교임상시험을 하기 어려우면 관찰 연구를 통해 우선 입증하려는 노력이 필요하며 최근 많이 논의되고 있는 빅데이터를 이용한 연구를 시도해 볼 수 있을 것이다. 또한 갑상선암 검진 및 조기치료와 관련된 위해에 대한 체계적인 조사도 이루어져야 할 것이다. 특히 갑상선암의 과진단 문제와 초음파

검사의 기준 마련을 통한 위양성 비율 산출 등의 연구가 필요하다 할 수 있다. 아울러 고위험군에 대한 갑상선암 검진의 효과, shared decision에 대한 방법론 정립과 효과 평가에 대한 연구 등도 이루어져야 한다. 관련 연구자뿐만 아니라 정부차원에서도 갑상선암 선별검사에 대한 올바른 정책 마련을 위해 관련 연구에 투자가 필요할 것으로 보인다.

찾아보기말: 암검진; 갑상선암; 초음파; 권고안; 근거

ORCID

Ka Hee Yi, <http://orcid.org/0000-0002-1999-9841>

Soo Young Kim, <http://orcid.org/0000-0002-3205-9408>

Do Hoon Kim, <http://orcid.org/0000-0001-7421-4501>

Sun Wook Kim, <http://orcid.org/0000-0002-6858-3439>

Dong Gyu Na, <http://orcid.org/0000-0001-6422-1652>

You Jin Lee, <http://orcid.org/0000-0002-1224-0875>

Ki Wook Chung, <http://orcid.org/0000-0002-4418-1857>

Kui Son Choi, <http://orcid.org/0000-0001-5336-3874>

Yoon Woo Koh, <http://orcid.org/0000-0002-9734-1682>

Won Bae Kim, <http://orcid.org/0000-0003-4544-1750>

Kee-Hyun Nam, <http://orcid.org/0000-0002-6852-1190>

Seung-Kuk Baek, <http://orcid.org/0000-0002-4751-0337>

Jung Hwan Baek, <http://orcid.org/0000-0003-0480-4754>

Soon Young Lee, <http://orcid.org/0000-0002-3160-577X>

Yuh Seok Jung, <http://orcid.org/0000-0002-9467-4916>

Jung Jin Cho, <http://orcid.org/0000-0001-8871-8858>

Young-Su Ju, <http://orcid.org/0000-0003-2829-9457>

Ji Yeon Dang, <http://orcid.org/0000-0002-8151-2520>

Yeol Kim, <http://orcid.org/0000-0003-1142-1559>

Won-Chul Lee, <http://orcid.org/0000-0002-5483-1614>

REFERENCES

1. National Cancer Information Center. Korea cancer registry statistics 2012 [Internet]. Goyang: National Cancer Information Center [cited 2015 Apr 9]. Available from: http://www.cancer.go.kr/mbs/cancer/jsp/album/gallery.jsp?addCancerTitle=&spage=1&boardId=31817&boardSeq=8471320&mcategoryId=&id=cancer_050207000000.
2. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2012: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012 [Internet]. Lyon: International Agency for Research on Cancer [cited 2015 Apr 9]. Available from: <http://globocan.iarc.fr>.
3. Jung KW, Won YJ, Kong HJ, Oh CM, Lee DH, Lee JS. Cancer statistics in Korea: incidence, mortality, survival, and prevalence in 2011. *Cancer Res Treat* 2014;46:109-123.
4. Morris LG, Myssiorek D. Improved detection does not fully explain the rising incidence of well-differentiated thyroid cancer: a population-based analysis. *Am J Surg* 2010;200:454-461.
5. Han MA, Choi KS, Lee HY, Kim Y, Jun JK, Park EC. Current status of thyroid cancer screening in Korea: results from a nationwide interview survey. *Asian Pac J Cancer Prev* 2011;12:1657-1663.
6. National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency. A research on evidence-based healthcare for thyroid cancer screening. Seoul: National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency; 2012.
7. Choi YJ, Park YL, Koh JH. Prevalence of thyroid cancer at a medical screening center: pathological features of screen-detected thyroid carcinomas. *Yonsei Med J* 2008;49:748-756.
8. Chung WY, Chang HS, Kim EK, Park CS. Ultrasonographic mass screening for thyroid carcinoma: a study in women scheduled to undergo a breast examination. *Surg Today* 2001;31:763-767.
9. Yamada H, Katoh A, Ishinaga H. Ultrasonographic screening for thyroid cancer in the screening. *Nihon Jibiinkoka Gakkai Kaiho* 2000;103:13-18.
10. Han YM, Lim SM, Choi HY, Kim Y. Value of ultrasonographic mass screening for thyroid carcinoma in patients undergoing a breast ultrasonography. *J Korean Soc Ultrasound Med* 2005;24:75-80.
11. Lee YS, Nam KH, Chung WY, Chang HS, Park CS. Postoperative complications of thyroid cancer in a single center experience. *J Korean Med Sci* 2010;25:541-545.
12. Jung YM, Kim JS, Park JS. Recurrence and complications from the surgical procedure for treating a papillary thyroid carcinoma. *J Korean Surg Soc* 2001;61:135-141.
13. Kim KB, Suh YJ, Ahn GH, Chun SW, Cho WI, Kim SN, Lee JH. A clinical review of 81 cases of total thyroidectomy. *J Korean Surg Soc* 1997;52:13-20.
14. Polyzos SA, Anastasilakis AD. Clinical complications following thyroid fine-needle biopsy: a systematic review. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009;71:157-165.
15. Christou N, Mathonnet M. Complications after total thyroidectomy. *J Visc Surg* 2013;150:249-256.
16. American Thyroid Association Guidelines Task Force, Kloos RT, Eng C, Evans DB, Francis GL, Gagel RF, Gharib H, Moley JF, Pacini F, Ringel MD, Schlumberger M, Wells SA Jr. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid* 2009;19:565-612.
17. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: thyroid carcinoma version 2 [Internet]. Fort Washington: National Comprehensive Cancer Network; 2013 [cited 2015 Mar 18]. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines_nojava.asp.

18. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: neuroendocrine tumors version 1 [Internet]. Fort Washington: National Comprehensive Cancer Network; 2013 [cited 2015 Mar 18]. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines_nojava.asp.
19. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Long term follow up of survivors of childhood cancer [Internet]. Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network; 2013 [cited 2015 Apr 9]. Available from: <http://www.sign.ac.uk>.
20. British Thyroid Association; Royal College of Physicians of London. Guidelines for the management of thyroid cancer. 2nd ed. London: Royal College of Physicians; 2007.
21. The Korean Academy of Family Medicine. Periodic health examination and prevention guidelines for Koreans. 3rd ed. Seoul: Gukjin P&D; 2009.
22. Petitti DB, Teutsch SM, Barton MB, Sawaya GF, Ockene JK, DeWitt T; U.S. Preventive Services Task Force. Update on the methods of the U.S. Preventive Services Task Force: insufficient evidence. *Ann Intern Med* 2009;150:199-205.
23. Gomella LG, Liu XS, Trabulsi EJ, Kelly WK, Myers R, Showalter

T, Dicker A, Wender R. Screening for prostate cancer: the current evidence and guidelines controversy. *Can J Urol* 2011; 18:5875-5883.

Peer Reviewers' Commentary

최근 갑상선암의 조기진단과 치료에 대한 각 학계의 다양한 논의가 활발하게 이루어지고 있다. 본 논문은 유관단체와 학회 전문가들로 구성된 제정위원회의 갑상선암 검진 권고안 개발과정과 결론을 잘 요약하여 소개하고 있다. 국내 갑상선암 환자의 급격한 증가추세와 연령-표준화 사망률에 대한 분석, 그리고 초음파를 통한 갑상선암 선별검사의 이득과 위해를 근거중심의학적인 측면에서 체계적으로 기술하고 있다. 국가 차원의 갑상선암 검진 권고안을 최초로 마련했다는 점에서 의의가 있는 논문이다. 또한 권고안 개발과정의 모범적인 예를 잘 보여 준 논문으로 향후 다른 권고안 개발에도 참고가 될 수 있을 것으로 보인다.

[정리: 편집위원회]