

최근의 “갑상선암 과잉진단 및 과잉진료” 논란에 대한 소고(小考)

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 내분비-대사 내과, 갑상선센터

정재훈

A Refutation against Unfounded Reports on Thyroid Cancer

Jae Hoon Chung

Division of Endocrinology & Metabolism, Department of Medicine, Thyroid Center, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

The incidence of thyroid cancer has been increasing in Korea as well as in many countries. This is mainly due to the early detection of papillary thyroid microcarcinoma less than 1 cm in diameter with a high-resolution ultrasonography. Because of the unique Korean medical environment, its incidence is abruptly increasing in Korea. Many experts have emphasized that the early detection cannot completely explain the observed increase in thyroid cancer. Therefore, other possible explanations should be explored. Unnecessary diagnosis and excessive treatment should be avoided. If unreasonable regulations are applied, they could do more harm than good. In terms of screening efficacy, the National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency in conjunction with Korean Thyroid Association concluded in 2013 that evidence was insufficient to recommend for or against ultrasonography screening for thyroid cancer. If a patient incidentally finds a tumor on the thyroid, a physician should manage the patient according to the guidelines. The guidelines should be developed based on evidence-based medical decisions for patients, not on economic efficacy.

Key Words: Thyroid cancer, Incidence, Papillary thyroid carcinoma, Ultrasonography, Screening, Guideline

최근 “갑상선암의 과잉진단 및 과잉치료”라는 주제가 의료계의 뜨거운 이슈로 부상되고, 세간의 이목이 집중되었다. 수년 전 어느 여교수의 갑상선암 수술에 대한 논란이 모 일간지의 1면에 게재되고 난 후 간간이 갑상선암에 대한 시비가 제기되어 왔다. 최근의 시비가 과거와 달리 파장이 컸던 이유는 1) 시비를 제기한 주체가 일반인들이 아닌 의사들이라는 점, 2) 이들이 마치 의료계 내부 비리를 양심선언 하는 식으로 비쳐진 점, 3) 이들의 주장이 단순하나, 매우 파격적이어서 초기에는 언론의 조명을 받은 점 등이다. 이들의 문제 제기 방식부터 매우 파격적이다. 의사들은 전문가 집단으로 분류되고, 전문가들의 문제 제기는 합리적인

근거와 사실에 기초하여야 한다. 시비 대상도 첫 단계는 국민이 아닌 전문가들 집단이어야 한다. 그러나 이들은 이러한 접근방식 대신 국민을 상대로 무책임한 문제를 제기하였다. 그렇다면 갑상선암에 문외한인 이들이 왜 이러한 주장을 처음부터 국민들을 대상으로 하였을까? 몇 가지 의심스러운 정황들이 있으나, 이들의 솔직한 이야기를 듣기 전까지는 알 수 없는 일이다. 확실한 것은 이들이 자신들이 원하는 결론이 날 때까지(시비의 주체는 바뀔 수 있음) 파상적인 공세가 앞으로 계속될 것이라는 점이다. 이들의 주장 중 일부(갑상선암의 증가원인 분석 및 대책 촉구)는 전문가들도 동의하고 과거부터 정부에 촉구한 적도 있었으나, 대부

Correspondence: Jae Hoon Chung, MD, PhD, Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Medicine, Thyroid Center, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, 81 Irwon-ro, Gangnam-gu, Seoul 135-710, Korea

Tel: 82-2-3410-3434, Fax: 82-2-3410-3849, E-mail: thyroid@skku.edu

Copyright © 2014, the Korean Thyroid Association. All rights reserved.

© 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.

분의 주장은 아무런 근거가 없는 비합리적인 것들이었다. 이들의 시비로 시작된 광풍이 끝난 후 많은 상처가 남게 되었다. 예정된 수술이 취소되고, 의사는 환자로 부터 신뢰받지 못하는 상대로 추락하였다. 이들이 바라던 목표 중의 하나가 이러한 것이었을까?

우리는 이번 사태를 비난하거나 흥분하지 말고, 이를 계기로 우리의 과거를 돌아보고 우리를 한 단계 업그레이드시킬 수 있는 반면교사(反面敎師)로 삼아야 한다. 의학은 불완전한 것이어서 끊임없는 연구를 통해서 부족한 부분들을 채워 나아가야 한다. 전문가들은 국민들을 상대로 할 때는 사석에서나 말할 수 있는 개인의 경험이나 경솔함 대신 오랜 연구를 통하여 검증된 사실을 말하거나 앞뒤를 헤아려보는 신중한 자세가 필요하다. 이에 이들이 제기한 몇 가지 시빗거리를 재조명해보고, 향후 우리가 해야 할 몇 가지를 두서없이 제시해보고자 한다.

우리나라 갑상선암의 현황

2011년 기준 40,568명(남자 7,006명, 여자 33,562명)의 갑상선암 환자가 새롭게 진단되었다. 이는 조발생률로는 인구 10만 명당 81.0명(남자 27.9명, 여자 134.1명), 연령 표준화 발생률로는 인구 10만 명당 68.7명(남자 24.0명, 여자 113.8명)이다. 1999년 갑상선암 신환 3,325명(남자 517명, 여자 2,808명; 연령 표준화 발생률 7.2명)에 비하여 연간 23.7%의 놀랄만한 증가이다.¹⁾ 갑상선암의 조직학적 형태별로 연령 표준화 발생률 변화를 보면 갑상선유두암이 1999년 6.0명에서 2011년 66.7명으로 연간 변화율이 25.3% 증가한 반면, 여포암은 0.5명에서 1.0명으로 5.2% 증가, 수질암은 0.1명에서 0.3명으로 9.2% 증가, 그리고 미분화암은 0.1명에서 0.1명으로 0.3% 감소하였다.¹⁾ 실제로 1980년대와 2011년의 갑상선암의 조직학적 형태 변화를 살펴보면 유두암이 1980년대에는 전체 갑상선암의 77-80%를 차지하던 것이 2011년에는 전체의 97%를 차지할 정도로 증가하였다. 반면 여포암은 15-16%에서 1.4%로, 미분화암은 3-3.9%에서 0.2%로 급감하였다.¹⁻⁴⁾ 따라서 갑상선암의 증가는 유두암의 증가가 주원인이라고 결론내릴 수 있다.

우리나라에서 갑상선암이 급증하는 이유

우리나라뿐만 아니라 미국을 비롯한 세계 모든 나라에서 갑상선암이 증가하고 있다. 주된 이유는 초음파

기기가 갑상선암 진단에 도입되어 과거에 만져지지 않았던 작은 갑상선 미세유두암이 조기 진단되었기 때문이다. 이를 부정하는 전문가는 아무도 없다. 그러나 초음파 도입에 따른 조기진단만으로는 최근의 증가 양상을 완벽하게 설명할 수는 없다. 미국의 국가통계자료인 SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) 자료를 보면 1 cm 이하의 미세유두암 증가도 있었지만 1 cm 이상의 큰 갑상선암도 더불어 증가하고 있다.^{5,6)} 그리고 우리나라에서도 최근 10년간 19세 미만의 소아암 발생을 보면 갑상선암을 제외한 다른 암들은 증가가 없는 반면에 갑상선암은 약 2.5배 증가하였다(조발생률, 2001년 인구 10만 명당 0.61명, 2010년 인구 10만 명당 1.55명).¹⁾ 19세 미만의 소아 및 청소년들은 성인과 달리 건강검진을 받지 않는 연령층임을 고려하면 조기진단 외에 다른 원인에 의하여 갑상선암이 증가하였음을 알 수 있다. 따라서 국내외 많은 갑상선 전문가들이 이에 대한 원인 규명이 중요하다고 주장하고 있다.⁷⁾

그런데 유독 우리나라에서 급증하는 이유는 무엇일까? 몇 가지 이유를 들 수 있다. 첫째, 우리나라에서는 일반인들이 외국과 달리 쉽게 병원을 방문하여 큰돈 들이지 않고 쉽게 원하는 검사를 어느 병원에서도 제약 없이 받을 수 있다. 미국의 경우도 내분비외과가 밀집되어 있는 지역 또는 소득이 높은 지역일수록 갑상선암의 발병률이 높다. 즉, 갑상선 초음파검사의 문턱이 낮을수록 갑상선암을 쉽게 발견할 수 있다. 둘째, 2002년 이후 모든 병원마다 건강검진프로그램에 갑상선 초음파검사를 넣어 갑상선암의 조기진단이 가능하게 되었다. 저수가로 인하여 운영이 어려워진 의료기관들이 보험적용을 받지 않는 건강검진 사업에 비중을 둘 수밖에 없는 왜곡된 의료환경의 영향이 크다. 셋째, 다른 암과 비교하여 갑상선암 발생에 유전적 소인이 환경적 요인보다 훨씬 더 큰 비중을 차지하고 있으며, 우리나라를 포함하는 동아시아 지역 사람들이 갑상선암에 쉽게 이환될 수 있다. 2002년 Czene 등⁸⁾이 스웨덴의 국가가족암등록자료를 이용하여 주요 15개 암의 발병요인 중 유전적 소인과 환경적 요인이 각각 얼마만큼의 비중을 가지고 있는지 조사하였다. 이 중 갑상선암의 유전적 소인이 다른 암에 비하여 가장 높게 나왔다. 또한, 같은 자료를 가지고 2011년 Mousavi 등⁹⁾이 스웨덴에 이민 온 각 지역 2세대들의 갑상선암 발생률을 살펴보았다. 이는 환경적 요인은 동일하고 유전적 소인이 다른 어느 인종이 얼마만큼 강한지를 알아보는 연구이었다. 이 중 동아시아에서 이민 온 2세대가 다른 지역에 비하여 2.2배 이상 갑상선암 발생이 흔함을 알

수 있었다. 그리고 우리나라 가족성 갑상선암(수질암을 제외한 갑상선암이 부모, 형제, 자식 중 2명 이상에서 진단된 경우)의 빈도(9.6%)는 이탈리아(11.3%)와 더불어 일본(4.0-4.5%), 캐나다(4.4%), 미국(8.8%) 등에 비하여 훨씬 높다.¹⁰⁻¹⁵⁾ 넷째, 민간보험과 관련되어 진단을 적극적으로 받고자 하는 환자들의 욕구, 진료권고안이 법적인 보호막이 되지 못하므로 실제 진료현장에서 잘 지켜지지 못할 등이 있다. 다섯째, 일부 병원에서 유방암검사를 하던 중 동시에 갑상선 초음파검사를 서비스 차원에서 해주는 경우도 있다. 여섯째, 요오드의 과다 섭취,¹⁶⁻¹⁹⁾ 전리방사선 피폭의 증가,¹⁹⁻²¹⁾ 비만 인구의 증가 등도 일부 관여하리라고 생각한다.

일부에서 제기하는 “1 cm 이하의 갑상선암은 수술할 필요가 없다”는 주장은 근거가 있는가?

2010년 대한갑상선학회는 갑상선암 진단 및 치료에 관한 개정된 권고안에서 갑상선종양이 우연히 발견되어도 직경이 0.5 cm 이하인 경우 주위 림프절로 진행된 흔적이 발견되지 않는 한 세포검사 자체를 하지 말 것을 권고하였다.²²⁾ 이는 종양의 크기에 따라 장기간의 예후가 달라진다는 보고들^{23,24)}에 근거하며, 특히 2008년 Noguchi 등²⁴⁾은 치료 후 35년째 0.5 cm 이하의 갑상선암 환자는 3.3%에서 재발하는 반면 0.6-1.0 cm 사이의 갑상선암 환자는 14%에서 재발함을 관찰하여 보고한 바 있다. 2008년 Mazzaferri 등²⁵⁾은 갑상선종양의 직경이 0.5 cm 이하인 일상적인 세포검사를 하지 말 것을 권유하였다. 실제로 0.5 cm 이하의 작은 갑상선종양에서는 실제로 암이 아님에도 불구하고 초음파 소견상 악성을 시사하는 위양성률이 높고, 세포검사를 시행할 때 부적절한 검체의 빈도가 높다. 또한, 작은 종양은 시간을 두고 관찰하여도 성장하지 않는 경우가 흔하고, 간혹 종양이 사라지는 경우도 있다. 일부에서 다른 질환으로 사망한 사람들을 부검하였을 때 많은 수에서 갑상선암이 발견되었으므로 이를 근거로 작은(1 cm 이하) 갑상선암은 수술할 필요가 없다는 주장을 펴기도 한다. 실제로 그럴까? 우리나라는 부검을 일상적으로 시행하지 않기 때문에 외국의 예를 살펴보자. 부검자료에서 발견되는 갑상선 잠재암(occult carcinoma)은 대 상집단 및 지역에 따라 많은 차이가 있다. 적게는 0.45%에서 많게는 36%에서 잠재암이 발견되나, 대부분

의 크기는 0.3 cm 이하이다.²⁶⁻³⁴⁾ 따라서 일부에서 주장하는 크기 1 cm 이하는 틀린 주장이고, 부검에서 발견되는 갑상선암은 0.3 cm 이하의 매우 작은 크기를 의미한다. 결론적으로 추적관찰을 하다가 종양이 0.5 cm를 초과하는 크기로 커지거나 주위로 진행되는 소견이 발견될 때에 세포검사를 하여도 무방하다.

종양의 직경이 0.6 cm와 1 cm 사이가 애매하다. 그러나 앞서 언급한 Noguchi 등²⁴⁾의 결과를 보면 0.6-1.0 cm 사이의 갑상선암 35년 재발률이 14%로 높고, 암의 크기가 0.6 cm 이상부터 측면 림프절전이가 더 흔하게 발생하고, 0.6-0.8 cm 이상에서 원격전이가 발생할 수 있음을 감안할 때 경과관찰보다는 수술을 하는 것이 좋겠다.^{24,35-37)} 이러한 크기의 갑상선암은 미국갑상선학회에서도 수술을 권유하고 있다.³⁸⁾ 물론 직경이 1 cm를 넘는 암은 갑상선전절제술을 하여야 한다. 이는 사망률과 재발률을 의미 있게 낮추기 때문이다.³⁹⁾

일부에서 주장하는 “갑상선암의 5년 생존율 ……”이라는 주장은 올바른 표현인가?

먼저 갑상선암의 자연적 경과를 이해하는 것이 중요하다. 물론 미분화암처럼 진단 후 3-6개월 이내에 90% 이상이 속수무책으로 사망하는 극단적인 경우도 있지만, 대부분의 갑상선암은 진행이 매우 느리기 때문에 소위 “뒤늦게 재발하고 뒤늦게 사망한다”. 즉, 누적 사망률은 진단 후 5년부터 나타나기 시작하여 30년까지 지속적으로 증가한다.⁴⁰⁾ 따라서 진단 후 사망에 걸리는 시간의 중간값이 15년 정도이므로 최소 15년 이상의 관찰 기간이 필요하다. 일부에서 주장하는 갑상선암의 5년 생존율은 갑상선암의 자연적 경과를 이해하지 못하고, 다른 암을 바라보는 시각에서 갑상선암을 바라본 잘못된 판단에서 비롯되었다고 생각한다. 갑상선암의 생존율을 발표할 때는 5년 생존율이 아닌 최소 10년에서 30년 생존율이라는 긴 기간을 사용해야 한다. 더욱 최근에 문제가 되는 1 cm 이하의 작은 암의 경우 치료를 시작한 지가 불과 10년도 되지 않았기 때문에 현실점에서 판단은 너무 이르고, 앞으로 10-20년 후에 판단하여야 한다. 굳이 비유하자면 대부분의 갑상선암을 치료하는 이유는 증상이 없는 당뇨병이나 고혈압을 장기간 치료하는 이유와 비슷하다고 할 수 있다.

일부에서 제기하는 “증상이 있거나 손으로 만져지는 갑상선암만 치료하라”라는 주장은 설득력이 있는가?

대부분의 갑상선암은 증상이 없다. 암이 4-5 cm 이상으로 매우 커서 주위 장기를 압박하거나, 크기와 관계없이 주위 조직으로 진행된 경우에만 증상이 나타난다. 또한, 암이 여러 장기로 원격전이 되는 경우 전이 장소에 따라 다양한 증상을 호소한다. 예를 들어 폐에 퍼진 경우 호흡곤란, 각혈 등을 호소하며, 뼈로 퍼진 경우 쉽게 골절이 되거나 심한 통증을 호소하고, 척추신경을 압박하여 하반신 마비 등을 야기시킬 수 있다. 따라서 증상이 나타나서 치료를 시작하게 되면 이미 암은 많이 진행되었기 때문에 완치 목적의 치료를 할 수 없다.

정상 성인의 평균 4-7%에서 갑상선종양이 촉진된다.⁴¹⁻⁴³⁾ 그러나, 갑상선종양의 위치와 크기, 목의 두꺼운 정도, 그리고 의사의 숙련도에 따라서 촉진되는 정도가 달라진다.⁴⁴⁾ 실제로 1 cm 이상의 갑상선종양도 의사의 촉진만으로는 절반도 발견할 수 없으며, 초음파검사로 발견되는 갑상선종양의 약 15%만 숙련된 의사가 촉진할 수 있다.⁴⁵⁾ 초음파검사를 통해 조기발견 및 조기치료의 이득을 보게 될 상당수 환자의 권리를 국가나 일부 단체 누구도 막을 수는 없다. 조기진단과 적절한 치료 시기를 놓쳐서 당하는 피해는 누가 책임을 져야 하는가? 사회주의 의료체제로 유명한 영국의 예를 보자. 영국은 과거에 암의 조기진단에 매우 소극적인 나라로 알려져 있다. 1970년대 갑상선암의 5년 생존율은 남자 50-52%, 여자 56-60%에 불과하고, 이후 조금 개선되었다고 하나 1980년대 남자 59-64%, 여자 66-70%, 그리고 1990년대 남자 70-74%, 여자 76-79%에 불과하다.⁴⁶⁻⁴⁸⁾ 최근 중앙암등록본부에서 발표한 갑상선암 5년 생존율은 100%가 넘는다. 과거의 영국과 최근의 우리나라 자료를 보면 시사하는 바가 매우 크다. 최근 Cho 등⁴⁹⁾이 발표한 서울대학교 병원의 예를 보아도 1989년 이전의 전체 사망률 6.1%가 2000년 이후 0.2%로 급격히 감소하였다. 재발률 역시 1989년 이전의 36.3%에 비하여 2000년 이후 7.7%로 유의하게 감소하였다. 이 또한 수술기법의 향상 등에 의한 것도 있지만, 조기진단의 영향이 주요 이유로 생각된다.

갑상선암의 선별검사 유용성에 대하여

2013년 대한갑상선학회와 한국보건의료연구원(NECA,

National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency)은 “초음파를 이용한 갑상선암 선별검사의 유용성”에 관한 공동연구에서 이와 관련한 1차 연구가 부족하기 때문에 갑상선암의 초음파 선별검사를 권고할 것인가 말 것인가 결정하기에는 근거가 부족하다고 결론지었다.⁵⁰⁾ 이미 같은 결론을 2010년에 대한갑상선학회와 대한내분비학회에서도 내린 바 있다.⁵¹⁾ 1994년 캐나다에서도 증거가 부족하기 때문에 우리와 동일한 결론을 내린 바 있다.⁵²⁾ 그러나, 1996년 미국질병예방특별위원회(USPSTF, US Preventive Services Task Force)에서 갑상선암의 선별검사에 대하여 “D” 판정, 즉 권하지 않는다는 판정을 한 바 있다.⁵³⁾ 그러나, 동반 기술된 내용을 보면 “새로운 증거가 나오면 1996년 권고안을 개정하기로 하였다. 이 작업은 현재도 진행 중이다. 1996년 권고안은 오래된 정보들을 포함할 수 있다(Given the availability of new evidence, the USPSTF has decided to update its 1996 recommendation. This work is currently in progress. The 1996 recommendation may contain information that is out of date.).” 예방의학자인 Dr. Carolyn DiGuseppi 등의 주도로 만들어진 USPSTF 권고안은 1) 선별검사에 의한 갑상선암의 조기진단이 임상적인 결과를 향상시킨다는 증거가 부족하고, 2) 갑상선 잠재암(occult thyroid carcinoma)의 높은 유병률과 임상적 의미의 불확실성, 3) 갑상선 결절을 촉진만으로 발견하기 어려운 점, 4) 대부분의 선별검사가 위양성이 많은 점, 5) 선별검사 후의 생검과 같은 침습적인 검사가 필요한 점 등이 “D” 판정의 주요 근거이었다. 근거들을 하나씩 음미해보면 일부 동의하는 부분도 있으나, 대부분은 1996년이 아닌 현재의 개념에서 보면 동의할 수 없는 부분들이 많다.

결론

갑상선암 발생률 세계 1위라는 기록은 확실히 불명예스러운 일이다. 우리나라가 인터넷 보급률 세계 1위인 것처럼 고화질의 초음파기기의 보급률도 아마 세계 1위일 것이다. 더욱 초음파 검사비도 약 30-60불 정도 밖에 되지 않아 미국의 약 300-1000불에 비하면 매우 저렴하다. 즉 우리나라 사람들은 본인만 원하면 언제든지 어느 병원에서도 쉽게 갑상선 초음파검사를 받을 수 있다. 이러한 우리나라만의 독특한 의료환경이 있다. 또한, 병원도 저수가의 열악한 의료환경에서 생존하기 위한 하나의 방법으로 건강검진을 강화하고 있다. 갑상선 초음파도 이때부터 건진프로그램의 일원이

되었다. 일부 지면을 보면 유방암검사를 위한 초음파 검사를 하다가 서비스로 갑상선 초음파검사를 해주는 병원도 많다고 한다. 이처럼 조기검진의 뒷면에는 우리나라의 어둡고 뒤떨어진 의료 현실을 일부 반영하고 있어 씁쓸한 생각이 든다. 과잉진단과 과잉치료는 절대적인 해악이므로 반드시 피하여야 하나, 이를 빌미로 비합리적이고 획일적인 제재가 가해진다면 이는 더 나쁜 해악이다.

최근 일본에서 발표된 논문들을 보면 우리에게 시사하는 점도 있다.^{54,55)} 특히 갑상선 미세유두암 중 크기가 0.6-1.0 cm 사이인 경우 수술하지 않고 관찰하는 등의 전향적인 연구를 통하여 우리 나라의 자료를 확보하는 것도 고려해볼 만하다. 물론 이러한 전향적인 연구의 수행을 위해서는 환자의 동의와 법적인 뒷받침이 반드시 필요하다. 권고안은 글자 그대로 권고안이지 법적 구속력이 있는 강제적인 집행안은 아니다. 물론 여차 한 경우 법적인 뒷받침을 해줄 수도 없다. 또 한 가지 앞으로 시간이 걸리고 많은 비용이 든다고 하더라도 갑상선암의 조기진단에 따른 장단기적인 득과 실에 대한 전향적인 연구가 필요하다. 성공적인 연구수행을 위해서는 적절한 연구환경, 경험, 실력, 그리고 연구능력 모두를 갖추어야 한다. 아무리 생각해도 이러한 연구를 수행할만한 나라는 우리나라밖에 없는 것 같다.

개인이 자기 돈을 내고 자신의 건강상태를 점검하는 것은 일종의 기본권이다. 이를 어느 누구도 잘못된 행동이라고 비판할 수는 없다. 문제는 그다음 단계이다. 만약 갑상선종양이 발견되었다면 지금까지 입증된 자료에 근거하여 제시된 진료지침에 따라서 환자를 치료하거나 관리하면 된다. 치료 계획은 각 개인의 의학적 상태, 동반 질환의 유무, 정확한 진행 상태 파악 및 기대 여명 등을 고려하여 환자에게 유리한 방향으로 경제 논리가 아닌 순수한 의학적 판단에 근거하여 수립되어야 한다. 의료 행위는 효율의 문제가 아닌 환자의 생명과 안위만을 위하여 이루어져야 한다는 단순한 사실을 다시 한 번 되새겨본다.

중심 단어: 갑상선암, 발생률, 유두암, 초음파, 선별 검사, 진료지침.

References

- 1) Ministry of Health & Welfare. [cited May 13, 2014] http://www.mw.go.kr/front_new/index.jsp.
- 2) Park SH, Chi JG, Lee HS, Lee JB, Ahn GH, Kim YI, et al. Pathologic study on thyroid diseases among Koreans. *Inje Med J* 1983;4:349-64.
- 3) Choi CW, Moon DH, Lee MC, Cho BY, Koh CS, Lee MH, et al. Clinical study on thyroid cancer (the 3rd report). *Korean J Nucl Med* 1986;20:59-65.
- 4) Hong EK, Lee JD. A national study on biopsy-confirmed thyroid diseases among Koreans: an analysis of 7758 cases. *J Korean Med Sci* 1990;5(1):1-12.
- 5) Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA* 2006;295(18):2164-7.
- 6) Chen AY, Jemal A, Ward EM. Increasing incidence of differentiated thyroid cancer in the United States, 1988-2005. *Cancer* 2009;115(16):3801-7.
- 7) Enewold L, Zhu K, Ron E, Marrogi AJ, Stojadinovic A, Peoples GE, et al. Rising thyroid cancer incidence in the United States by demographic and tumor characteristics, 1980-2005. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18(3):784-91.
- 8) Czene K, Lichtenstein P, Hemminki K. Environmental and heritable causes of cancer among 9.6 million individuals in the Swedish Family-Cancer Database. *Int J Cancer* 2002;99(2):260-6.
- 9) Mousavi SM, Brandt A, Sundquist J, Hemminki K. Risks of papillary and follicular thyroid cancer among immigrants to Sweden. *Int J Cancer* 2011;129(9):2248-55.
- 10) Park YJ, Ahn HY, Choi HS, Kim KW, Park do J, Cho BY. The long-term outcomes of the second generation of familial nonmedullary thyroid carcinoma are more aggressive than sporadic cases. *Thyroid* 2012;22(4):356-62.
- 11) Capezzone M, Marchisotta S, Cantara S, Busonero G, Brilli L, Pazaitou-Panayiotou K, et al. Familial non-medullary thyroid carcinoma displays the features of clinical anticipation suggestive of a distinct biological entity. *Endocr Relat Cancer* 2008;15(4):1075-81.
- 12) Uchino S, Noguchi S, Kawamoto H, Yamashita H, Watanabe S, Yamashita H, et al. Familial nonmedullary thyroid carcinoma characterized by multifocality and a high recurrence rate in a large study population. *World J Surg* 2002;26(8):897-902.
- 13) Ito Y, Kakudo K, Hirokawa M, Fukushima M, Yabuta T, Tomoda C, et al. Biological behavior and prognosis of familial papillary thyroid carcinoma. *Surgery* 2009;145(1):100-5.
- 14) Maxwell EL, Hall FT, Freeman JL. Familial non-medullary thyroid cancer: a matched-case control study. *Laryngoscope* 2004; 114(12):2182-6.
- 15) Moses W, Weng J, Kebebew E. Prevalence, clinicopathologic features, and somatic genetic mutation profile in familial versus sporadic nonmedullary thyroid cancer. *Thyroid* 2011;21(4):367-71.
- 16) Williams ED, Doniach I, Bjarnason O, Michie W. Thyroid cancer in an iodide rich area: a histopathological study. *Cancer* 1977;39(1):215-22.
- 17) Goodman MT, Yoshizawa CN, Kolonel LN. Descriptive epidemiology of thyroid cancer in Hawaii. *Cancer* 1988;61(6): 1272-81.
- 18) Burgess JR, Dwyer T, McArdle K, Tucker P, Shugg D. The changing incidence and spectrum of thyroid carcinoma in Tasmania (1978-1998) during a transition from iodine sufficiency to iodine deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(4):1513-7.
- 19) Ron E, Kleinerman RA, Boice JD Jr, LiVolsi VA, Flannery JT, Fraumeni JF Jr. A population-based case-control study of thyroid cancer. *J Natl Cancer Inst* 1987;79(1):1-12.
- 20) Boltze C, Brabant G, Dralle H, Gerlach R, Roessner A,

- Hoang-Vu C. Radiation-induced thyroid carcinogenesis as a function of time and dietary iodine supply: an in vivo model of tumorigenesis in the rat. *Endocrinology* 2002;143(7):2584-92.
- 21) Ahn YS, Park RM, Koh DH. Cancer admission and mortality in workers exposed to ionizing radiation in Korea. *J Occup Environ Med* 2008;50(7):791-803.
 - 22) Yi KH, Park YJ, Koong SS, Kim JH, Na DG, Ryu JS, et al. Revised Korean Thyroid Association Management Guidelines for patients with thyroid nodules and thyroid cancer. *J Korean Thyroid Assoc* 2010;3:65-96.
 - 23) Machens A, Holzhausen HJ, Dralle H. The prognostic value of primary tumor size in papillary and follicular thyroid carcinoma. *Cancer* 2005;103(11):2269-73.
 - 24) Noguchi S, Yamashita H, Uchino S, Watanabe S. Papillary microcarcinoma. *World J Surg* 2008;32(5):747-53.
 - 25) Mazzaferri EL, Sipsos J. Should all patients with subcentimeter thyroid nodules undergo fine-needle aspiration biopsy and preoperative neck ultrasonography to define the extent of tumor invasion? *Thyroid* 2008;18(6):597-602.
 - 26) Mortensen JD, Woolner LB, Bennett WA. Gross and microscopic findings in clinically normal thyroid glands. *J Clin Endocrinol Metab* 1955;15(10):1270-80.
 - 27) Wang C, Crapo LM. The epidemiology of thyroid disease and implications for screening. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997;26(1):189-218.
 - 28) Silverberg SG, Vidone RA. Carcinoma of the thyroid in surgical and postmortem material. Analysis of 300 cases at autopsy and literature review. *Ann Surg* 1966;164(2):291-9.
 - 29) Fukunaga FH, Lockett LJ. Thyroid carcinoma in the Japanese in Hawaii. *Arch Pathol* 1971;92(1):6-13.
 - 30) Sampson RJ, Woolner LB, Bahn RC, Kurland LT. Occult thyroid carcinoma in Olmsted County, Minnesota: prevalence at autopsy compared with that in Hiroshima and Nagasaki, Japan. *Cancer* 1974;34(6):2072-6.
 - 31) Fukunaga FH, Yatani R. Geographic pathology of occult thyroid carcinomas. *Cancer* 1975;36(3):1095-9.
 - 32) Sobrinho-Simoes MA, Sambade MC, Goncalves V. Latent thyroid carcinoma at autopsy: a study from Oporto, Portugal. *Cancer* 1979;43(5):1702-6.
 - 33) Bondeson L, Ljungberg O. Occult thyroid carcinoma at autopsy in Malmo, Sweden. *Cancer* 1981;47(2):319-23.
 - 34) Harach HR, Franssila KO, Wasenius VM. Occult papillary carcinoma of the thyroid. A "normal" finding in Finland. A systematic autopsy study. *Cancer* 1985;56(3):531-8.
 - 35) Chow SM, Law SC, Chan JK, Au SK, Yau S, Lau WH. Papillary microcarcinoma of the thyroid-Prognostic significance of lymph node metastasis and multifocality. *Cancer* 2003;98(1):31-40.
 - 36) Roti E, Rossi R, Trasforini G, Bertelli F, Ambrosio MR, Busutti L, et al. Clinical and histological characteristics of papillary thyroid microcarcinoma: results of a retrospective study in 243 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(6):2171-8.
 - 37) Jung TS, Kim HK, Shin HW, Jung JH, Jang HW, Kim SW, et al. Tumor size is still a useful prognostic factor for the therapeutic plan of papillary thyroid carcinoma. *J Korean Thyroid Assoc* 2011;4(1):47-53.
 - 38) American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19(11):1167-214.
 - 39) Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY, Stewart AK, Winchester DP, Talamonti MS, et al. Extent of surgery affects survival for papillary thyroid cancer. *Ann Surg* 2007;246(3):375-81; discussion 81-4.
 - 40) Mazzaferri EL. An overview of the management of papillary and follicular thyroid carcinoma. *Thyroid* 1999;9(5):421-7.
 - 41) Brander A, Viikinkoski P, Tuuhea J, Voutilainen L, Kivisaari L. Clinical versus ultrasound examination of the thyroid gland in common clinical practice. *J Clin Ultrasound* 1992;20(1):37-42.
 - 42) Ezzat S, Sarti DA, Cain DR, Braunstein GD. Thyroid incidentalomas. Prevalence by palpation and ultrasonography. *Arch Intern Med* 1994;154(16):1838-40.
 - 43) Chung JH. Prevalence of thyroid nodules detected by ultrasonography in adults for health check-up and analysis of fine needle aspiration cytology (Editorial). *Endocrinol Metab* 2008;23:391-4.
 - 44) Tan GH, Gharib H. Thyroid incidentalomas: management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. *Ann Intern Med* 1997;126(3):226-31.
 - 45) Knudsen N, Bols B, Bulow I, Jorgensen T, Perrild H, Ovesen L, et al. Validation of ultrasonography of the thyroid gland for epidemiological purposes. *Thyroid* 1999;9(11):1069-74.
 - 46) Coleman MP, Babb P, Damiecki P, Grosclaude P, Honjo S, Jones J, et al. Cancer survival trends in England and Wales 1971-1995: deprivation and NHS Region. Series SMPS No. 61. London: The Stationery Office; 1999.
 - 47) Office for National Statistics (ONS). *Cancer Survival: England and Wales, less common cancers by age group*. London: ONS; 2005.
 - 48) Cancer Research UK. [cited May 13, 2014] <http://www.cancerresearchuk.org/cancer-info/cancerstats/types/thyroid/survival/thyroid-cancer-survival-statistics>.
 - 49) Cho BY, Choi HS, Park YJ, Lim JA, Ahn HY, Lee EK, et al. Changes in the clinicopathological characteristics and outcomes of thyroid cancer in Korea over the past four decades. *Thyroid* 2013;23(7):797-804.
 - 50) National Evidence-based Health Collaborating Agency. [cited May 13, 2014] www.neca.re.kr.
 - 51) Korean Endocrine Society, Korean Thyroid Association. Consensus position statement of Korean Endocrine Society and Korean Thyroid Association. *Endocrinol Metab* 2010;25:98-100.
 - 52) Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. Canadian guide to clinical preventive health care. Ottawa: Canada Communication Group 1994;611-8.
 - 53) USPSTF. [cited May 13, 2014] <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/uspsthca.htm>.
 - 54) Ito Y, Miyauchi A, Inoue H, Fukushima M, Kihara M, Higashiyama T, et al. An observational trial for papillary thyroid microcarcinoma in Japanese patients. *World J Surg* 2010;34(1):28-35.
 - 55) Ito Y, Miyauchi A, Kihara M, Higashiyama T, Kobayashi K, Miya A. Patient age is significantly related to the progression of papillary microcarcinoma of the thyroid under observation. *Thyroid* 2014;24(1):27-34.