

간암 검진 권고안

2015년 5월

개발: 간암 검진 권고안 개정위원회



주관: 국립암센터
NATIONAL CANCER CENTER



국가암검진 권고안
제개정위원회



본 권고안은 의료인 대상 임상가이드라인으로 개발된 것입니다.

목 차

1. 요 약	1
2. 간암 검진 권고안	5
3. 서론 및 배경	6
4. 전문가 위원회 구성	10
5. 개발방법	12
6. 핵심질문별 근거내용	21
7. 권고등급 결정 및 권고안	37
8. 고 찰	41
9. 부 록	46
10. 참고문헌	94

배경

간세포암종(이하 간암)은 우리나라에서 2번째로 높은 암 사망률을 보이는 암종으로 특히 40-50대에서 간암 사망은 1위로 질환에 따른 치료비 부담이 매우 높은 암종이다. 2012년 현재 간암 발생률은 남성에서 35.2명, 여성에서 9.7명으로 1999년 남성 48.5, 여성 12.6명에 비해 감소하는 경향을 보이고 있다. 그러나 외국과 비교하면 우리나라의 간암 발생률은 여전히 높은 수준이다. 이에 2002년 국립암센터와 대한간학회가 공동으로 간암 검진 권고안을 개발하였으며, 이를 토대로 2003년 국가암검진사업에 간암 고위험군을 대상으로 하는 간암 검진사업이 도입되었다.

간암 검진은 검진의 대상이 되는 고위험군에 대한 정의가 비교적 명확하기 때문에 무증상 일반 성인을 대상으로 하는 다른 암종에 비해 검진의 비용대비 효과가 높을 것으로 기대할 수 있다. 그러나 2003년부터 국가간암검진을 시행하여 10년이 지났으나 아직까지 간암 검진 효과에 대한 연구결과나 검진 권고안에 대한 적절성을 평가하는 연구는 별로 없어 과연 현재의 간암의 국가 검진방법이 효과적이냐는 근본적인 질문에 쉽게 대답을 하기는 어려운 상황이다. 그 이유는 다른 암종에 비해 간암의 진단 방법이 다양하고, 조기검진의 목표인 간암에 의한 사망률 감소도 치료방법이나 환자의 간 상태에 따라서 영향을 받을 수 있으며, 간암의 고위험군조차도 검진율이 상대적으로 낮으며, 국가 단위의 간암 검진을 참고할 수 있는 다른 나라의 예가 거의 없기 때문이다. 따라서 앞으로 국가간암검진사업과 관련된 국내외의 연구 자료를 검토하고 현재의 제도를 평가하여 국가간암검진사업의 정책적 근거를 마련하고 향후 국가간암검진사업의 발전방안을 논의하는 것이 필요하다.

목적

본 권고안은 사망률이 높은 간암에 대하여 근거중심의 적절한 검진 권고안을 개발하여 의료인들에게 간암 검진의 표준 지침을 제공하고, 간암 검진의 효과와 위해에 관련된 명확한 정보를 제공하는 것을 목적으로 개발되었다.

개발 방법

국립암센터와 대한간학회, 대한영상의학회, 대한예방의학회, 대한가정의학회 등의 관련 학회들로부터 추천받은 다학제 전문가로 위원회를 구성하여 관련 권고안을 검토하고, 체계적인 문헌 고찰을 통해 간암 검진의 효과에 대한 의과학적 근거를 평가하였다.

간암 검진대상인 간암의 고위험군 정의, 검진 시작연령 및 종료연령, 검진방법, 검진주기, 간암 검진의 이득과 위해 평가를 핵심질문으로 설정하였다.

기존에 근거중심으로 개발된 간암 검진 지침(가이드라인)을 먼저 체계적으로 검색하고 국외 지침을 수용 개작하는 것이 타당한지 검토하였다. 또한, 선정된 기존 지침의 근거문헌 이외에 국내외 최신 문헌을 체계적으로 검색하여 고찰하였다.

결과

간암 고위험군을 대상으로 권고되고 있는 국내외 간암 검진(surveillance) 지침을 평가한 결과, 총 8개의 지침이 근거에 기반하여 체계적으로 개발된 것으로 평가되었다. 이들 지침에서 제시하고 있는 검진대상, 검진주기, 검진방법에는 다소 차이가 있었으나, 고위험군을 대상으로 하는 간암 검진이 간암 사망위험을 낮추는 효과가 있어서 권고한다는 일관된 의견을 보였다.

간암 검진의 효과를 평가한 1편의 무작위배정 비교임상연구 결과와 2편의 관찰연구 결과에서 간암 고위험군을 대상으로 하는 간암 검진이 간암 사망 위험을 낮춘다는 일관된 연구결과를 보였다. 이들 연구를 대상으로 실시한 GRADE 평가 결과와 메타분석 결과에 따라 간암 검진의 이득의 근거수준을 “중등도(moderate)”, 이득의 크기는 “높음(substantial)”으로 결정하였다.

특히, 중등도의 근거수준으로 평가된 1편의 무작위배정 비교임상시험 결과를 보면 간암 고위험군인 만성 B형 간염 환자를 대상으로 6개월마다 혈청 알파태아단백 검사 및 간 초음파 검사를 시행한 군에서 검진을 시행하지 않은 일반군에 비해 5 cm 이하의 소간암의 발견빈도(45.3% vs 0%)가 높았고 5년 생존율도 뚜렷이 높아(46.4% vs 0%), 간암으로 인한 사망률을 37% 감소시킬 수 있었다.

간암 검진의 적절한 검진대상이 누구인지를 결정하기 위하여 국내외 32편의 연구를 종합적으로 평가한 결과, 근거수준은 “중등도”로 평가되었다.

간암 발생의 고위험군은 만성 B형 간염, 만성 C형 간염, 간경화증의 세 가지 질환이 대표적으로 잘 알려져 있고, 국내외 22편 연구의 메타 분석을 통해 이들 위험요인이 간암 발생의 상대

위험도를 유의하게 증가시키는 것을 확인하였다. 다만, 이들 위험 인자를 가진 고위험군을 대상으로 간암 검진의 시작 연령을 제시한 높은 근거수준의 연구는 없었다. 그러나 간경화증 환자는 간암 발생 위험이 가장 크므로 연령에 관계없이 간경화증 진단 시점부터 검진을 받는 것을 권고한다. 또한, 국내 간암 발생 역학을 통해 볼 때, 본 개정위원회는 만성 B형 간염 또는 C형 간염 환자에서는 간암 발생이 급격하게 증가하기 시작하는 40세 이상부터 검진을 권고하는 것으로 결정하였다.

간암의 고위험군에서 검진의 주기는 국내에서는 현재 6개월-12개월 간격으로 간 초음파 검사와 혈청 알파태아단백 검사를 병행할 것을 권고하고 있다. 국외의 간암 진료지침과 고위험군에서 간암 발생의 추적 관찰기간에 대한 관련 문헌을 검색하였다. 그 결과 국외의 여러 권고안에서 간암 검진 주기를 6개월로 권고하고 있는 점, 암의 배가시간(doubling time), 후향적 연구에서 생존기간 향상에 유의한 치료가능한 병기로의 이전, 검진 주기에 따른 생존율 등을 고려하여 본 개정위원회는 간암 고위험군에서 검진 주기는 6개월로 권고하기로 결정하였다.

간암의 고위험군을 대상으로 하는 검진 프로그램에서 간암의 조기진단을 위하여 간 초음파 검사와 혈청 알파태아단백 검사 수치를 검사하는 방법이 널리 사용되고 있다. 유병률이 상대적으로 낮은 미국과 유럽의 여러 나라에서는 간 초음파 검사만을 검사 방법으로 권고하고 있으며 상대적으로 유병률이 높은 우리나라와 일본에서는 간 초음파 검사와 혈청 알파태아단백 검사 측정을 함께 하도록 권고하고 있다. 본 개정위원회의 문헌 검토 결과, 간 초음파 검사보다는 간 초음파 검사와 혈청 알파태아단백 검사를 병행하는 경우 민감도가 통계적으로 유의하게 높아진다는 근거는 매우 부족하였다(근거수준 매우 낮음, very low). 그러나 각 문헌마다 근거의 기준이 되는 혈청 알파태아단백 검사의 기준 값(cut off)이 다르고 최근의 연구에 의하면 항바이러스 치료에 좋은 반응을 보이는 경우 혈청 알파태아단백 검사가 간암 검진에 높은 민감도를 보이는 것으로 평가되고 있어 본 위원회는 간암의 조기발견을 위한 검사방법으로 간 초음파 검사와 혈청 알파태아단백 검사의 병행을 권고하기로 결정하였다.

고위험군을 대상으로 한 위해에 관한 문헌을 검색한 결과, 간암 검진의 직접적인 위해를 다룬 연구는 찾을 수 없었다. 다만, 간암 검진의 잠재적인 위해로는 간암이 의심되는 병변에 대하여 시행하는 조직검사 과정에서 환자에게 발생할 수 있는 합병증, 영상진단검사인 CT 시행 과정에서 일어나는 저선량 방사선 피폭, 간 초음파와 혈청 알파태아단백 검사 자체의 위양성 또는 위음성으로 인한 위해가 있을 수 있다. 그러나 간암검진에서 발생할 수 있는 위해는 빈도가 매우 낮으며 고위험군에서의 간암검진이 생존율 증가에 미치는 이점을 생각해볼 때 임상적인 의미는 매우 작다고 생각된다.

따라서 간암 검진 권고안 개정위원회는 기존 지침 및 문헌 검색을 통한 근거 평가를 통해 간암 검진 권고안을 다음과 같이 제시하고자 한다.

간암 고위험군(B형, C형 간염 바이러스 보유자, 간경화증)을 대상으로 매 6개월 간격으로 간 초음파 검사와 혈청 알파태아단백 검사를 권고한다(권고등급 A).

검진의 시작 연령은, B형 또는 C형 간염 바이러스 보유자에서는 40세부터, 간경화증 환자에서는 진단 시점부터 권고한다.

간암 검진 근거문과 근거수준

간암 고위험군(B형, C형 간염 바이러스 보유자, 간경화증)을 대상으로 간암 검진의 이득은 위해에 비해 충분히 높으며, 중등도의 근거수준을 가지고 있다(moderate).

간암 검진 권고안

간암 고위험군(B형, C형 간염 바이러스 보유자, 간경화증)을 대상으로 매 6개월 간격으로 간 초음파 검사와 혈청 알파태아단백 검사를 검진으로 시행할 것을 권고한다(권고등급 A).
검진의 시작 연령은, B형 또는 C형 간염 바이러스 보유자에서는 40세부터, 간경화증에서는 진단 시점부터 권고한다.

간암 검진의 잠재적 이득과 위해

잠재적 이득

중국에서 시행한 무작위배정 비교임상시험결과, 간암 고위험군인 만성 B형 간암 환자를 대상으로 6개월마다 혈청 알파태아단백 검사 및 간 초음파 검사를 시행할 경우, 그렇지 않은 경우에 비해 간암으로 인한 사망률을 37% 감소시킬 수 있었다.

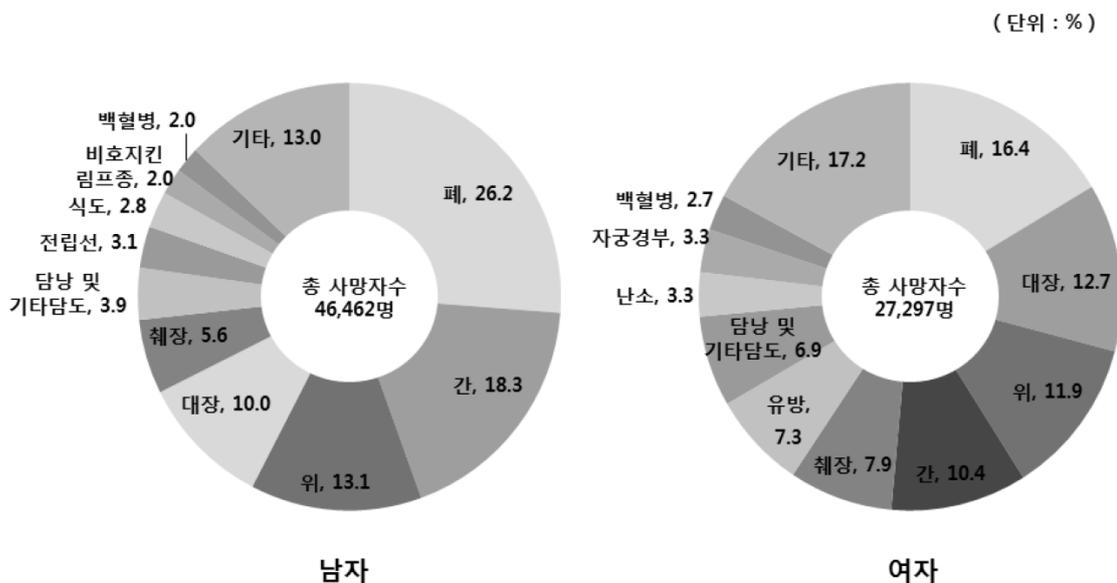
잠재적 위해

간암 검진의 잠재적인 위해로는 간암이 의심되는 병변에 대하여 시행하는 조직검사과정에서 발생할 수 있는 합병증, 영상진단검사인 CT 시행 과정에서 발생하는 저선량 방사선 피폭, 간 초음파와 혈청 알파태아단백 검사 자체의 위양성 또는 위음성으로 인한 위해가 있을 수 있다.

임상에서의 고려사항

간 섬유화가 진행되지 않은 만성 C형 간염환자는 간암발생의 위험이 낮아 검진 대상에서 제외할 수 있다.

우리나라의 간암으로 인한 사망은 2012년 현재 인구 10만 명당 11,355명(15.4%)으로 암 사망률 2위이다. 특히 연령대별로 간암 사망률을 비교해 보면 40대-50대에서 각각 12.1명, 36.2명으로 전체 암 사망 순위 중 1위로 가장 높다(부록 1, 그림 28, 29). 암사망 분율을 성별에 따라 살펴보면, 남자의 경우 간암이 전체 암 사망의 18.3%로 폐암 다음으로 높은 사망 분율을 차지하였으며, 여자의 경우 암 사망의 10.4%로 폐암, 대장암, 위암 다음으로 높은 사망 분율을 차지하고 있다(그림 1).

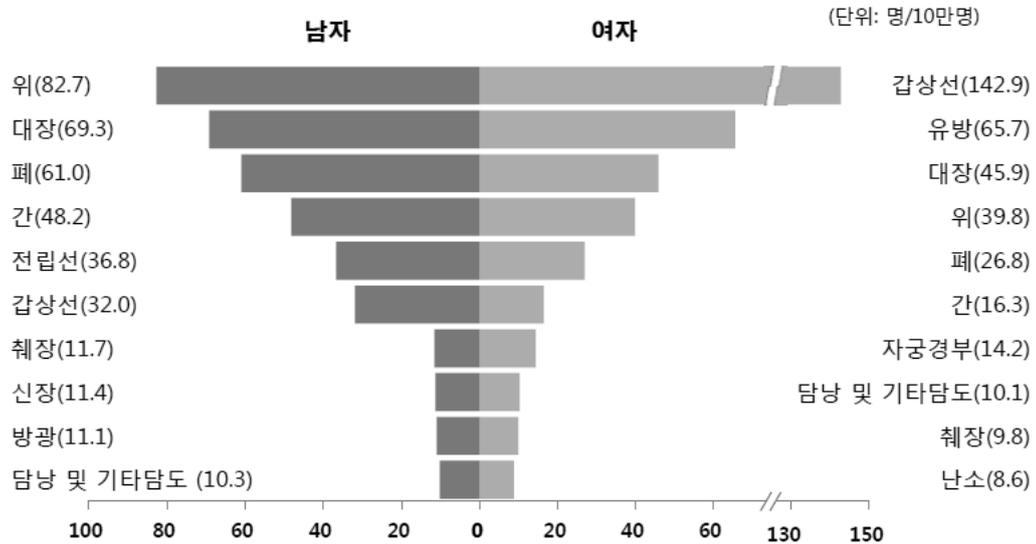


출처: 통계청 국가통계포털 사망원인통계 (2013)

그림 1. 성별 주요 암종 사망분율: 2012

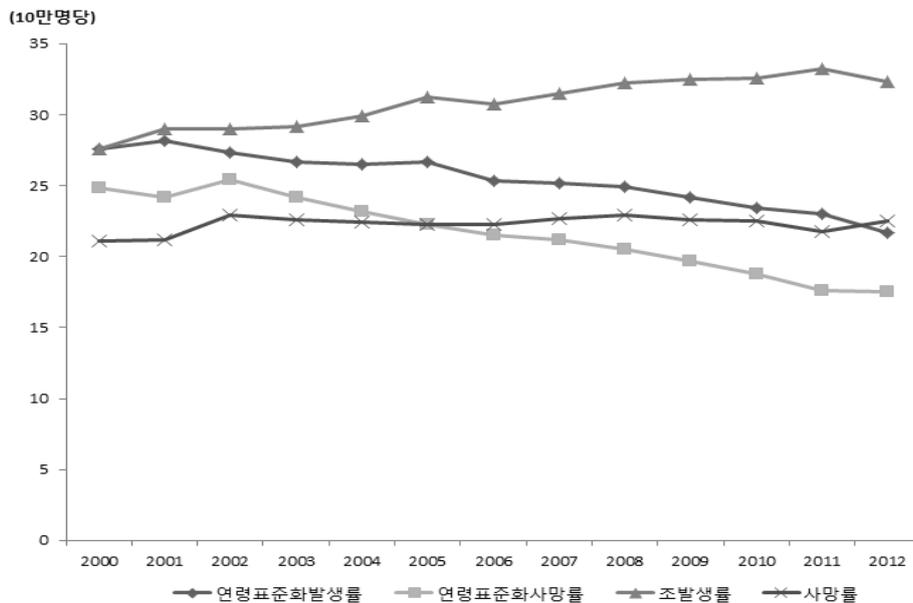
한국중앙암등록본부의 2012년 암발생통계에 의하면 2012년 남성에서 간암의 조발생률은 인구 10만 명당 48.2명, 여성에서 16.3명으로 남성에서 4번째, 여성에서 6번째로 많이 발생하고 있다(그림 2). 2000년부터 2012년까지 간암 발생률 및 사망률 추이를 살펴보면, 간암 발생률은 2000년 인구 10만 명당 27.6명에서 2012년 인구 10만 명당 21.7명으로, 간암 사망률은 2000년 인구 10만 명당 24.8명에서 2012년 인구 10만 명당 17.5명으로 감소하였다(그림 3). 1999년-2012년 간암의 연령표준화발생률(인구 10만 명당) 추이를 보면 남성의 경우 1999년 48.5에서

2012년 35.2명으로 매년 2.2%씩 감소하고 있으며, 여성의 경우 1999년 12.6명에서 2012년 9.7명으로 1.6%씩 감소하고 있다(부록 1, 그림 20, 21). 그러나 고령화로 인한 연령별 인구분포의 변화로 우리나라의 간암 조발생률과 조사망률은 증가하고 있다(그림 3).



출처: 2012년 국가암등록통계 자료 (2014)

그림 2. 성별 10대암 조발생률: 2012



출처: 통계청 국가통계포털 사망원인통계 (2013)

그림 3. 간암의 발생률 및 사망률 추이 (남녀 전체)

또한, 우리나라의 간암 발생률은 외국과 비교하여 높은 수준으로 전세계 평균(남성 15.3, 여성 5.4)보다 약 2배 정도 높고, 중국과 비슷한 수준의 발생률을 보이고 있다(부록 1, 표 11). 2012년 전 세계적으로 2012년에 78만 명의 간암 환자가 새로이 발생하였는데 암 발생자의 80% 이상이 중국, 일본, 한국 등을 포함한 아시아와 아프리카에서 발생하고 있다. 또한, 간암의 국제 사망률을 비교해보면, 남자 38명(인구 10만 명당), 여자 12.6명(인구 10만 명당)으로 중국(남자: 39.9명, 여자: 15.5명(인구 10만 명당)), 일본(남자: 34명, 여자: 17.9명(인구 10만 명당))과는 비슷한 사망률을 보였으나 미국(남자: 10.8명, 여자: 4.7명(인구 10만 명당)), 영국(남자: 8.1명, 여자: 4.9명(인구 10만 명당)), 캐나다(남자: 8.7명, 여자: 4.5명(인구 10만 명당))에 비해 매우 높은 사망률을 보였다(부록 1, 표 12).

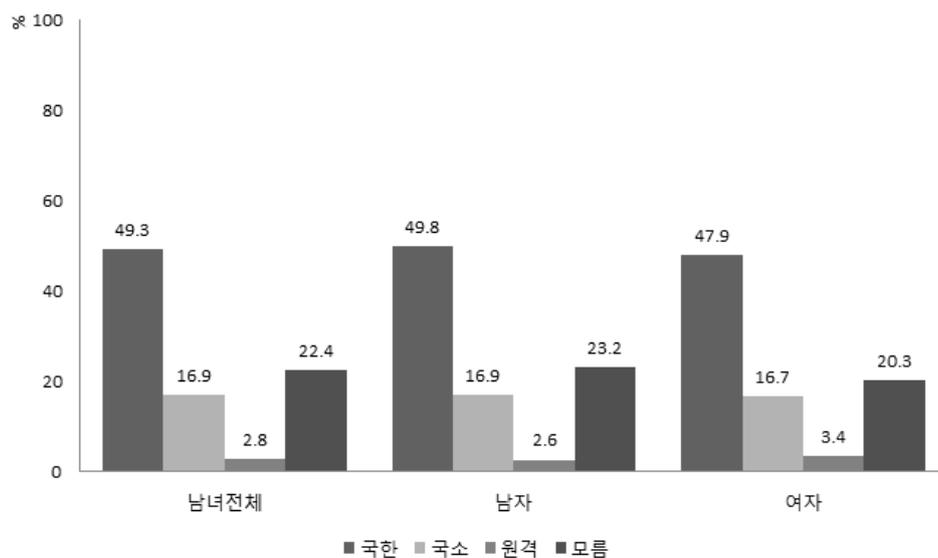
우리나라 간암의 5년 생존율은 30.1%로 미국(16.6%)이나 캐나다(20.0%), 일본(27.9%)과 비교하면 상대적으로 높은 생존율을 보이지만 전체 암종 중에서는 폐암(21.9%) 다음으로 생존율이 낮은 암이다(표 1). 병기에 따른 간암의 5년 상대생존율을 살펴보면, 국한(localized) 병기의 생존율은 49.3%에 이르지만 원격전이(distant metastasis)가 있는 경우에는 약 1/10 이하인 2.8%까지 감소한다(그림 4).

표 1. 5년 암생존율 국제 비교 (단위 : %)

	한국(08-12)	미국(04-10)	캐나다(06-08)	일본(03-05)
간암	30.1	16.6	20	27.9

국제암연구소에서 2007년까지의 암등록자료를 이용하여 2012년 국가별 암생존율 산출(GLOBOCAN 2012, IARC, 2013)

(Available from: http://globocan.iarc.fr/Pages/summary_table_site_sel.aspx)



출처: 2012년 국가암등록통계 자료 (2014)

그림 4. 요약병기별 5년 상대생존율(2008-2012)

간암 검진 권고안은 2002년 국립암센터와 대한간학회가 공동으로 개발하였으며, 이를 토대로 2003년 국가암검진사업의 일환으로 간암검진사업이 시작되었다. 현재 국가암검진사업에서 간암 검진은 만 40세 이상 남녀로 간경화증이나 B형 간염바이러스 항원 또는 C형 간염 바이러스 항체 양성으로 확인된 자를 대상으로 6개월 간격으로 간 초음파 검사와 혈청 알파태아단백 검사를 병행해서 시행할 것을 권고하고 있으나, 2012년부터 1년에 한 번씩 시행하고 있다.

1) 간암 검진 권고안 개정위원회

근거중심의 간암 검진 권고안을 개발하기 위하여 대한간학회, 대한영상의학회, 대한예방의학회, 대한가정의학회와 국립암센터가 추천한 다학제적 전문가들로 구성된 ‘간암 검진 권고안 개정위원회(이하 개정위원회)’를 구성하였다(표 2).

근거중심으로 권고안 개발을 위해 체계적 문헌고찰 방법론 전문가인 고려의대 김현정 교수를 실무위원장으로 하고, 체계적 문헌 검색 및 고찰을 담당할 실무위원을 개정위원회 내에서 지정하여 권고안 개발을 진행하였다. 또한 모든 학회 대표들의 동의를 받고 개정위원회 실무 작업을 담당할 외부 실무위원을 추가로 선출하기로 결정(2014년 2월 21일)하였으며, 김상균 교수, 신동현 교수, 허내운 교수를 실무위원으로 선임하였다(2014년 2월 26일).

2) 국가암검진 권고안 제·개정 위원회

간암검진 권고안 개정위원회는 ‘국가암검진 권고안 제·개정 위원회’에 소속되어 있으며, 국가암검진 제·개정 위원회(이하 제·개정 위원회)는 간암을 포함한 위암, 대장암, 폐암, 유방암, 자궁경부암, 갑상선암 등 7대 암종의 검진 권고안 제·개정을 목표로 구성되었다.

제·개정 위원회의 대표 및 조정자 역할은 총괄위원회가 담당하였는데, 총괄위원회는 가톨릭의대 이원철 교수가 총괄위원장, 암종별 제·개정 위원회 위원장과 근거평가 실무위원장, 국립암센터 연구책임자로 구성하였다.

국내 임상진료지침 개발 방법론 전문가로 구성된 ‘근거평가 전체 실무위원회’에서 근거중심의 검진 권고안 개발 방법을 표준화하여 각 암종별 위원회의 연구진행을 지원하였다.

제·개정 위원회는 대한의학회, 대한암학회, 한국보건의료연구원에서 추천받은 전문가와 암 검진 관련 국가용역연구를 수행한 연구자, 보건경제 및 의료윤리학 전문가로 구성된 ‘자문위원회’를 두고 연구 진행 및 연구 결과에 대한 자문을 받아, 각 암종별 위원회에 그 의견을 전달하고 수정 보완할 수 있도록 하였다(부록 3. ‘국가암검진 권고안 제·개정 위원회’ 구성 참고).

표 2. 간암 검진 권고안 개정위원회 구성

이름	소속	추천단체	역할
김홍수	순천향의대	대한간학회	위원장
김동준	한림의대	대한간학회	
김영석	순천향의대	대한간학회	실무위원
김도영	연세의대	대한간학회	실무위원
김용범	위안장참사랑내과의원	대한간학회	
김형준	중앙의대	대한간학회	실무위원
탁원영	경북의대	대한간학회	
김윤준	서울의대	대한간학회	
정승은	가톨릭의대	대한영상의학회	실무위원
정우경	성균관의대	대한영상의학회	실무위원
김형렬	가톨릭의대	대한예방의학회	
박민선	서울의대	대한가정의학회	
이용주	가톨릭의대	대한가정의학회	실무위원
이찬화	국립암센터	국립암센터	
김현정	고려의대	국립암센터	실무위원
최귀선	국립암센터	국립암센터	실무위원
김상균	순천향의대	대한간학회	실무위원
신동현	성균관의대	대한간학회	실무위원
허내운	인제의대	대한간학회	실무위원

1) 간암 검진 권고안 개발전략

간암 권고안 개발 방법과 범위는 개정위원회의 회의를 통해 도출하였다. 핵심질문에 따라 기존 간암 검진 임상진료지침(clinical practice guideline)을 검색하여, 기존 간암 임상진료지침 중에서 간암 고위험군의 검진 부분의 지침의 질과 근거를 평가하여 수용개작(adaptation)을 한 후에, 지침 개발 이후에 발표된 최신 문헌과 국내문헌을 추가적으로 검토하여 필요한 사항에 대해 신규개발(de novo development) 방식으로 개발하기로 결정하였다.

2) 핵심질문 및 분석틀

고위험군을 대상으로 간암 검진을 하였을 때의 검진의 효과와 위해를 평가하기 위하여 핵심 질문을 도출하였다(표 3).

표 3. 근거중심의 간암검진 권고안 개발을 위한 핵심질문

핵심질문 1 : 고위험군을 대상으로 간암 검진을 수행하는 것은 간암 사망위험을 낮추는가?

- 사망률(간암사망률, 전체사망률)

핵심질문 2 : 간암 검진 대상은 누구인가?

- 간암발생 고위험군의 정의, 시작연령, 종료연령
- 간암 발생률(간암 검진 대상자 선정을 위한 outcome)

핵심질문 3 : 효과적인 간암 검진 주기는 어떻게 되는가?

- 6개월 또는 1년

핵심질문 4 : 효과적인 검사방법은 무엇인가?

- 간 초음파 검사 또는 간 초음파 검사 + 혈청 알파태아단백 검사

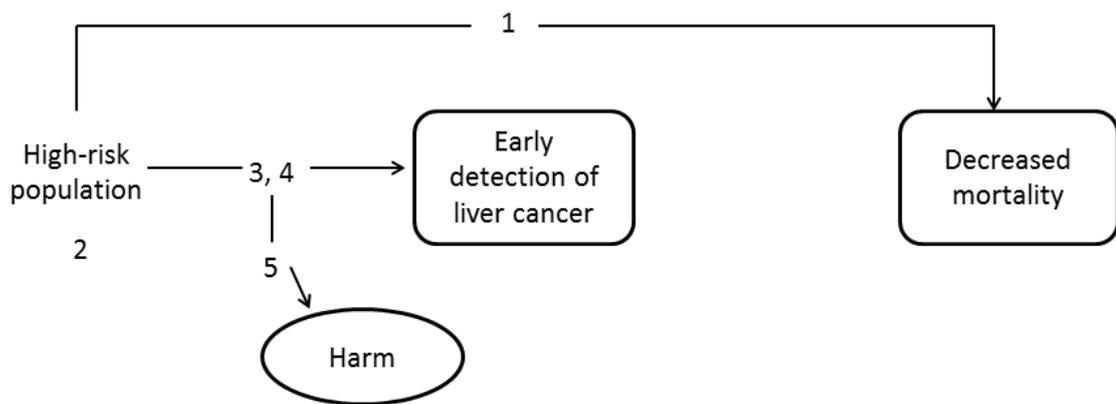
핵심질문 5 : 간암 검진과 관련된 위해는 무엇인가?

- 과진단, 위음성, 위양성 등

간암 검진 권고안의 개발범위(PIPOH)는 다음과 같이 설정하였다.

표 4. 간암 검진 권고안 개발 범위

- P (Population) : 고위험군
- I (Intervention) : 간 초음파 검사, 간 초음파 검사 + 혈청 알파태아단백 검사
- P (Professional) : 모든 (일차 진료 검사)의사 검사
- O (Outcome) : 간암의 사망률, 발생률 및 검진의 위해
(false positive, false negative, overdiagnosis)
- H (Health) : 일차, 이차, 삼차 의료기관



1. KQ1: 고위험군을 대상으로 하는 간암 검진이 간암 사망위험을 낮추는가?
2. KQ2: 간암 검진의 대상은 누구인가? 간암 발생 고위험군의 정의, 시작연령과 종료연령
3. KQ3: 효과적인 간암 검진 주기는 어떻게 되는가?
4. KQ4: 효과적인 검사방법은 무엇인가?
5. KQ5: 간암 검진과 관련된 위해는 무엇인가?

그림 5. 간암 검진 권고안의 분석틀

3) 간암 검진 근거평가를 위한 결과 변수의 중요도 평가

간암 검진의 효과 및 위해 평가와 관련된 주요 결과변수의 항목과 중요도를 개정위원회 전체 회의를 통해 위원들의 합의 하에 결정하였다. 중요도는 1점에서 9점까지 점수 중에서 항목별로 적절한 점수를 매겼고, 점수가 높을수록 결과의 중요도가 높은 것으로 평가하였다. 간암 검진의 근거평가와 관련된 주요 결과 변수에 대한 중요도 평가 결과는 표 5과 같다.

표 5. 간암 검진 근거평가 관련 결과변수의 중요도

항목	점수	중요도
간암 사망률	9	Critical
간암 발생률	9	Critical
발견	8	Critical
과진단(overdiagnosis)	8	Critical
위음성	8	Critical
위양성	7	Critical

간암 검진 근거평가를 위한 결과변수 중요도 평가 결과에 따라 4-6점의 점수를 받은 항목을 중요 결과(important outcome), 7점 이상의 점수를 받은 항목을 핵심 결과(critical outcome)로 간주하고, 근거등급 평가를 실시하였다.

4) 검진지침 및 문헌 검색

(1) 검진지침 검색

먼저 문헌검색 데이터베이스를 대상으로 고위험군 대상으로 하는 간암 검진과 관련되어 개발된 임상진료지침을 검색하였다. 임상진료지침의 검색은 일반 검색원인 Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (Medline), Excerpta Medica dataBASE (Embase)과 지침특성화 검색원인 National Guideline Clearinghouse (NGC), U.S. Preventive Service Task Force (USPSTF), National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Guideline International Network (GIN)에서 검색하였다.

검색기간은 일반 검색원은 2009년 이후부터, 지침특성화 검색원은 연도 제한 없이 검색하였고 B형 간염, C형간염, 간경화증(cirrhosis) 등 간암관련 검색어로 포함하였다. 검색된 임상진료 지침은 2인 평가자가 독립적으로 평가하였고, 평가결과 다른 경우 재평가 및 합의를 통해 수용할 임상진료지침을 선정하였다.

간암 검진과 관련된 임상진료지침 검색 결과 국내, 국외 DB를 통틀어서 29개의 진료지침이 검색되었다. 국내 DB에 대한 검색 결과 국내 간암 관련 지침으로 대한간학회의 ‘만성 B형간염 진료 가이드라인’과 대한간암연구회의 ‘2009 간세포암종 진료 가이드라인’이 검색되었다. 검색된 29개 진료지침 중에서 근거기반이 아닌 합의기반에 의해 개발된 진료지침, 개발 주체가 동일한 중복된 진료지침, 대상검사가 포함되지 않았거나 대상 환자군이 아닌 경우 혹은 다른 지침과 중복 사항이 있는 임상진료지침 9개를 1차 배제하였다. 또한 국가별로 대표성을 띠는 지침을 선택하는 과정에서 9개의 지침이 배제되었는데, 국내 지침의 경우 대한간암연구회의 ‘간세포암종 진료가이드라인’이 참고 지침으로 선정되었다. 국가별 중복을 피해 선정된, 총 11개의 임상진료 지침에 대해 질 평가를 시행하였다. 캐나다 간학회(Canadian Association for the Study of the Liver consensus guidelines)와 SIGN (Scottish intercollegiate guidelines networks)의 지침은 대상 집단이 B형 바이러스 혹은 C형 바이러스 보유자로 국한되어 있으며, 내용도 검진보다는 B형 혹은 C형 바이러스 보유자의 관리 및 진료지침의 목적으로 개발되어 참고 지침에서 제외되었다. 최종적으로 8개의 지침이 선정되었다.

(2) 문헌 검색

근거문헌은 선정된 임상진료지침의 근거문헌 중에서 제목 및 초록을 평가하여 핵심질문에 적절한 것과 2011년 이후 출판된 문헌에서 선정하기로 하였다. 또한 최신 문헌을 반영하기 위해 Medline (via Pubmed)과 Embase (via Embase.com)를 이용하여 2011년 이후 발간된 논문으로 hepatocellular carcinoma, liver neoplasms을 기반으로 epidemiology, pathology, diagnosis 등을 포함하여 연구 참가자의 수, 연구 디자인에 제한을 두지 않고 검색하였다(부록 5). 또한 국내에서 시행 및 출판된 관련 문헌을 추가적으로 검색하여, 국내 연구 결과를 지침에 반영할 수 있도록 하였다. 국내 및 국외 검색 데이터베이스에서 검색된 문헌은 핵심질문별 선택·배제기준에 따라 문헌 당 2인의 검토자가 독립적으로 문헌 선택/배제를 진행하였다. 1차로 제목과 초록을 보고 선택, 배제를 하였으며 1인이라도 선택한 문헌은 원문을 검색하였다. 2차로 원문을 보고 개정위원회의 실무위원들이 선택, 배제를 하였으며, 실무위원들 간에 일치가 이루어지지 않은 경우 합의를 통해 최종 선택, 배제를 결정하였다.

표 6. 간암 검진 국내외 문헌검색 엔진

국내	국외	
<ul style="list-style-type: none"> · 국립중앙도서관 · 국회도서관 · 국가자료공동목록시스템 · 한국교육학술정보원(RISS) · 한국학술정보(KISS) · 코리아메드(KoreaMed) · 한국과학기술정보연구원(KiSTi) · 한국의학논문데이터베이스(KMbase) 	<p style="text-align: center;">임상진료지침</p> <hr/> <ul style="list-style-type: none"> · PubMed · National Guideline Clearing house · National Insitiute for Health and Care Excellence · U.S. Preventive Services Task Force 	<p style="text-align: center;">최신문헌</p> <hr/> <ul style="list-style-type: none"> · Cochrane · Ovid-MEDLINE · Ovid-EMBASE

AGREE 평가를 통해 최종 선정된 검진지침의 근거문헌을 검토한 결과 고위험군별로 benefit of surveillance 13편, 대상인구집단의 B형 간염 41편, C형 간염 23편, 간경화 5편, 연령 5편, 혈청 알파태아단백 검사(alpha-fetoprotein, 이하 AFP) 방법 28편, ultrasonography (이하 US) 21편, US와 AFP 두 검사 모두를 시행한 문헌 5편, 적절한 기간 18편 총 159편 논문이 검색되었다. 또한 2011년 이후 문헌을 검색한 결과 DB별로 Medline 189편, Embase 299편, Cochrane 11편이 검색되었으며, 중복된 문헌 제거 이후 총 395편의 문헌이 선정되었다. 국내 문헌 DB의 경우 검색기간을 최근 10년으로 제한하여 검색한 결과, 국내문헌 총 1,083편이 검색되었다. 따라서 기존 임상진료지침 근거문헌 159편, 최근 근거문헌 395편, 국내 문헌 1,083편을 제목 및 초록을 보고 3명의 개정위원회 위원과 3명의 실무위원이 평가위원으로서 독립적으로 평가하였다.

임상진료지침에 포함되어 있는 근거문헌 159편 중에서 1차에서 85편이 배제되었으며, 남은 74편 중 49편의 문헌이 2차 선정되었다. 2011년 이후 발간된 논문 395편 가운데 1차 배제작업으로 206편이 배제되었으며, 1차 배제되고 남은 189편 논문 가운데 56편이 배제되어 최종 131편이 선정되었다(중복 제거). 마지막으로 국내 문헌 총 1,083편 문헌 가운데 539편이 1차 배제되었으며 524편이 2차 배제되어 최종 20편이 선정되었다. 또한 간암 검진의 검사방법과 관련하여 2008년 이후 ‘민감도’, ‘특이도’를 포함하여 검색한 결과 총 282편 문헌이 검색되었으나(부록 6), 간 초음파 검사 단독 결과 혹은 간 초음파 검사와 혈청 알파태아단백 검사 결과 모두 제시한 문헌은 없었다. 다만 간 초음파 검사와 혈청 알파태아단백 검사로 검진을 한다고 제시하는 총 16편 문헌을 최종 선정하기로 하였다.

핵심질문1에 해당하는 문헌 7편, 핵심질문2에 해당하는 문헌 33편, 핵심질문3 해당하는 문헌 7편, 핵심질문4에 해당하는 문헌 16편, 핵심질문5에 해당하는 문헌 2편을 포함하여 총 65편을 최종 선정하였다(그림 6).

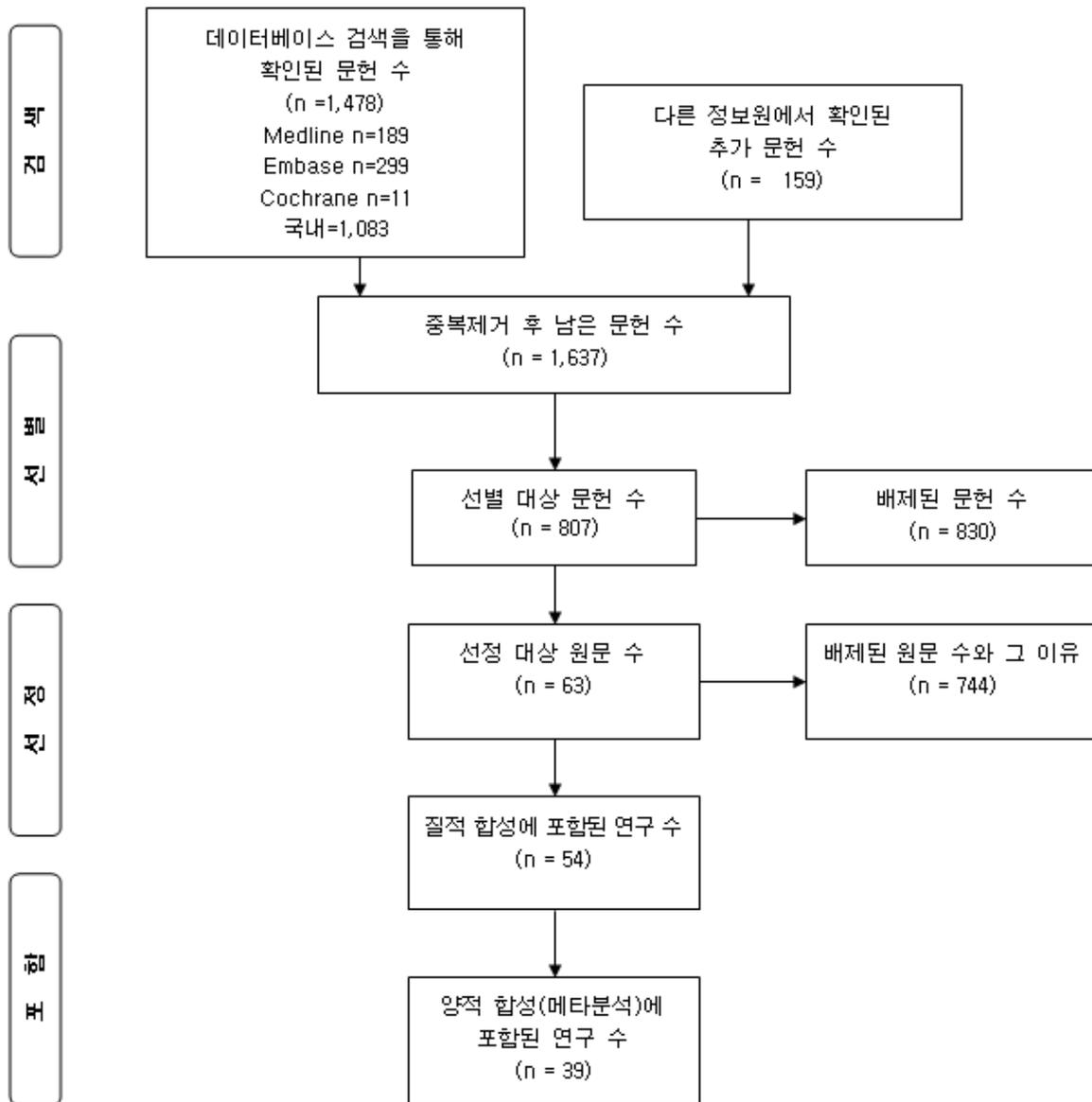


그림 6. 간암 검진 권고안의 근거문헌 검색 흐름도

5) 진료지침 및 문헌의 질 평가

검색된 지침을 AGREE II 도구를 이용하여 진료지침의 질 평가를 수행하여 점수가 높게 나온 지침을 선정하였다. AGREE 질 평가는 지침당 2인의 평가위원이 독립적으로 평가하였고, 평가 기준으로 진료지침 간에 중복되는 사항이 많은 경우 하나만 선정하기로 하였다. 11개 진료지침에서 평가 및 합의를 통해 총 8개의 진료지침(Asian-Pacific Association for the Study of the Liver (APASL)¹⁾, Ministry of Health (MOH)²⁾, New Zealand Guidelines Group³⁾, National

Institute for Health and Care Excellence (NICE)⁴⁾, The Japan Society of Hepatology (JSH)⁵⁾, European Association for the Study of the Liver (EASL)⁶⁾, The American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)⁷⁾, 대한간암연구회⁸⁾을 결정하였다.

(1) 간암 검진과 관련된 진료지침 질 평가

선정된 진료지침에 대해서 AGREE를 이용하여 진료지침의 질 평가를 수행하였다. 진료지침 당 2인의 실무위원이 독립적으로 평가하였고, 평가결과가 다른 경우 재평가 및 합의를 통해 결정하였다. 기존 지침의 질 평가는 각 항목(총 23항목)별 1-7점 사이에 점수를 주고 종합평가에 사용함, 사용을 추천함(수정이 필요함), 사용을 추천하지 않음 중에서 선택하여 배정하였다. 11개의 기존 지침의 평가 결과, 종합평가 결과는 4-6점 사이로 나왔으며 ‘개발의 엄격성’ 부분은 약 50%-84%의 점수를 받았다(부록 4).

대체적으로 선정된 지침은 방법론적으로 기술이 잘 되어 있으며 문제가 없으나, 사우디아라비아, 캐나다 간학회, SIGN에서 발간된 3개 지침은 특정 질병 기반이거나 검진의 목적 보다는 진료지침, 질환관리 목적으로 개발되어 일부 근거가 미약하여 권고안 개발에 수용하기에 부적절한 것으로 평가되었다.

(2) 문헌의 질 평가

선정된 문헌에 대해 무작위배정 비교임상시험(randomized controlled trial, 이하 RCT)인 경우 Cochrane의 비뚤림 위험도 Risk of Bias (RoB)를 이용하여 평가하였고, 비 무작위배정 비교 임상시험, 관찰연구인 경우 Risk of bias assessment tool for nonrandomized study (이하 RoBANS), 진단의 정확성을 평가하는 문헌은 QUADAS-2를 이용하여 평가하였다(부록 10). 간암 검진 권고안 개정위원회 위원들 중 핵심질문별로 각 문헌 당 2인의 위원이 독립적으로 평가하였고, 문헌의 질 평가가 다른 경우 두 위원 간의 합의를 통해 결정하였다. 선정된 문헌들은 전체 개정위원회에서 위원들의 동의를 얻고 최종 결정되었으며, 고위험군을 대상으로 간암 검진 RCT 연구는 중국에서 발표한 1개 문헌이 유일하였다.

6) 근거요약 및 자료추출

최종 선정된 지침 및 문헌의 자료추출과 근거요약은 미리 정해 놓은 자료 추출 양식에 맞게 두명의 실무위원회 독립적으로 자료를 추출하고 상이할 경우 합의를 통해 최종 정리하였다. 근거가 된 연구의 자료 추출 요약 내용은 부록 8과 같다.

선정된 개별 문헌으로부터 1) 저자 정보, 2) 출간된 논문 정보, 3) 연구 기간, 4) 개별 연구에 포함된 연구 대상의 정보 및 선정 기준(성별, 연령, 인종, 질병의 종류, 동반질환 등), 5) 환자에게 수행된 중재(검사의 종류, 시행 여부, 주기, 방법 등) 6) 환자의 건강 결과(사망, 간암발생 등), 7) 연구설계 및 방법(환자선택방법, 배정방법, 맹검여부 등), 8) 추적기나 및 탈락률 등의 자료를 추출하였다.

7) 통계적 분석 및 자료합성

각 핵심질문별로 추출된 자료를 바탕으로 자료합성을 수행하였다. 자료의 양적 합성이 가능한 경우 포함된 연구의 이질성을 고려하여 변동효과모형(random-effect model)을 사용하여 합성하였으며, Cochrane website에서 제공하는 Review Manager (RevMan) 5.2 프로그램 (<http://tech.cochrane.org/revman>)과 진단검사에 대한 메타분석을 위해 Stata 13.0과 MetaDiSc1.4 (http://www.hrc.es/investigacion/metadisc_en.htm)를 이용하여 메타분석을 실시하였다.

8) 근거 및 권고의 등급화

메타분석 결과를 바탕으로 GRADE Working Group (the grading of recommendations assessment, development and evaluation)에서 제안하는 근거수준 평가방법에 따라 각 핵심질문의 근거수준을 평가하였다. 근거수준의 평가는 Grade profiler 프로그램(<http://tech.cochrane.org/gradepr>)을 활용하였다. 간암 검진에 대한 직접적인 근거에 해당하는 핵심질문 1 (검진의 효과)에 대하여 GRADE를 적용하였다. GRADE에서 근거수준은 연구 설계에 따라 우선적으로 결정되는데, 무작위배정 비교임상 시험의 경우 근거수준이 ‘높음’, 관찰연구인 경우 ‘낮음’, 환자군 연구인 경우 ‘매우 낮음’으로 분류하였다. 체계적 문헌고찰을 통한 근거 평가결과를 이용하여, ① 바이어스 위험(risk of bias), ② 비일치성(inconsistency), ③ 비직접성(indirectness), ④ 비정밀성(imprecision), ⑤ 출판 바이어스(publication bias)가 있는 경우 각각 근거수준 1등급 혹은 2등급을 낮추었다. 또한 ① 효과의 크기, ② 교란변수의 영향, ③ 양-반응 관계를 고려하여 근거수준을 높였다.

간암 검진의 최종 권고등급의 결정은 GRADE로 평가된 근거수준과, 개정위원회가 평가한 검진으로 인한 이득의 크기 평가에 따라 ‘근거평가 실무위원회’가 정한 국가암검진 권고안 권고등급 결정표를 이용하였다(표 7).

표 7. 근거수준과 이득의 크기에 따른 권고등급 결정 방법

		이득의 크기 평가			
		Substantial	Moderate	Small	Zero/Negative
		손해에 비해 이득이 매우 큰 경우	손해에 비해 이득이 중간정도 큰 경우	손해에 비해 이득이 조금 큰 경우	손해에 비해 이득이 비슷하거나 위해가 더 큰 경우
근거 수준 평가 결과	High (높음)	A	B	C	D
	Moderate (중등도)	A	B	C	D
	Low (낮음)	B	C	C	D
	Very low (매우 낮음)	I	I	I	I

표 8. 권고등급의 의미

권고 등급	권고 내용	권고등급의 의미	임상에서의 적용
A	선별검사로 시행할 것을 권고	검진의 이득이 위해에 비해 매우 크다는 중등도 이상으로 높은 근거가 있음	선별검사로 제공
B	선별검사로 시행할 것을 권고	근거수준이 중등도 이상 높으면서 검진의 이득이 위해에 비해 중간정도로 크거나, 근거수준이 낮지만 검진의 이득이 위해에 비해 매우 큼	선별검사로 제공
C	개인별 위험도에 대한 임상적 판단과 수검자의 선호도를 고려하여 선택적으로 시행할 것을 권고	검진 효과에 대한 중등도 이상의 근거수준을 가지고 있지만 검진의 이득이 위해에 비해 조금밖에 크지 않거나, 근거수준이 낮고 검진의 이득이 위해에 비해 중간정도 또는 조금 큰 경우	개인별 상황에 따라 해당 검진을 선택적으로 제공
D	선별검사로 시행하지 말 것을 권고	검진의 이득이 위해와 비슷하거나 오히려 위해가 더 크다는 낮은 수준 이상의 근거가 있음	선별검사로 시행하지 않음
I	선별검사의 이득과 위해의 크기를 비교평가할 만한 근거가 불충분함	근거가 부족하거나, 근거의 질이 매우 낮거나, 검진 효과에 대한 논란이 있어 검진의 이득과 위해의 크기를 평가하기 어려움	권고안의 잠재적 이득과 위해를 포함한 임상적 고려사항을 참고할 것. 검진을 원하는 경우 검진의 이득과 위해의 불확실성에 대한 설명을 반드시 제공할 것

핵심질문 1: 고위험군을 대상으로 간암 검진을 수행하는 것은 간암 사망위험을 낮추는가?

요약

개정위원회의 평가 및 합의를 통해 선택된 총 8개의 진료지침(APASL,¹⁾ MOH,²⁾ The New Zealand Guidelines Group,³⁾ NICE,⁴⁾ JSH,⁵⁾ EASL,⁶⁾ AASLD,⁷⁾ 대한간암연구회⁸⁾)에서 고위험군에 대한 간암 검진은 간암 사망위험률을 낮추는 효과가 있어서 권고된다는 일치된 의견을 확인할 수 있었다. 또한 중등도의 근거수준을 갖는 1편의 RCT 연구 결과를 보면 간암 고위험군인 만성 B형 간염 환자를 대상으로 6개월마다 혈청 알파태아단백 검사 및 간 초음파 검사를 시행한 군에서 검진을 시행하지 않은 일반군에 비해 5 cm 이하의 소간암의 발견빈도가 높았고 (45.3% 대 0%) 5년 생존율도 뚜렷이 높아(46.4% 대 0%), 간암으로 인한 사망률을 37% 감소시켰다. 또한 여러 코호트 연구(cohort study)와 환자대조군연구(case-control)들이 고위험군을 대상으로 간암 검진검사의 유용함을 보고하였고, 국내의 연구 결과도 이러한 결과를 뒷받침하고 있다. 이상의 결과로 간암 고위험군에 대한 검진을 통한 주기적인 검진은 간암사망률을 낮출 수 있다고 생각된다.

근거

문헌검색 데이터베이스를 이용하여 간암 검진과 관련된 진료지침을 검색하고 개정위원회의 평가 및 합의를 통해 선택된 총 8개의 진료지침(APASL,¹⁾ MOH,²⁾ The New Zealand Guidelines Group,³⁾ NICE,⁴⁾ JSH,⁵⁾ EASL,⁶⁾ AASLD,⁷⁾ 대한간암연구회⁸⁾)에서 간암 고위험군을 대상으로 하는 간암 검진은 간암 사망위험을 낮추는 효과가 있어 권고된다는 일치된 의견을 확인할 수 있었다.

표 9. 선정된 기존 지침의 권고문

번호	지침	국가	개발주체	내용*
1	APASL Guidelines for HCC Management ¹⁾	아시아	아시아 태평양 간학회 (APASL)	고위험군(B형, C형 간염 바이러스 양성, 간경화증)에 대한 HCC의 감시검사(간 초음파 검사, 혈청 알파태아단백 검사)를 매 6개월마다 시행한다.
2	Cancer screening ²⁾	싱가폴	싱가폴 보건부 (MOH)	고위험군(B형 간염 바이러스 양성, 간경화증, 간암 가족력 등)에 대하여 검진(간 초음파 검사, 혈청 알파태아단백 검사)을 검진주기를 6개월 간격으로 시행한다(그 외 12개월)
3	Suspected Cancer in Primary care ³⁾	뉴질랜드	뉴질랜드 그룹 (The New Zealand Guidelines Group)	B형간염 바이러스 또는 C형 간염 바이러스 환자에 대하여 검진으로서 혈청 알파태아단백 검사를 매 6개월 간격으로 시행한다.
4	Diagnostic and management of chronic hepatitis B in children, young people, and adults ⁴⁾	영국	영국 국립보건 임상연구원 (NICE)	중등도 이상의 간질환이나 간경화증 환자에 대한 감시검사(간 초음파 검사, 혈청 알파태아단백 검사)를 6개월마다 시행한다.
5	Diagnostic and Treatment Algorithm of the Japanese Society of Hepatology ⁵⁾	일본	일본 간학회 (JSH)	고위험군에 대한 간 초음파 검사와 혈청 알파태아단백 검사(alpha-fetoprotein PIVKA-L3)를 매 6개월 간격으로 측정한다.
6	EASL-EORTC Clinical practice Guidelines : Management of hepatocellular carcinoma ⁶⁾	유럽	유럽 간학회 (EASL)	모든 위험군(all at-risk)에 대한 간 초음파 검사를 매 6개월마다 시행한다.
7	Management of hepatocellular carcinoma ⁷⁾	미국	미국 간학회 (AASLD)	고위험군(B형, C형 간염 바이러스 양성, 간경화증)에 대한 간 초음파 검사를 매 6개월 간격으로 시행한다.
8	간세포암종 진료가이드라인 ⁸⁾	한국	대한간암연구회	고위험군(B형, C형 간염 바이러스 양성, 간경화증)에 대한 간세포암종 감시검사(간 초음파 검사, 혈청 알파태아단백 검사)를 6개월 - 12개월 간격으로 시행하여야 한다.

* 지침별 간암 고위험군의 세부적인 정의는 부록 참조

문헌 검색의 경우, 연구 디자인이 RCT, 코호트 연구, 환자대조군연구로 수행된 문헌을 선택 하되, 인구집단 기반 연구(population-based study) 뿐만 아니라 병원 기반 연구(hospital-based study)도 포함하고, 대상자 수와 추적기간은 제한하지 않았다.

간암 검진과 사망률에 대한 RCT는 총 2개의 논문^{9,10}이 검토되었다. 이 중 Chen 등⁹이 2003년도에 중국인을 대상으로 수행한 연구는 혈액의 알파태아단백을 이용한 간암 검진이 간암의 조기 발견에는 도움을 주지만 5년 생존율을 향상시키지는 못하였는데 이는 효과적인 치료를 선택하지 못해 lead time의 gain이 사망률 감소 혹은 생존기간의 연장으로 이어지지 않았기 때문으로 보고하였다. 그러나 위 연구는 개정위원회에서 평가하고자 했던 간암의 주된 검진방법인 간 초음파 검사를 이용한 연구가 아니어서 최종 문헌분석에서 제외하였다. 따라서 본 개정위원회는 고위험군을 대상으로 간암 검진에 대한 의미 있는 RCT 연구로 Zhang 등¹⁰이 2004년에 중국인을 대상으로 발표한 문헌만을 의미 있는 것으로 판단하여 분석하였다. Zhang 등¹⁰은 35세에서 59세 사이 18,816명의 만성 B형 간염환자를 대상으로 한 전향적 대조군 시험에서, 6개월마다 혈청 알파태아단백 검사 및 간 초음파 검사를 시행한 군이 일반군에 비해 5 cm 이하의 소간세포암종 발견의 빈도가 높았고(45.3% 대 0%), 5년 생존율도 뚜렷이 높았으며(46.4% 대 0%), 간암으로 인한 사망률을 37% 감소시켰다고 기술하였다. 따라서 이 연구에서는 고위험군을 대상으로 주기적인 간암 검진이 이루어진다면 간암에 의한 사망률을 낮출 수 있다고 주장하였다. 본 개정위원회는 Zhang 등¹⁰의 RCT 연구 외에도 간암 검진의 이득을 평가한 관찰연구를 검색하였으며, 그 중 선택기준에 부합하는 1편의 코호트 연구¹¹와 1편의 환자-대조군 연구¹²를 선정하여 메타분석을 실시하였다(그림 8). 분석결과, 고위험군을 대상으로 하는 간암 검진이 간암 사망률을 통계적으로 유의하게 약 29% 감소시켰다(HR=0.71; 95% CI=0.62-0.81). 비록 코호트 연구와 환자 대조군 연구가 RCT 연구에 비해 여러 가지 비뚤림(lead time bias, length-time bias, self-selection bias 등)에 취약한 연구 설계이기는 하지만 간암 검진의 유용성을 일관되게 제시하고 있었다. 이상의 결과, 간암 고위험군을 대상으로 주기적인 간암 검진은 간암 사망위험을 낮추는데 효과적인 것으로 평가되었다.

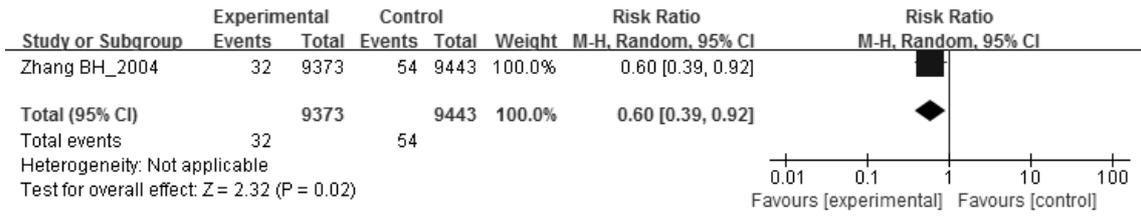


그림 7. 간암 검진과 관련된 전체사망률(상대위험도, RR)

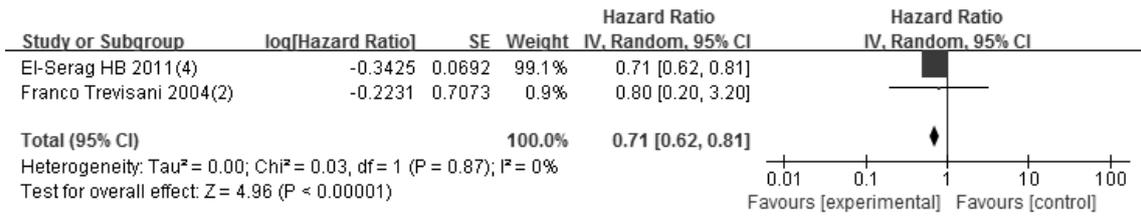


그림 8. 간암 검진과 관련된 전체 사망률(HR)

핵심질문 2: 적절한 검진대상(고위험군 정의, 시작 및 종결 연령)은 누구인가?

요약

간암 발생의 고위험군은 만성 B형 간염, 만성 C형 간염, 간경화증의 세 가지 질환이 대표적으로 잘 알려져 있고 국내외 여러 연구의 메타 분석을 통해 간암 발생의 상대 위험도가 유의하게 높은 것으로 확인하였다. 다만, 위험 인자를 가진 고위험군을 대상으로 간암 검진의 시작 연령과 관련된 높은 질적 수준의 연구는 없었다. 그러나 국내외 간암 진료지침을 근거로 본 개정위원회는 간경화증 환자는 간암 발생 위험이 가장 크므로 연령에 관계없이 간경화증 진단 시점부터 검진을 받는 것을 권고한다. 또한, 국내 간암 발생 역학을 통해 볼 때, 40세 이상부터 간암 발생률이 급격하게 증가하므로 만성 B형 간염 또는 C형 간염 환자에서는 40세 이상부터 검진을 시작하는 것을 권고한다.

근거

다른 암종과 달리 간암의 위험군은 비교적 명확히 정의할 수 있으며, 간암의 약 90%가 잘 알려진 위험인자와 연관이 되어 있다. 개정위원회에서 선택된 총 8개의 간암검진 진료지침(APASL,¹⁾ MOH,²⁾ The New Zealand Guidelines Group,³⁾ NICE,⁴⁾ JSH,⁵⁾ EASL,⁶⁾ AASLD,⁷⁾ 대한간암연구회⁸⁾)을 보면 모두 간암 발생 고위험군을 대상으로 하고 있다. 간암 발생 고위험군은 지침에 따라 세부적인 정의에 다소 차이가 있으나 대표적인 위험군으로 B형 간염 바이러스 보유자, C형 간염 바이러스 보유자, 간경화증을 제시하고 있다. 이 외에 남자, 연령(40 또는 45세 이상), 인종(B 또는 C형 간염 바이러스 보유한 아시아인, 아프리카인, 북아메리카인) 가족력, 과도한 음주, 비만, 당뇨 등을 간암 발생 위험요인으로 제시하고 있다.

개정위원회에서는 간암 발생의 위험인자와 관련된 32개의 논문을 선정하여 질평가와 함께 각 위험인자별 논문을 취합하여 메타분석을 시행하였다.

전 세계적으로 약 54%의 간암이 B형 간염과 연관이 되어 있으며, 31%의 간암이 C형 간염과 연관되어 있는 것으로 보고되고 있다. 여러 환자-대조군¹³⁻¹⁶⁾ 또는 코호트 연구¹⁷⁻²⁴⁾에서 HBsAg 양성인 환자의 간암 발생 상대 위험도가 유의하게 높은 것으로 잘 알려져 있고(그림 9), 이 같은 결과는 만성 B형 간염이 만연한 동북아시아 지역의 간암 환자수가 전 세계의 2/3를 차지하는 현상을 잘 설명하고 있다. 대만에서 이루어진 환자-대조군 연구에서 131명의 간암 환자 중 B형

간염 표면항원 양성률은 83%인 반면, 간암이 아닌 대조군에서의 양성률은 21%였으며,¹³⁾ 국내에서 이루어진 코호트 연구에서도 285명의 간경화증 환자들을 추적했을 때, B형 간염이 전체 환자의 64.6%를 차지할 뿐 아니라 B형 간염 표면항원 양성자에서의 누적 간암 발생률이 음성자보다 유의하게 높은 것으로 나타났다.¹⁷⁾ 만성 C형 간염은, 특히 간경화증으로 진행된 만성 C형 간염인 경우 만성 B형 간염보다 간암 위험도가 더 높은 질환으로 환자-대조군 연구^{19-23,25)}와 코호트 연구¹⁴⁻¹⁶⁾의 메타 분석에서 만성 C형 간염의 상대 위험도는 각각 5.95와 23.92였다(그림 10). 국내 연구에서도 C형 간염 그 자체가 간암 발생의 유의하고 독립적인 위험인자임이 밝혀진 바 있다.²⁶⁾ B형 간염의 경우 B형 간염 유행지역인 대만과 국내 보고에 따르면, 국가차원의 범국민예방접종사업과 주산기 감염 예방사업에 따라서 급격히 B형 간염의 발병률이 감소하고 있으며 대만에서는 간암의 발생이 현저히 줄었다.²⁷⁾ 또한, 만성 B형 간염인 경우, 인터페론과 라미부딘과 같은 항바이러스 약제 치료에 반응을 보이는 경우 무반응군과 비교하면 의미 있게 간암 발생률이 줄었으며,²⁸⁾ 만성 C형 간염도 항바이러스 치료에 성공한 경우 간암의 발생률이 현저하게 감소되므로,²⁹⁾ 이상의 결과는 B형 간염과 C형 간염은 간암의 고위험군인 것을 증명하는 또 다른 근거라고 할 수 있다. 특히, 만성 C형 간염 환자에서는 진행된 간 섬유화(METAVIR 3기 이상)일 때 간암 발생의 위험도가 높아지는 것으로 알려져 있고,³⁰⁾ 간 섬유화가 진행되지 않은 C형 간염 환자에서는 상대적으로 간암의 위험도가 낮다. 그러나, 실제 진료현장에서는 C형 간염 환자에서는 간조직 생검을 거의 시행하지 않기 때문에 환자의 간 섬유화의 정도를 파악하기에는 어려움이 많다. 즉, 임상적 기준만으로 환자의 간 섬유화 정도를 파악하기 어렵고 간암 발생 위험도를 평가할 수 없으므로 간 섬유화에 따른 만성 C형 간염 환자에 대한 차별화된 검진 전략은 현실적으로 시행되기 어렵다. 따라서, 간 섬유화의 정도에 무관하게 만성 C형 간염을 간암의 고위험군으로 설정하는 것이 바람직하며, 조직학적으로 또는 임상적으로 섬유화가 없거나 경미하다고 판단한 경우 간암 검진의 효과에서 제외될 수 있다. 간경화증은 간암의 중요한 위험인자이며 그 원인으로는 만성 바이러스 간염(B형, C형), 음주, 유전성 대사질환(혈철색소증, alpha-1 antitrypsin deficiency 등), 비알콜성 지방간질환 등이 알려져 있다.⁷⁾ 간암환자의 약 80%가 간경화증을 동반하고 있고, 통상적으로 간경화증 환자는 잔여 생명동안 약 1/3에서 간암이 발병하며, 장기간 추적연구에 의하면 매년 약 1-8%에서 간암이 발생한다고 보고되고 있다. 이 중 B형 간염 간경화증의 경우 매년 2%, C형 간염에 의한 간경화증에서는 매년 3-8%의 간암 발생률을 보인다.³¹⁾ 홍콩에서 만성 B형 간염 환자 820명을 77개월간 추적한 연구를 보면, 다른 독립변수와 함께 간경화증의 존재가 상대 위험도 7.31로 간암 발생의 유의한 위험인자로 밝혀졌다.³²⁾ 또한, 간경화증은 간암 발생의 가장 강력한 위험인자로서 국내외의 여

러 연구 결과^{32,33,26)}를 종합할 때 상대 위험도가 5.9-17.2인 것으로 분석되었다(그림 11).

전 세계적으로 간암 발생의 위험인자(B 또는 C형 간염, 간경화증)를 가진 환자에서 간암 검진의 시작과 종결 연령에 관한 일치된 의견은 없다. 간경화증은 간암 발생의 가장 강력한 위험 인자이기 때문에 간경화증 환자는 연령과 무관하게 진단 시점부터 간암 검진을 받는 것이 바람직하다. 간경화증이 없는 만성 B형 또는 C형 간염 환자의 경우, 국내 간암 역학자료를 볼 때 40세 이상부터 발생률이 증가하는 것을 볼 수 있으므로 40세 이상부터 검진을 시작하는 것이 필요하다(부록 2, 표 14).

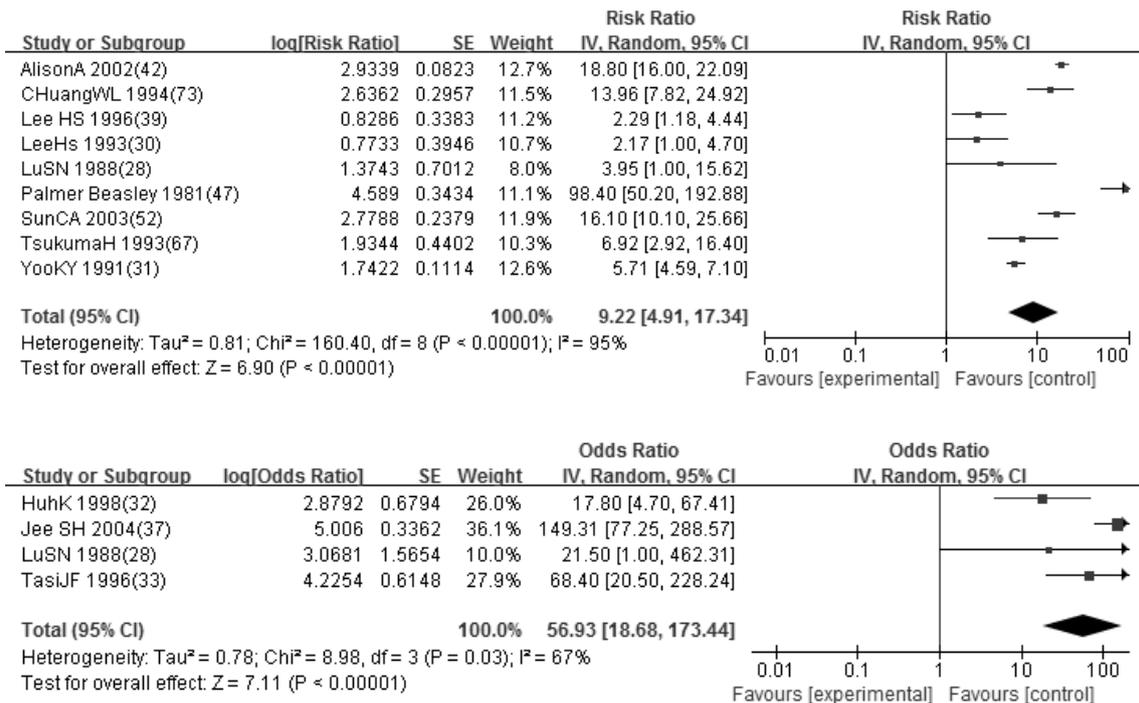


그림 9. HBsAg(+)와 HCC 발생과의 연관성

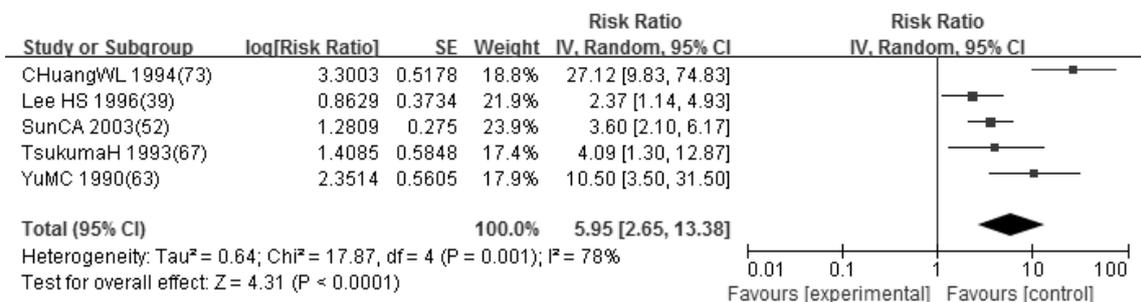


그림 10. Anti HCV(+)와 HCC발생과의 연관성

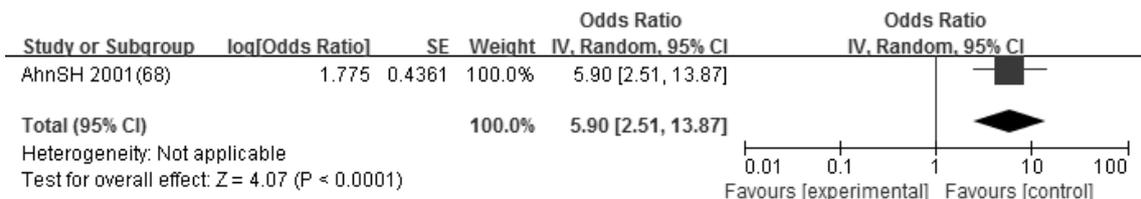
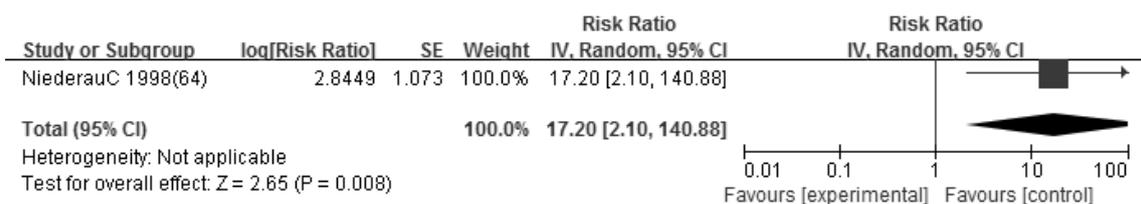
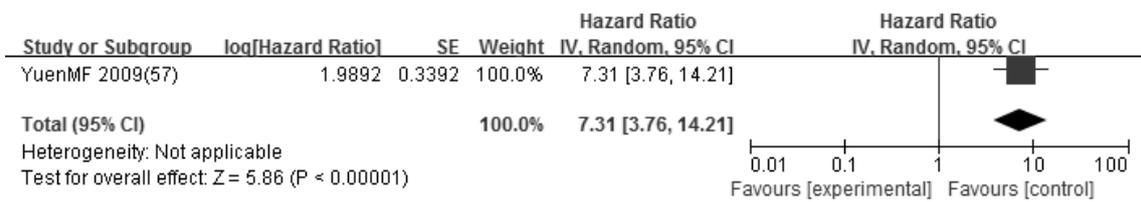
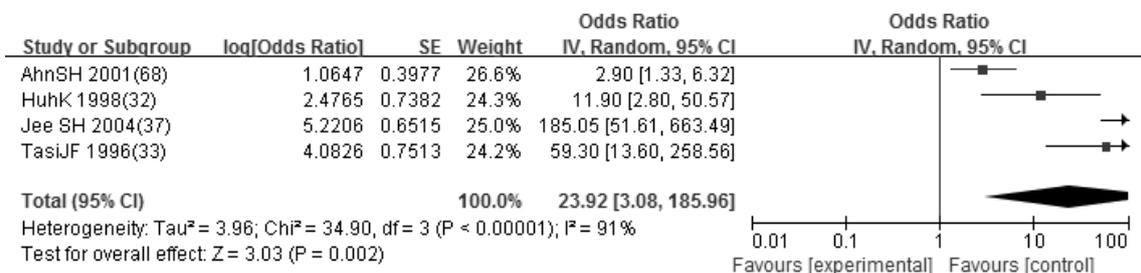


그림 11. 간경화증(liver cirrhosis) 발생과의 연관성

핵심질문 3: 적절한 검진주기는 어떻게 되는가?

요약

간암의 고위험군에서 검진의 주기는 국내에서는 현재 6개월, 12개월 간격으로 간 초음파 검사와 혈청 알파태아단백 검사를 병행할 것을 권고하고 있다. 국외의 간암 진료 지침과 고위험군에서 간암 발생까지의 추적 관찰기간에 대한 문헌을 검색하였다. 그 결과, 국외의 여러 권고안에서 간암 검진 주기를 6개월로 권고하고 있는 점, 암의 배가시간, 후향적 연구에서 생존기간 향상에 유의한 치료가능한 병기로의 이전, 검진 주기에 따른 생존율 등을 고려하여 본 개정위원회는 간암 고위험군에서 검진 주기는 6개월로 권고한다.

근거

개정위원회의 평가 및 합의를 통해 선택된 총 8개의 진료지침(APASL,¹⁾ MOH,²⁾ The New Zealand Guidelines Group,³⁾ NICE,⁴⁾ JSH,⁵⁾ EASL,⁶⁾ AASLD,⁷⁾ 대한간암연구회⁸⁾) 중 다수의 지침에서 간암 검진주기를 6개월로 권고하고 있었다. 미국 간학회(AASLD⁷⁾)는 간암 고위험군의 경우 6개월 간격의 추적관찰을 권고하고 있고, EASL 가이드라인⁶⁾ 역시 간암 발생 고위험군에게 6개월 간격으로 간 초음파 검사를 권고하고 있다. EASL 권고사항⁶⁾에 따르면, 간암의 이상적인 검진주기의 경우 암 발견이 가능한 최소한의 성장속도와 대상인구의 암 발생률을 모두 고려하여야 함을 전문가 의견으로 제시하였으며 간암의 배가시간을 고려하였을 때 6개월 간격의 추적관찰이 합리적인 것으로 보고하고 있다. 또한, 후향적 분석에서 생존기간의 향상을 가져올 수 있는 치료가 가능한 병기에서의 간암 발견을 고려할 때 6개월 간격의 검사주기가 합당한 것으로 보고되었다. 대한간암연구회의 간암검진 지침에서 간암 검진주기는 만 40세 이상의 남녀 중 간경화증, B형 간염바이러스 항원 양성, C형 간염 바이러스 항체 양성으로 확인된 간암 고위험군을 대상으로 6개월 또는 12개월 간격으로 간 초음파 검사와 혈청 알파태아단백 검사를 병행하는 것을 권고하고 있다.

간암 발생의 고위험군에서 적절한 검진주기를 결정하기 위해 본 개정위원회는 검진 주기에 따른 간암 발생률 및 생존율을 비교하기 위한 문헌검색을 실시하였다. 간암 발생의 검진 주기를 비교한 연구들 중 원문검색이 가능한 국내연구 1편³⁴⁾과 해외연구 2편^{35,36)}이 있었으며 이 중 간암의 검진주기를 6개월과 12개월로 나누어 비교한 연구는 이탈리아에서 시행한 후향적 관찰연

구 하나³⁶⁾였다. 연구결과에서 12개월 간격으로 추적 관찰한 환자군은 나이, 혈소판 수, 혈청 알파태아단백 검사, Child-Pugh 등급, 그리고 식도정맥류 등 간암환자의 예후와 연관된 변수들을 보정한 후에도 사망위험률이 39% 높았다(HR: 1.39, 95% CI: 1.05-1.84) (그림 12).

다른 연구로는 검진주기를 4개월과 12개월 간격으로 비교한 RCT로, 4개월마다 추적 관찰한 환자군에서 Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) 병기를 기준으로 조기 간암의 발생률이 높았다. 간암 검진의 가장 큰 목적이 치료가 가능한 조기에 질병을 발견하여 좋은 치료 성적을 통해 생존율을 높이는 것이라고 생각한다면 간암의 조기 발견이 생존율 향상에 가장 중요한 요인이다. 그러나 이 논문에서 두 군을 4년 이상 추적관찰한 결과 검진주기에 따른 생존율의 차이를 보이지는 못하였다.³⁷⁾ 4개월 추적 관찰군에서 12개월 간격 추적 관찰군보다 간암의 조기발견율이 높음에도 불구하고 생존율을 향상시키지 못한 이 연구의 결과는 두 군 간에 환자의 생존율과 예후에 영향을 미칠 수 있는 다른 요인, 즉 환자연령과 동반된 질환 등의 변수가 있었음을 의미한다. 국내 연구의 경우 간암 발생 고위험군을 대상으로 검진주기를 6개월 이내와 6개월 이상으로 나누어 비교한 후향적 관찰연구³⁴⁾가 있으며, 6개월 이내에 검진을 시행한 군에서 5년 생존기간이 중간값 33개월로 6개월 이상인 군에서의 생존기간의 중간값인 24개월에 비하여 유의하게 높았다(RR:1.18, 95% CI: 1.02-1.36) (그림 13).

간암의 성장속도는 발견이 가능한 2 cm 정도의 크기로 자라는데 약 4개월-12개월 정도 걸리는 것으로 알려져 있으나 가능한 조기에 발견을 하는 것이 치료성적을 높이는 방법으로 생각된다. 세계보건기구 역시 간암환자의 5년 생존율은 25-60%로 다양하며 이러한 생존율의 차이는 종양의 크기, 신체증상, 종양의 절제가능성, 그리고 혈청 알파태아단백의 유무에 따라 다르기 때문에 간암발생률이 높아지는 나이의 고위험군 환자에서 6개월 간격으로 간 초음파 검사와 혈청 알파태아단백 검사를 주기적으로 검사하는 것을 권고하고 있다. 간암의 추적관찰주기에 따른 민감도의 차이를 보고한 연구가 있는데, 간 초음파 검사의 민감도는 6개월 추적관찰 군에서 70%인 반면 12개월 추적 관찰군에서는 50%로 감소하는 것으로 전향적인 메타분석연구에서 보고되었다.³⁸⁾ 따라서, 국내외의 연구결과들과 국외 가이드라인 그리고 국내 간암 검진 권고안을 근거로 하였을 때 간암 발생 고위험군에서 검진 주기는 6개월로 권고한다.



그림 12. 간암 검진 주기 6개월과 12개월과의 비교

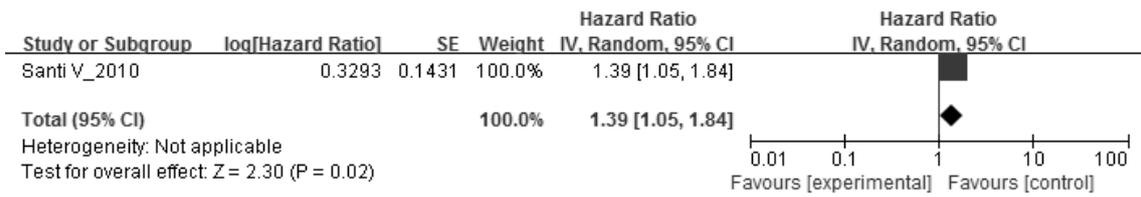
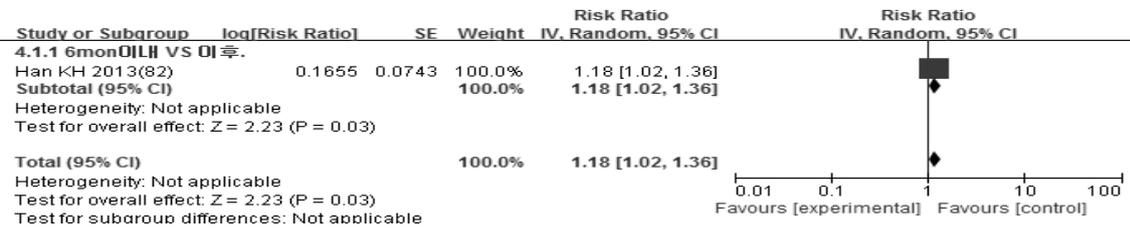


그림 13. 간암 검진 주기 6개월 이내와 6개월 이후와의 비교



핵심질문 4: 적절한 검사방법은 무엇인가?

요약

간암 고위험군을 대상으로 하는 검진 프로그램에서 간암의 조기진단을 위하여 간 초음파 검사와 혈청 알파태아단백 검사 수치를 검사하는 방법이 널리 사용되고 있다. 유병률이 상대적으로 낮은 미국과 유럽의 여러 나라에서는 간 초음파 검사만을 검진방법으로 권고하고 있으나, 간암의 유병률이 높은 우리나라와 일본에서는 간 초음파 검사와 혈청 알파태아단백 검사 측정을 함께 하도록 권고하고 있다. 개정위원회의 문헌 검색 결과 간 초음파 검사보다는 간 초음파 검사와 혈청 알파태아단백 검사를 같이 하는 경우 민감도가 통계적으로 유의하게 높다는 근거는 매우 부족하였다. 하지만 각 문헌마다 혈청 알파태아단백 검사의 기준 값이 차이가 있고 최근 연구에 의하면 항바이러스 치료 시 치료에 좋은 반응을 보이는 경우 혈청 알파태아단백 검사의 간암 검진에 높은 민감도를 보이므로 간암의 조기발견을 위한 검사방법으로 간 초음파 검사와 혈청 알파태아단백 검사의 병행을 권고한다.

근거

간암의 위험군을 대상으로 하는 검진 프로그램에서 간암의 조기진단을 위하여 간 초음파 검사와 혈청 알파태아단백 검사 수치를 검사하는 방법이 널리 사용되고 있다. 여러 나라의 실정에 맞게 다양한 프로토콜의 간암 검진 프로그램이 실시되고 있지만 전향적으로 이러한 검진 프로그램의 유용성을 검증하는 임상연구가 거의 없고 임상 연구 결과와 실제 검진 프로그램 적용 시 진단 능력(diagnostic performance)에 차이가 있으며, 무엇보다도 국가 간 질병의 유병률이나 비용효과의 차이로 인해 권고하는 검사 방법에서의 차이가 존재한다. 실제로 개정위원회가 선정된 8개의 간암 검진 진료지침 중 유병률이 상대적으로 낮은 미국의 진료지침(AASLD)⁷⁾과 유럽의 진료지침(EASL)⁶⁾은 간 초음파 검사만을 검사방법으로 권고하고 있으며, 상대적으로 유병률이 높은 우리나라(대한간암연구회)⁸⁾와 일본(일본간학회)⁵⁾에서는 간 초음파 검사와 혈청 알파태아단백 검사를 함께 하도록 권고하고 있다.^{39,40)}

그 외 아시아 국가의 진료지침(APASL¹⁾, MOH²⁾과 영국 NICE⁴⁾의 진료지침에서도 간 초음파 검사와 혈청 알파태아단백 검사를 함께 권고하고 있다.

일반적으로 간 초음파 검사의 민감도와 특이도는 각각 65-80%와 90% 이상으로, 이는 알파

태아단백 등 혈청학적 검사보다 간암의 발견에 있어 그 민감도가 높은 것으로 보고되어 있다.⁴¹⁾ 개정위원회에서 선택한 16개 기존 연구들⁴²⁻⁵⁷⁾의 메타분석에서는 간 초음파 검사와 혈청 알파태아단백 검사측정을 함께 시행하는 경우 추정값이 0.79 (95% CI=0.57-0.91)로 간 초음파 검사만 시행하였을 때와 비교하여 약간 높았지만(0.69; 95% CI=0.46-0.85), 통계적으로 유의한 차이를 보이지는 않았다. Singal 등³⁸⁾이 수행한 연구 결과에서도 조기 간암의 민감도가 0.69와 0.63으로 통계적 차이를 보이지 않는다고 보고한 바 있다.

따라서 간 초음파 검사보다 간 초음파 검사와 혈청 알파태아단백 검사를 병행하여 실시하는 경우 민감도가 통계적으로 유의하게 높다는 근거가 매우 부족하다. 하지만 각 연구마다 혈청 알파태아단백 검사의 기준값이 다르며(부록 9), 따라서 이들 연구에서 나온 결과로 민감도를 비교 분석하는 것은 어렵다. 또한 그동안 우리나라의 간암검진 시행 결과에 대한 국립암센터의 간 초음파 검사와 혈청 알파태아단백 검사의 정확도 분석 결과에서는 간 초음파 검사 단독보다 혈청 알파태아단백 검사를 병행했을 때 민감도가 증가하였고 특이도는 감소하였다. 특히 항바이러스제 치료에 좋은 반응을 보이는 만성 B형 간염환자에서 혈청 알파태아단백 검사는 간암 발견에 유용하다는 보고들이 많이 있어^{58,59)} 고위험군을 대상으로 하는 간암검진에서 혈청 알파태아단백 검사의 유용성은 더욱 강조되고 있다. 따라서 간암 검진 권고안 개정위원회는 국외의 연구결과들과 국내외 가이드라인 그리고 국내 간암 유병률을 근거로 간암 발생 고위험군에서 검진 방법은 간 초음파 검사와 혈청 알파태아단백 검사를 병행하는 것으로 권고한다.

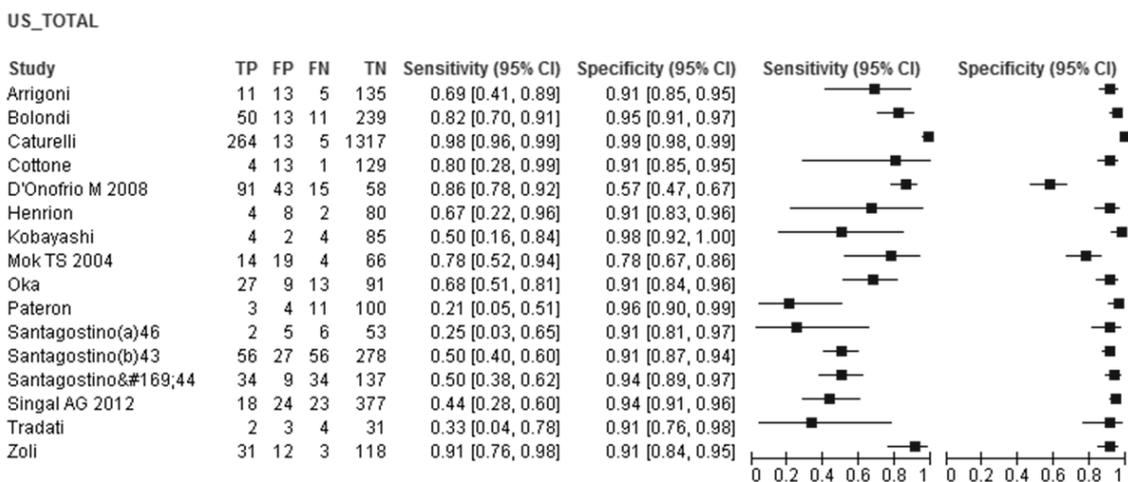


그림 14. 간 초음파 검사만 시행하는 경우

US+AFP_TOATL

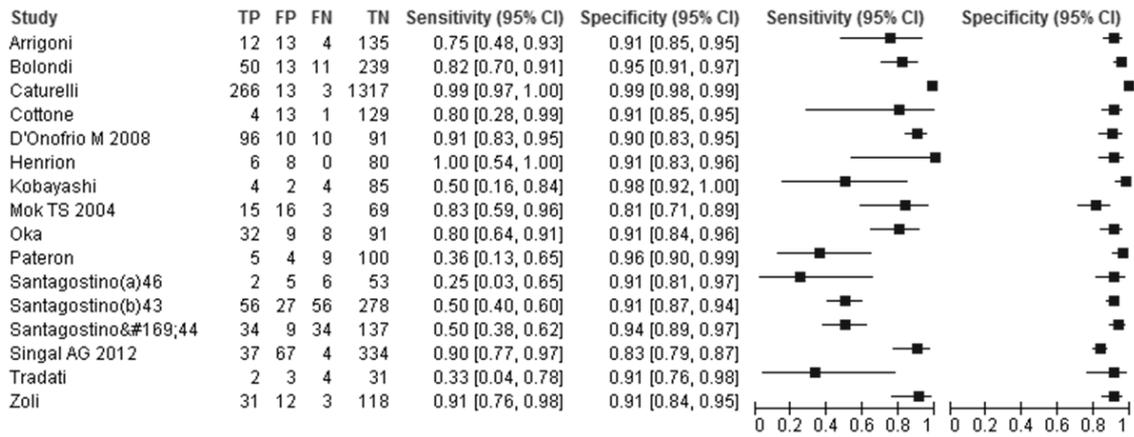


그림 15. 간 초음파 검사와 혈청 알파태아단백 검사를 같이 시행하는 경우

핵심질문 5: 간암 검진과 관련된 위해는 무엇인가?

요약

고위험군을 대상으로 간암검진의 위해는 간 초음파 검사 단독뿐만 아니라 간 초음파 검사와 혈청 알파태아단백 검사를 함께 시행하여도 간암 진단의 민감도가 대체로 낮다는 점이며 위음성률의 증가에 따른 진단의 지연이 대상자에 대한 직접적 위해이다. 그리고 빈도는 낮으나 위양성에 따른 추가 검사(CT, 조직검사)와 이로 인한 저선량 방사선 피폭, 출혈 등 조직검사과정에서 환자에게 발생할 수 있는 합병증이 있다.

근거

(1) 검사의 위음성 및 위양성

개정위원회에서 선택한 16개 기존 연구들⁴²⁻⁵⁷⁾의 메타분석에서 간암 발견을 위한 간 초음파와 혈청 알파태아단백측정 병행검사의 민감도는 80% (95% CI=0.77-0.83)이고 추정 위음성률은 20% (95% CI=0.17-0.23)였다. 따라서 전체 간암환자의 약 1/5은 검사의 위음성으로 인한 진단 지연이 발생할 수 있다는 점이 직접적인 위해이다. 위 연구 중 특이도가 기술된 9개 연구들의 메타분석에서 위양성률은 6% (95% CI=0.03-0.12)로 위음성률에 비해 낮지만 양성 검진자의 이차적인 진단과정에서 발생하는 저선량 방사선 피폭과 합병증이 발생한다.

(2) 방사선 피폭

간암 진단을 위한 검사 중 CT는 방사선 피폭의 위험이 있는 검진방법이다. 한 차례의 복부 CT 검사를 통한 방사선 피폭량은 약 8 mSv (밀리시버트) 정도이고 간암 진단을 위한 CT 검사인 경우 간 부위의 반복 스캔을 시행하므로 약 15 mSv 정도로 보고되고 있다.⁶⁰⁾ 방사선 피폭으로 인한 피해는 탈모나 피부괴사와 같은 결정적 영향(deterministic effect)과 암 발생과 같은 확률적 영향(stochastic effect)으로 구분할 수 있으며 CT 검사와 같은 저선량 방사선의 경우, 대부분 결정적 영향은 무시될 수 있다. 암 발생과 같은 확률적 영향의 경우에도 100 mSv 이하의 저선량 방사선의 경우에는 고형암의 발생과 방사선피폭 간의 상관관계가 정확히 밝혀져 있지 않았다.

(3) 조직검사

영상소견과 임상 기준을 통하여 간암을 진단하지 못하는 경우, 조직검사를 통한 확진을 시도하게 되는데, 합병증으로는 통증, 출혈, 사망 등이 있다.⁶¹⁾ 통증은 흔하며 약 84%의 환자가 호소한다는 보고가 있다. 수혈이 필요하거나 지혈을 위한 시술이 필요한 출혈 등 중등도 또는 중증 합병증(moderate-severe complication)의 빈도가 0-0.75% (2000년 이후), 사망률이 0-0.4%로 보고되고 있다.

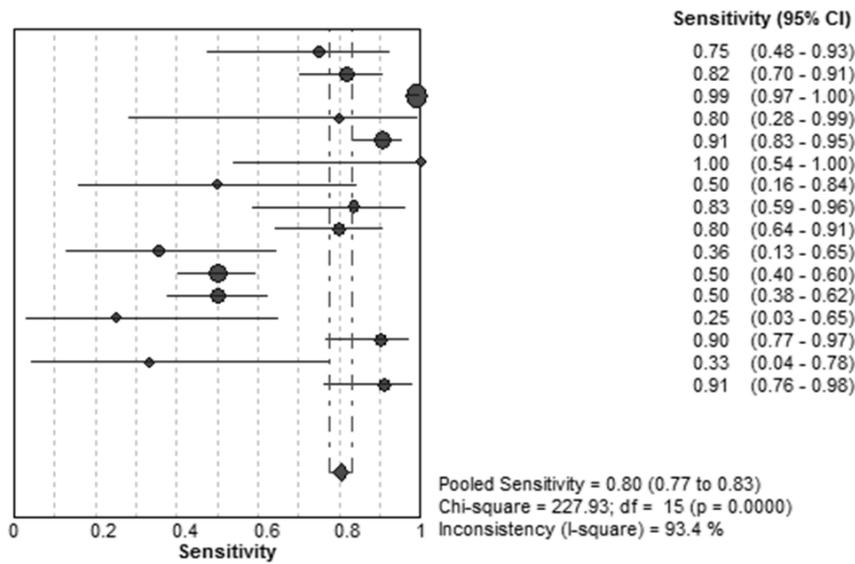


그림 16. 간 초음파 검사와 혈청 알파태아단백 검사를 같이 시행한 경우의 민감도

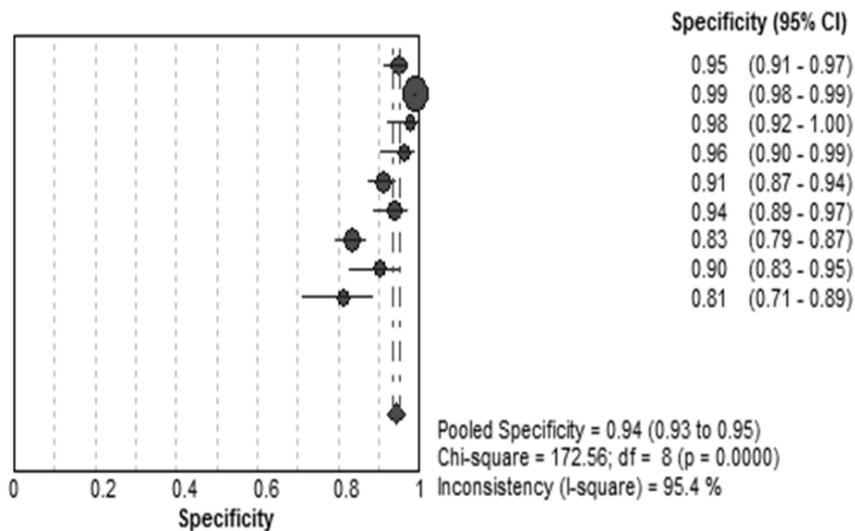


그림 17. 간 초음파 검사와 혈청 알파태아단백 검사를 같이 시행한 경우의 특이도

1) 간암 검진 근거 평가를 위한 결과변수의 중요도

간암 검진의 이득 및 위해 평가와 관련된 주요 결과변수의 중요도를 위원들의 합의하에 결정하였다. 중요도는 1점에서 9점까지 점수를 매겼고, 점수가 높을수록 결과의 중요도가 높은 것으로 평가하였다. 간암 검진의 근거 평가와 관련된 주요 결과변수에 대한 중요도 평가 결과는 표 10과 같다.

표 10. 간암 검진 근거평가 관련 결과 변수의 중요도

항목	점수
사망	9점
발생 (간암 검진 대상자 선정을 위한 결과 변수)	9점
발견	8점
과진단	8점
위음성	8점
위양성	7점

2) 근거수준 평가 결과

핵심질문별로 문헌검색을 통하여 선정된 일차 문헌의 근거수준표(부록 9)와 비뿔림 위험표(부록 10)를 토대로 핵심질문별 근거수준을 평가하였다. 근거수준 평가는 GRADE에서 제시하는 항목을 사용하였으며, GRADE Pro를 이용하여 평가하였다.

핵심질문 1. 고위험군을 대상으로 간암 검진을 수행하는 것은 간암 사망위험을 낮추는가?

체계적 문헌 검색결과 선택된 3개의 RCT에 대한 평가를 수행하였으며, 이 중 검진방법으로 간 초음파 검사와 혈청 알파태아단백 검사를 포함하고 있는 1편의 논문만을 대상으로 근거수준을 평가하였다.

평가 결과 고위험군을 대상으로 간암 검진의 사망률 감소효과를 평가한 RCT 연구¹⁰⁾가 1편 있었으며, 이 연구에서 제시하고 있는 사망률 감소효과의 신뢰구간(95% CI=0.39-0.92)이 넓은 점을 고려하여 GRADE 평가 시 ‘비정밀성’ 항목에서 근거수준을 한 등급 낮추었다. 그러나 다른 관찰 연구들이 모두 고위험군을 대상으로 간암 검진의 효과가 유용하다는 일관된 연구결과를 보여 GRADE 평가 시 ‘이질성’에서 근거 수준의 등급을 유지하였다. 이상의 결과로 개정위원회는 간암 고위험군에서 주기적인 간암 검진은 간암 사망위험을 낮추는데 효과적이며, 근거수준은 ‘중등도’로 평가하였다(부록 11).

핵심질문 2. 적절한 검진대상(고위험군 정의, 시작, 종결 연령)은 누구인가?

간암 발생의 고위험군은 만성 B형 간염, 만성 C형 간염, 간경화증의 세 가지 질환이 대표적으로 잘 알려져 있다. 국내외 26편의 메타 분석을 통해 이들 위험요인이 간암 발생의 상대 위험도를 유의하게 증가시키는 것을 확인하였으며, 근거수준은 ‘중등도’로 평가하였다. 간암 고위험군을 대상으로 간암 검진의 시작, 종결 연령에 대한 논문은 없었다(부록 11)

핵심질문 3. 적절한 검진주기는 어떻게 되는가?

검진주기를 결정하기 위하여 선정된 5편의 논문 중 RCT는 1편으로 근거수준은 ‘매우 낮음’으로 평가하였다. 선정된 근거문헌이 비록 RCT이기는 하지만 ‘이질성’이 있으며, 6개월과 12개월을 비교한 연구가 아닌 4개월과 12개월을 비교한 논문으로 ‘비직접성’이 있으며, 간암 발생건수가 충분하지 않아 ‘비정밀성’항목에서 각각 한 등급을 낮추었다. 따라서 최종 근거수준은 ‘매우 낮음’으로 평가하였다(부록 11).

핵심질문 4. 적절한 검사방법은 무엇인가?

간 초음파 검사 단독 실시와 간 초음파 검사와 혈청 알파태아단백 검사를 병행하는 방법 간의 정확도를 비교분석한 논문 16편의 근거수준을 평가하였다. 모든 논문이 관찰연구이고 특히 연구마다 환자군이 다르고 혈청 알파태아단백 검사의 기준 값이 다르기 때문에 직접적인 비교가 어려웠다. 따라서 근거수준은 ‘매우 낮음’으로 평가하였다(부록 11). 이질성, 비직접성이 있기 때문에 근거수준을 세 단계 하향 조정하였다.

핵심질문 5. 간암 검진과 관련된 위해는 무엇인가?

고위험군을 대상으로 간암검진의 위해는 높은 위음성률이고, 핵심질문 4에서 제시한 민감도에 관한 연구는 16편을 근거로 작성하였다. 근거수준은 ‘매우 낮음’으로 평가하였고, 비정밀성과 이질성이 있어서 근거수준을 세 단계 하향조정하였다.

3) 간암 검진 근거수준 평가와 권고문

핵심질문 1-핵심질문 4를 종합하여 근거수준을 평가하고 근거문을 작성하였다. 간암 검진 근거 평가를 위한 결과 변수의 중요도에서 핵심결과로 선정된 것 중 이득에 대한 것은 사망 감소 및 고위험군 정의를 위한 간암 발견이었다. 이들 결과에 대해 일부 문헌에서 자료를 제시하였지만 근거수준은 모두 ‘중등도’였다. 위해에 대한 결과 중 핵심 결과로 선정된 것은 과진단, 위음성, 위양성이었다. 이에 대한 어떠한 문헌적 근거도 없었으며, 조직검사 관련 위해, 방사선 피폭 관련 위해에 대한 일부 문헌만이 존재하였다. 이러한 근거문헌에 기초하여 개정위원회에서는 위해에 대한 근거수준은 ‘매우 낮음’에 해당한다고 판단하였다.

이러한 결과를 바탕으로 개정위원회는 아래와 같이 근거수준과 근거문을 결정하였다.

간암 고위험군(B형, C형 간염 바이러스 보유자, 간경화증)을 대상으로 하는 간암 검진의 이득은 위해에 비해 충분히 높으며, 중등도의 근거수준을 가진다(moderate).

4) 간암 검진 권고안 작성과 권고 등급평가

개정위원회는 간암과 관련된 이득과 위해에 대한 근거가 중등도이며, 간암 검진으로 인한 이득이 위해에 비해 매우 크다고 판단하였다. 단, 검진시작 연령, 검진주기, 검진방법에 대한 근거 수준은 ‘매우 낮음’으로 평가되었으나, 국내 역학자료와 국내외 간암 진료지침에 근거하여 아래와 같이 권고안과 권고등급을 결정하였다.

간암 고위험군(B형, C형 간염 바이러스 보유자, 간경화증)을 대상으로 매 6개월 간격으로 간 초음파 검사와 혈청 알파태아단백 검사를 검진으로 시행할 것을 권고한다(권고등급 A).
검진의 시작 연령은, B형 또는 C형 간염 바이러스 보유자에서는 40세부터, 간경화증에서는 진단 시점부터 권고한다.

추가적으로, 간암 발생 위험이 상대적으로 낮은 대상자에 대해서는 의료진의 판단에 따라 간암 검진을 권고할 수 있도록 다음과 같은 임상에서의 고려사항을 추가로 제시하였다.

간 섬유화가 진행되지 않은 만성 C형 간염환자는 간암발생의 위험이 낮아 검진 대상에서 제외할 수 있다.

간암 검진 권고안 개정위원회는 근거중심의 적절한 간암 검진안을 개발하기 위하여 국내외 기존의 간암 검진지침을 검토하고, 간암 검진에 따른 사망률 감소를 중심으로 체계적인 문헌 고찰을 통해 검진의 효과에 대한 의과학적 근거를 평가하였다. 국내에서 만든 지침을 포함하여 총 8개의 임상 진료지침(APASL,¹⁾ MOH,²⁾ The New Zealand Guidelines Group,³⁾ NICE,⁴⁾ JSH,⁵⁾ EASL,⁶⁾ AASLD,⁷⁾ 대한간암연구회⁸⁾)을 검토한 결과 고위험군에 대한 정의와 검진방법, 검진주기에 대한 약간의 차이가 있었지만 간암 검진은 고위험군에서 간암 사망위험률을 낮추는 효과가 있어서 권고된다는 일치된 의견을 확인할 수 있었다.

고위험군을 대상으로 시행된 간암검진 효과에 대한 RCT 연구로 Zhang 등¹⁰⁾이 2004년에 중국인을 대상으로 발표한 문헌을 의미 있다고 판단하여 분석하였다. Zhang 등¹⁰⁾은 35세에서 59세 사이 18,816명의 만성 B형 간염환자를 대상으로 한 전향적 대조군 시험에서, 6개월마다 혈청 알파태아단백 검사 및 간 초음파 검사를 시행한 군이 일반군에 비해 5 cm 이하의 소간세포 암종 발견의 빈도가 높았고(45.3% 대 0%), 5년 생존율도 뚜렷이 높았으며(46.4% 대 0%), 간암으로 인한 사망률을 37% 감소시켰다고 기술하였다. 따라서 이 연구에서는 고위험군을 대상으로 주기적인 간암 검진이 이루어진다면 간암에 의한 사망률을 낮출 수 있다고 주장하였다. 선택된 지침에서 근거자료와 추가검색 및 국내 자료 검토를 한 결과 많은 코호트 연구와 환자대조군 연구들에서 고위험군을 대상으로 간암 검진이 유용하다는 Zhang 등¹⁰⁾과 동일한 보고를 하였고, 국내의 모든 연구 결과도 이러한 결과를 뒷받침하고 있다. 그러나 2012년 코크란 리뷰에서는 Zhang 등¹⁰⁾의 논문의 결과에 대해 비뚤림(bias)이 있어 연구결과에 대한 신뢰성이 떨어진다고 기술하였는데, 그 이유로는 동일 연구진이 동일한 연구대상에 대해 발표한 다른 논문에서 기존 연구와는 다른 대상자 수를 제시하고 있으며, 무작위 배정방법에 대해서도 기술이 달랐다. 또한 연구 대상자의 참여율이 58.2%에 지나지 않았고, 8번의 간암 추적 검진 기간 동안 참여율이 30%로 감소되었음을 문제로 지적하였다. 연구대상 역시 만성 B형 간염 환자로 한정하였기 때문에 만성 C형간염이 간암의 주된 원인이 되는 서양인에 적용시키는데 한계가 있음을 언급하였다. 이에 코크란 리뷰에서는 Zhang 등¹⁰⁾의 연구결과에 대한 비뚤림(bias)을 높음(high risk)으로 평가하고 논문의 근거수준이 낮다고 판단하였다.

본 개정위원회는 Zhang 등¹⁰⁾의 연구가 우리나라 간암 발생의 주된 원인인 만성 B형 간염 환

자를 대상으로 하였으며, 우리와 인종적으로 유사한 동양인에서 시행되었기에 연구 결과에 환자군 선택에 따른 비뚤림(bias)은 적다고 판단하였다. 또한 국가암검진사업은 질환의 조기발견 뿐 아니라 적절한 치료를 통한 사망률의 감소를 목적으로 기획되어야 한다는 원칙을 생각한다면 이 연구의 임상적 의미는 더욱 강조할 수 있다. 추적 검사된 환자가 58.2%에 지나지 않았음에도 간암 검진으로 고위험군의 사망률을 낮출 수 있다는 이 연구의 결과 또한 적극적인 추적 검사가 이루어진다면 보다 의미 있는 간암 사망률 감소를 기대할 수 있다. Zhang 등¹⁰⁾의 연구에서 검진결과에 따라 치료 효과가 좋을 것으로 예상되는 불현성기(subclinical stage)의 간암 환자군에서 단지 75%의 간암 환자에서 수술적 절제, 간동맥색전술, 알콜소작술 등이 시행되었다. 연구가 시행되었던 90년도 말에 비해 현재 간 초음파 기기의 발전으로 소간암의 발견이 보다 용이해진 점과 소간암의 주된 치료가 간 이식이나 절제 같은 수술적 치료에서 고주파 국소 치료로 변화되고 있는 점, 간 이식이 가능해진 점 등은 간암 치료에 있어서 조기진단의 중요성이 더욱 강조되는 이유이다. 따라서 본 개정위원회는 코크란 리뷰와는 다르게 Zhang 등¹⁰⁾의 논문을 중중도의 근거수준을 가지는 의미 있는 논문으로 판단하였다.

현재 동서양을 막론하고 간암 조기진단을 위한 검사는 이미 실제 표준 진료행위에 속하는 것으로 받아들여져 고위험군의 간암 검진과 관련된 추가적인 RCT 연구는 윤리적 문제와 직결되어 있어 수행되기 어려운 측면이 있다. 실제 미국에서 2005년 RCT를 계획하였으나 단 한 명의 환자도 연구에 참여하지 않아 연구를 진행할 수 없었으며, 향후 RCT 연구는 더 이상 불가능할 것으로 판단된다.

간암 검진의 대상인 고위험군에 대해서는 국내외 간암검진 지침과 문헌 검색을 통하여 근거를 평가하였다. 기존의 간암검진 지침에 따르면 간암 검진은 고위험군을 대상으로 실시하는 것을 권고하고 있다. 국가마다 다소 차이가 있으나 B형 간염 바이러스 보유자, C형 간염 바이러스 보유자, 간경화증을 주로 간암 고위험군으로 정의하고 있었다. 본 개정위원회에서는 이들 위험요인 외에 간암 발생에 영향을 주는 간암의 가족력, 알코올 섭취력, 비알콜성 간질환, 비만, 당뇨 등의 위험요인을 검토하고자 하였다. 그러나 이들 위험요인과 간암 발생과의 관련성을 보고한 연구가 근거를 평가하기에는 불충분하여 문헌검색에서 제외하였다. 따라서 개정위원회는 간암 고위험군으로 다수의 검진지침에서 정의하고 있는 B형 간염 바이러스 보유자, C형 간염 바이러스 보유자, 간경화증 등과 간암 발생의 관련성에 대한 문헌검색 및 근거평가를 수행하였다. 문헌검색 및 근거평가 결과 간암 발생의 가장 강력한 위험인자로 알려진 간경화증 환자를 간암 검진의 대상으로 정하는 것에는 이견이 없으며 우리나라에서 간암의 주요 원인이 되는 만성 B형 간염 역시 앞서 논의된 1편의 RCT와 문헌 검색을 통한 근거 평가를 통해 검진의 대상

이 된다는 것이 확인되었다. 만성 C형 간염은 서양이나 일본에서 간암의 주요 원인이며 특히, 섬유화가 진행되어 있거나 간경화증이 있는 경우 간암 발생 확률이 높다고 알려져 있다. 만성 B형 간염 환자에서는 간경화증이 동반되지 않더라도 간암이 발생할 수 있지만, 섬유화 정도를 알 수 없는 만성 C형 간염의 경우에는 간암 검진 효과에 대한 확실한 연구보거나 임상지침은 없다. 간조직 생검을 하지 않고 임상적 소견으로 간 섬유화의 정도를 판단하는 것이 현실적으로 어렵기 때문에 만성 C형 간염에서 섬유화의 정도에 따라서 검진의 필요 유무를 결정하는 것은 추후 개정에서 다루기로 하였다.

만성 바이러스성 간염에서 최근 강력한 항바이러스제 치료의 보급이 과거보다 확대됨에 따라 항바이러스 치료를 받는 환자들의 간암 발생이 현저히 줄어든다는 보고가 늘고 있다. 특히, 만성 C형 간염은 일정 기간의 항바이러스 치료로 바이러스가 체내에서 완전히 소멸되기 때문에 치료 성공한 만성 C형 간염 환자에서 검진이 필요한지에 대해서는 아직까지 논란의 여지가 있다. 분명한 것은 간경화증이 있는 만성 C형 간염 환자에서 항바이러스 치료에 성공하더라도 여전히 간암 발생의 가능성이 있다는 사실이다.⁶²⁾ 향후 검진 지침에서는 이와 같이 바이러스성 간염으로 항바이러스 치료를 받는 환자들의 개별 위험도에 따라서 검진의 유무를 더 세밀하게 결정하는 것이 필요하다. 본 개정위원회에서는 현재의 근거평가를 통해 간암의 위험인자로 알려진 만성 B형 간염, 만성 C형 간염, 간경화증을 간암 검진의 대상으로 결정하였으며 간경화증이 나 진행된 섬유화를 동반하지 않는 만성 C형 간염환자의 경우 간암 발생의 위험이 낮아 검진 대상에서 제외할 수 있다는 임상적 고려사항을 추가하였다.

검진의 시작 연령과 종결 연령에 대해서는 세계적으로 연구된 바가 없으나, B형과 C형 간염 환자의 40세 이상에서 간암 발생이 상승하기 시작한다는 국내 역학 결과를 근거로 하여 시작 연령을 40세로 결정하였고, 검진 대상군이 간암의 고위험군 환자임을 고려할 때 나이만으로 간암 검진을 제외하기는 어렵다.

간암 고위험군의 검진주기에 대한 선행연구는 3개월에서 12개월까지 다양하게 분석되었으며 대부분의 진료지침에서 6개월 간격의 검진주기를 권고하고 있다.^{6,7,36,63)} 선행연구 결과 6개월 간격과 12개월 간격을 비교한 후향적 관찰연구에서 12개월 간격으로 간암의 발생을 추적관찰한 환자군은 나이, 혈소판 수, 혈청 알파태아단백 검사, Child-Pugh 등급, 그리고 식도정맥류 등 간암환자의 예후와 연관된 변수들을 보정한 후에도 사망위험률이 39% 높은 것으로 밝혀졌다.³⁶⁾ 전향적 RCT에서는 검진간격이 4개월과 12개월의 두 군으로 차이가 있었으며, 4개월마다 추적관찰한 환자군에서 BCLC 병기 기준으로 조기 간암을 발견할 확률이 유의하게 높은 것으로 밝혀졌다³⁷⁾. 하지만 환자의 연령과 동반질환에 따른 변수들로 인하여 4년 동안 추적관찰결과

전체생존율의 통계적인 차이는 없었다. 국내 연구에서는 간암발생의 고위험군에서 검진주기를 6개월 이내와 6개월 이상으로 나누어 비교한 후향적 관찰연구³⁴⁾가 있었으며 6개월 이내에 검진 주기를 시행한 군에서 5년 생존율의 중간값이 33개월로 6개월 이상의 군에서의 24개월에 비하여 높은 것으로 밝혀졌다. 간세포암의 성장속도에 따른 배가시간, 조기발견에 따른 조기치료 및 예후의 향상을 고려하였을 때 검사의 간격은 이론적으로는 짧은 것이 좋으며 간 초음파 검사를 이용하여 조기간암을 발견하는 경우 6개월 간격으로 추적 관찰했을 때 조기간암 진단의 민감도를 향상시킬 수 있는 것으로 보고되었다.³⁸⁾ 하지만, EASL,⁶⁾ AASLD,¹⁾ 국내 간세포암종 진료 가이드라인⁸⁾의 경우 6개월 간격의 추적관찰을 권고하고 있으나 근거수준이 낮다. 따라서, 향후 6개월 간격의 검진주기에 대한 근거를 높일 수 있는 전향적 대규모의 연구가 필요할 것으로 생각된다.

간암의 조기발견을 위한 검사방법은 각 나라마다 차이를 보이는데 미국이나 유럽에서는 혈청 알파태아단백 검사의 민감도가 낮으므로 이를 감시검사의 방법에서 제외하고 간 초음파 검사만을 권고하지만, 일본에서는 두 검사의 병행을 권고하고 있다. 이러한 간암 검진방법의 차이는 인종에 따라 간암 발생률의 차이가 있고 주된 간암의 원인질환이 다르기 때문이다. 개정위원회의 문헌 검색 결과 간 초음파 단독검사보다 간 초음파 검사와 혈청 알파태아단백 검사를 같이 하는 경우 민감도가 통계적으로 유의하게 높다는 근거가 매우 부족하다. 그러나 본 위원회에서는 각 문헌마다 혈청 알파태아단백 검사의 기준 값이 차이가 있고, 한국에서의 간암 발생률이 미국이나 유럽보다 높다는 점, 우리나라 간암검진의 자료를 분석하였을 때 간 초음파 검사만으로는 간암검진의 민감도가 낮고, 혈청 알파태아단백 검사를 추가하였을 때는 특이도는 감소하지만 민감도가 증가한다는 점, 그리고 최근 항바이러스 치료에 좋은 반응을 보이는 환자에서 혈청 알파태아단백 검사의 유용성이 강조된다는 점을 고려하여 간암의 조기발견을 위한 검사방법으로 간 초음파 검사와 혈청 알파태아단백 검사의 병행을 권고한다. 향후 이전 국가암검진사업 자료에서 간 초음파 검사 단독으로 시행한 경우, 간 초음파 검사와 혈청 알파태아단백 검사를 같이 한 경우, 혈청 알파태아단백 검사만 검사한 경우 각각의 민감도와 정확도를 계산하고 그 차이를 분석하여 향후 가이드라인에 반영하는 것이 필요하다.

간암 검진의 위해는 높은 위음성률로 이로 인해 약 20%의 간암 환자에서 진단이 지연될 수 있다. 특히, 간 초음파 검사는 간암 검진 방법으로 이용되는데 있어 검사자의 능력에 지나치게 의존적이며 간경화증으로 인하여 결절화가 심하게 진행된 간에서는 검사가 매우 제한적일 수 있는 점, 비만인 수검자나 간 초음파로 검사가 어려운 위치에 있는 병변은 발견하기 어려운 점 등의 한계점들이 많이 지적되고 있다.

간암의 발견을 위한 간 초음파 검사나 혈청 알파태아단백 검사의 민감도를 높이기 위한 노력이 필요하다. 검사자에 대한 간 초음파 수행교육을 강화하고 효과적인 검사 품질관리와 함께 검사 판독의 충실성을 강조하여 검사자가 직접 판독내용을 작성하도록 해야 한다.

간암 진단에 있어 간 초음파 검사의 민감도는 21%~98%, 특이도는 57%~99%로 다양한데 이는 검사 장비뿐만 아니라 검사자의 숙련도에 따른 차이에 따른 것으로⁴²⁻⁵⁶, 적절한 교육을 받지 않은 검사자에 의한 검사의 경우 민감도가 낮을 수 있다. 그러므로 우리나라의 국가 간암 검진의 경우 적극적인 검사의 질관리가 필요하다.

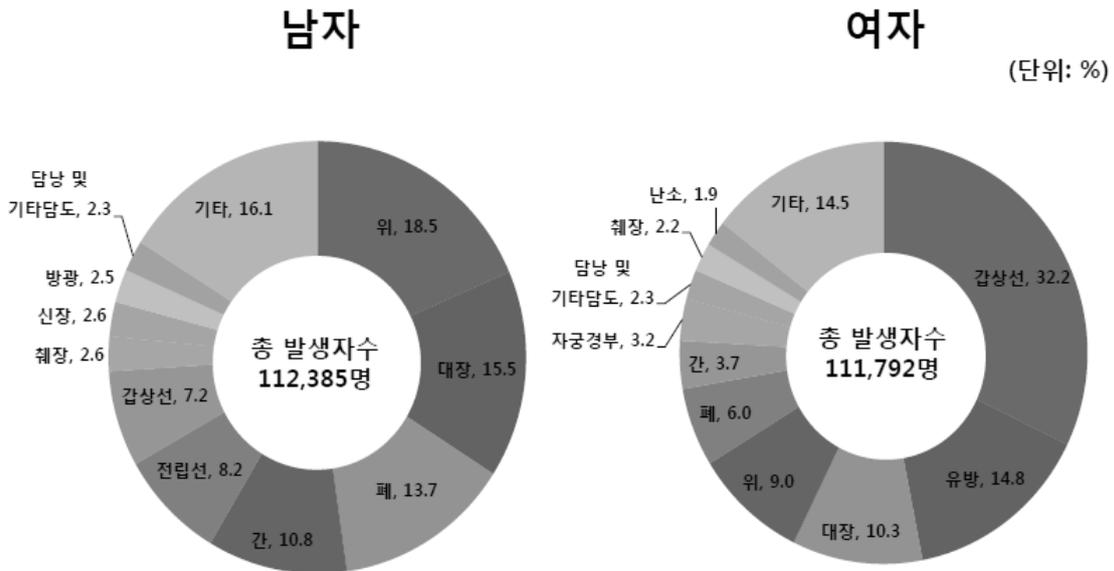
또한 간 초음파 검사 이외 CT, MRI 등 다른 영상검사를 활용한 간암 감시를 위한 연구들이 수행되었거나 계획되고 있으나,^{64,65} 아직은 이런 이차검사에 따른 의료비의 증가와 생존율 향상의 증거 불충분, 방사선 피폭과 같은 합병증 등으로 인하여 표준 간암 검진 방법으로는 인정되지 않는다.

혈청 알파태아단백 검사도 관리가 되지 않을 경우 그 결과의 신뢰성을 얻을 수 없고 기준값에 대해서도 충분히 고려되어야 한다. 현재 혈청 알파태아단백 검사가 정량적인 검사 뿐 아니라 정성적인 검사도 간암검진 검사에서 인정하고 있으므로 앞으로 정부차원에서 검사방법의 질 관리 등 관련 정책을 수립하고 관련 연구가 진행되어야 한다.

본 개정위원회는 간암검진으로 고위험군에서 6개월 간격의 간 초음파 검사와 혈청 알파태아단백 검사를 권고한다. 이번 권고안이 기존의 국가간암검진 권고와 다른 점은 간경화증 환자에서는 검진 시작시기를 40세에서 간경화증을 진단받은 시점으로 변경된 것이다. 그 외에 간 섬유화가 진행되지 않은 C형 간염 환자는 간암검진 대상에서 제외할 수 있다는 임상적 고려사항이 추가된 것이 중요한 변화이다. 간암의 영상학적 진단방법의 비약적인 발전과 새로운 간염과 간암치료법의 등장, 그리고 만성 B형간염의 유병률의 감소 등의 변화로 보다 근본적인 간암 검진방법의 변화가 요구되지만 본 개정위원회가 문헌 검색을 한 결과 이러한 변화를 수용할 만한 근거가 부족했다.

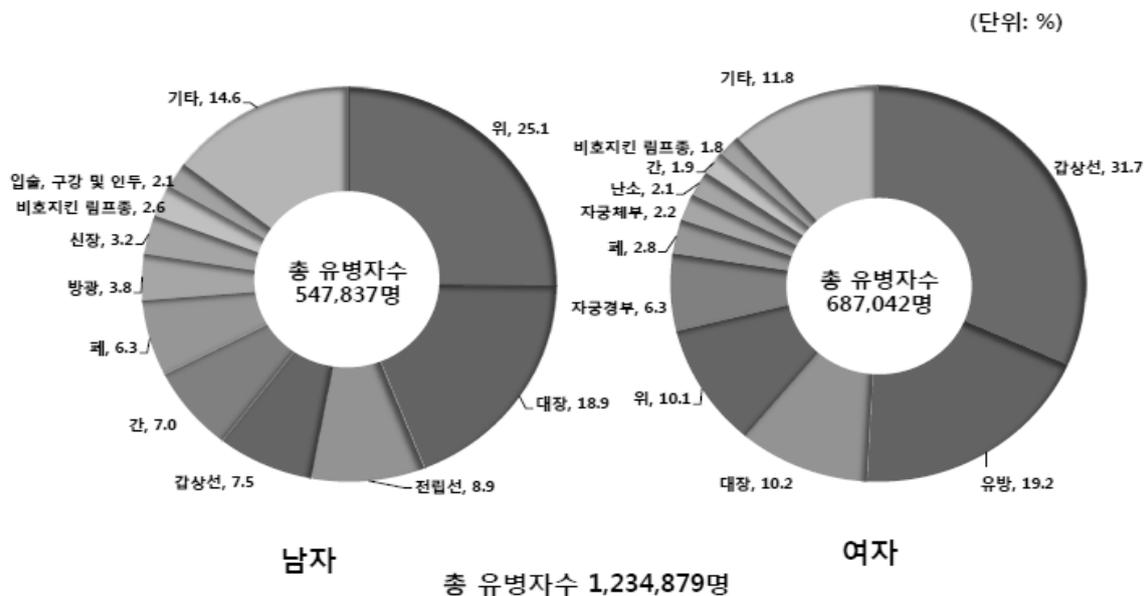
간암 검진의 효율성을 높이기 위해서는 고위험군의 다양한 요인에 따른 간암 발생률의 차이를 고려하고, 검진 대상자 선정의 정확성과 검진의 수검률도 증가시켜야 한다.⁶⁶ 그러기 위해서는 고위험군을 대상으로 한 현재의 국가 간암검진프로그램을 진료영역으로 전환시켜 고위험군에 대한 간 초음파의 보험급여화와 바우처 제도 및 고위험군에 대한 주치의 제도 등을 고려하여야 한다. 앞으로 우리나라에서 국가간암검진에 대해 10년간의 빅 데이터 분석과 국가차원의 체계적인 연구를 통해 기존 국가간암검진사업의 유용성에 대한 평가가 필요하고 향후 국가간암 검진사업의 발전방안을 논의하는 것이 필요하다.

부록 1. 간암의 역학



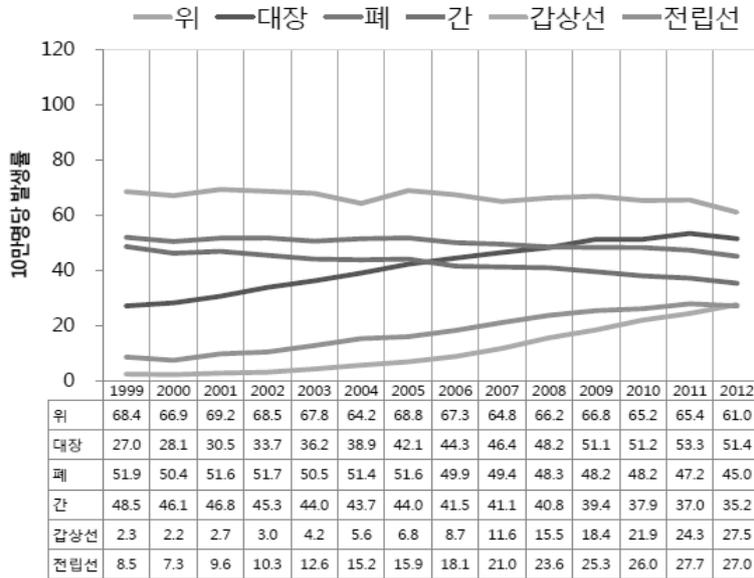
출처: 2012년 국가암등록통계 자료(2014)

그림 18. 성별에 따른 간암 발생률(2012년)



출처: 2012년 국가암등록통계 자료(2014)

그림 19. 성별에 따른 주요 암종 유병자 분율(2012년)

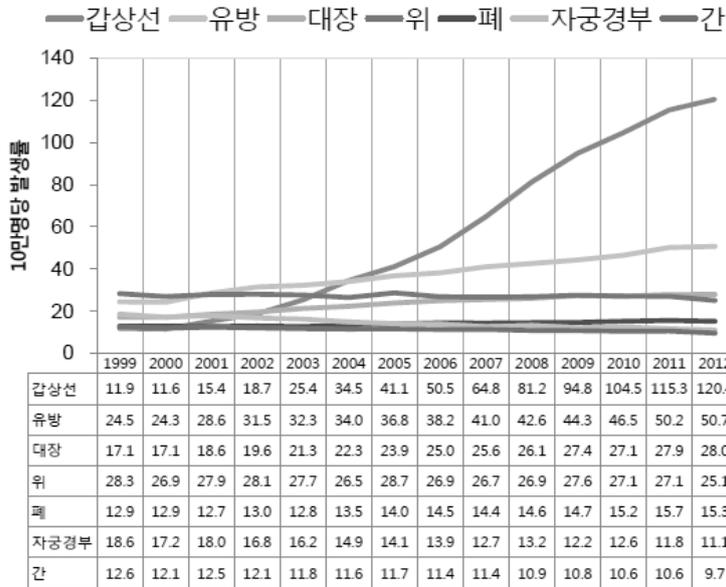


암종	발생연도		연간 변화율 (%)
	1999	2012	
위	68.4	61.0	-0.6*
대장	27.0	51.4	5.6*
폐	51.9	45.0	-0.9*
간	48.5	35.2	-2.2*
갑상선	2.3	27.5	24.3*
전립선	8.5	27.0	11.4*

* P < .05

출처: 2012년 국가암등록통계 자료(2014)

그림 20. 간암의 연령표준화발생률 추이(남자, 1999년-2012년)

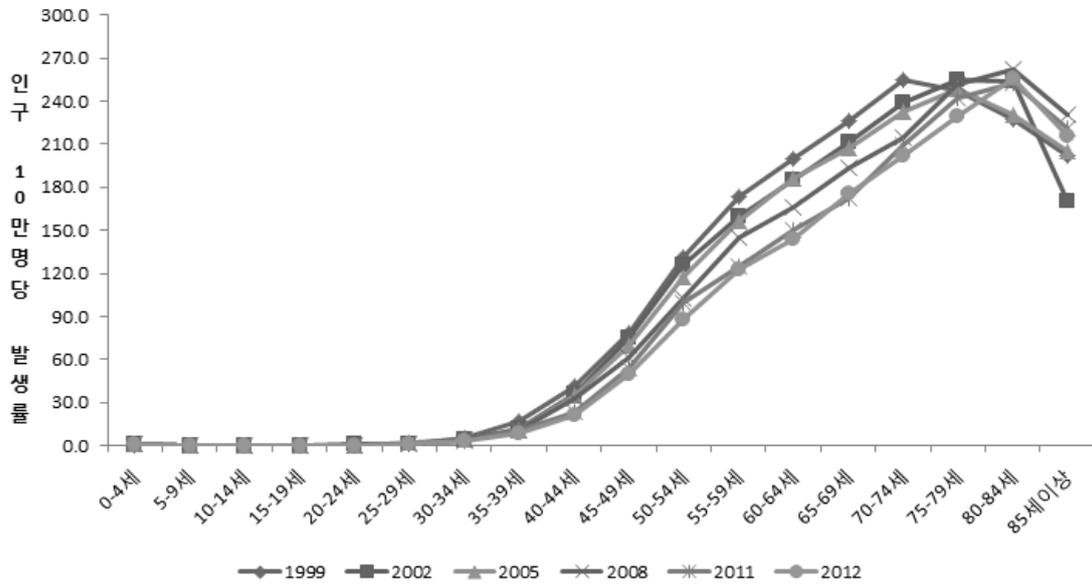


암종	발생연도		연간 변화율 (%)
	1999	2012	
갑상선	11.9	120.4	22.4*
유방	24.5	50.7	5.9*
대장	17.1	28.0	4.3*
위	28.3	25.1	-0.5*
폐	12.9	15.3	1.7*
자궁경부	18.6	11.1	-3.9*
간	12.6	9.7	-1.6*

* P < .05

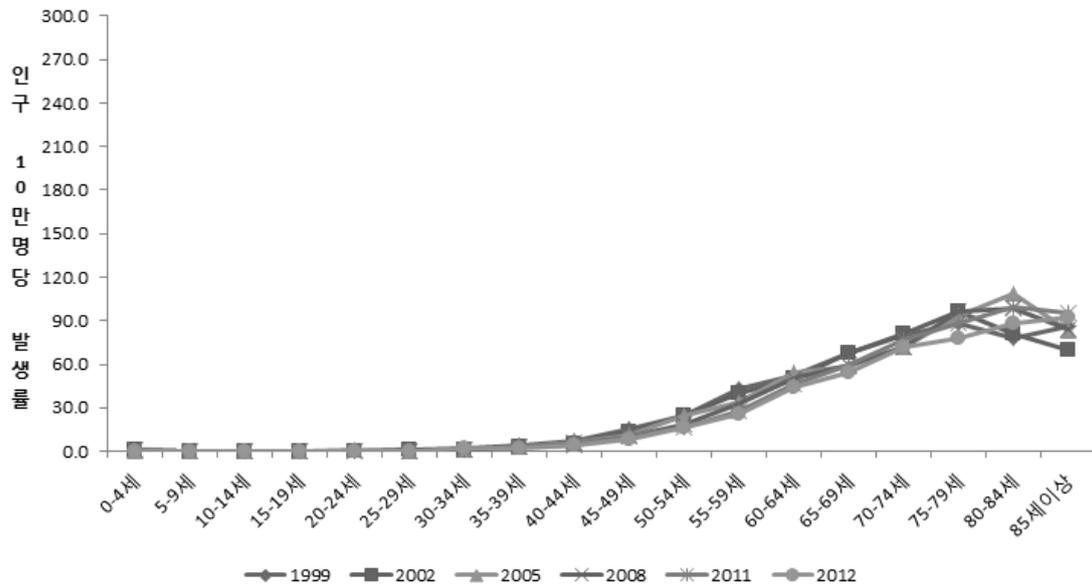
출처: 2012년 국가암등록통계 자료(2014)

그림 21. 간암의 연령표준화발생률 추이(여자, 1999년-2012년)



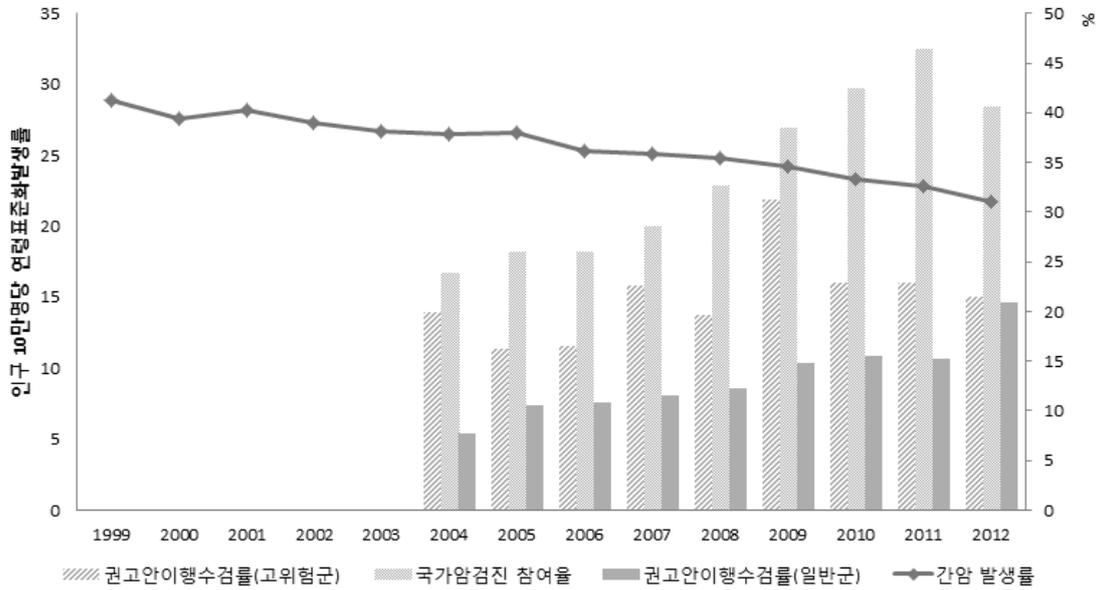
출처: 2012년 국가암등록통계 자료(2014)

그림 22. 간암의 연령 군별 발생률 추이(남자, 1999년-2012년)



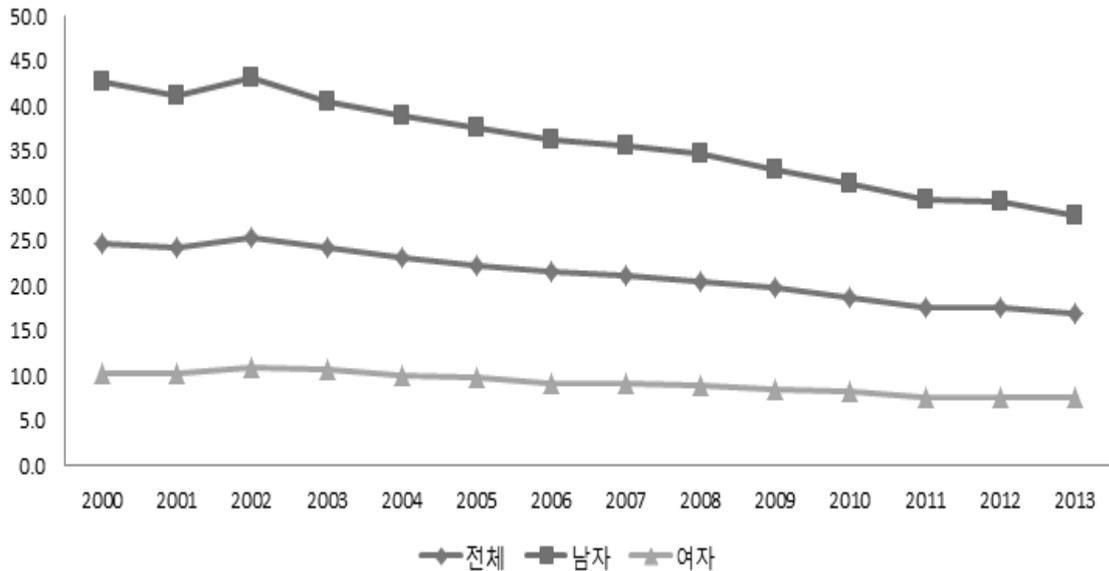
출처: 2012년 국가암등록통계 자료(2014)

그림 23. 간암의 연령 군별 발생률 추이(여자, 1999년-2012년)



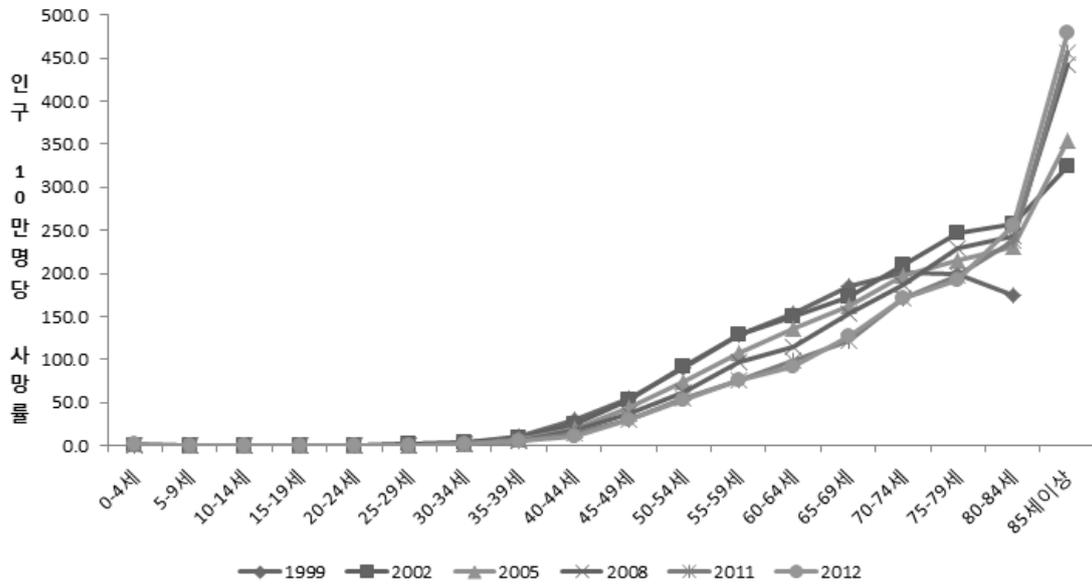
출처: 2012년 국가암등록통계 자료(2014)

그림 24. 간암 검진 수검률과 연령표준화발생률 추이(1999년-2012년)



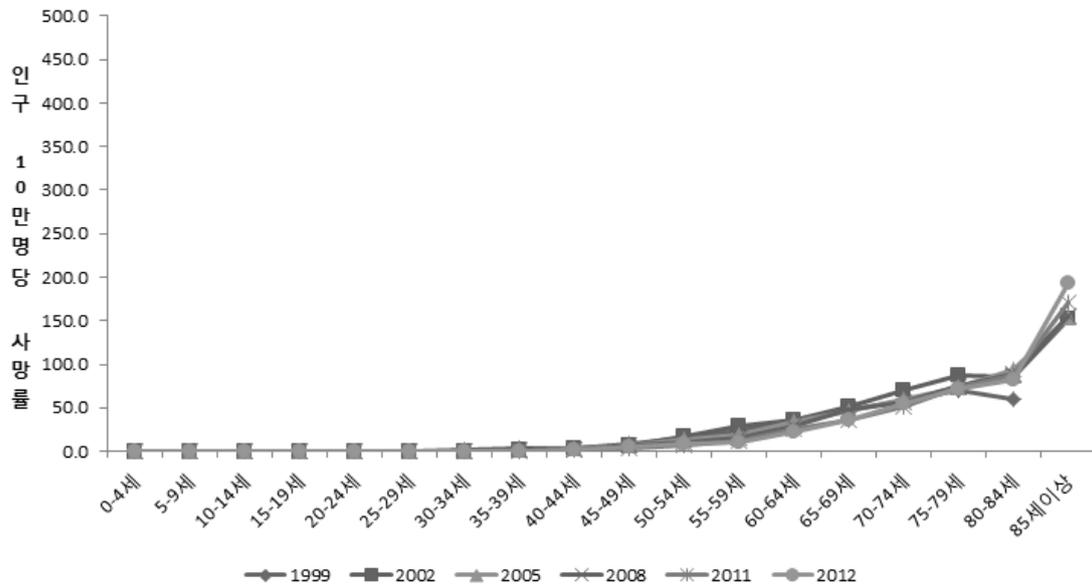
출처: 통계청 국가통계포털 사망원인통계(2013)

그림 25. 간암의 연령표준화 사망률 추이(2000년-2013년)



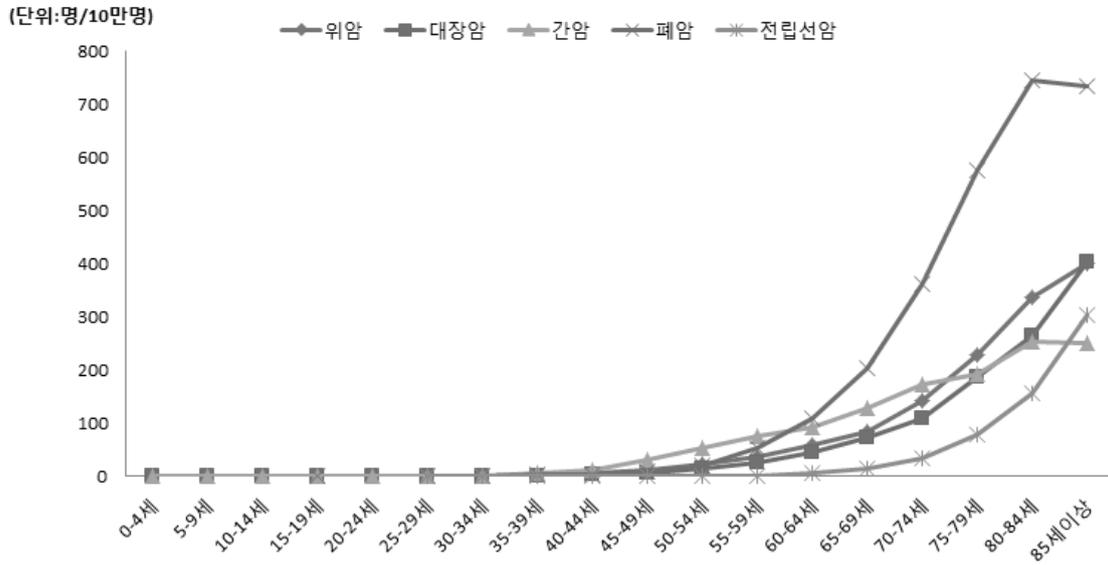
출처: 통계청 국가통계포털 사망원인통계(2013)

그림 26. 간암의 연령군별 사망률 추이(남자, 1999년-2012년)



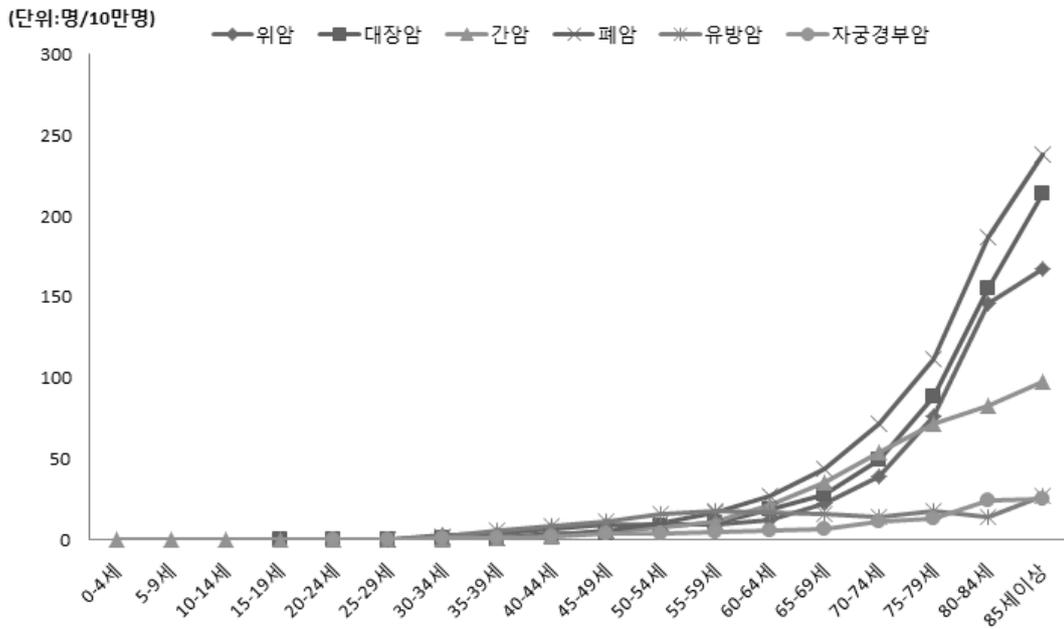
출처: 통계청 국가통계포털 사망원인통계(2013)

그림 27. 간암의 연령군별 사망률 추이(여자, 1999년-2012년)



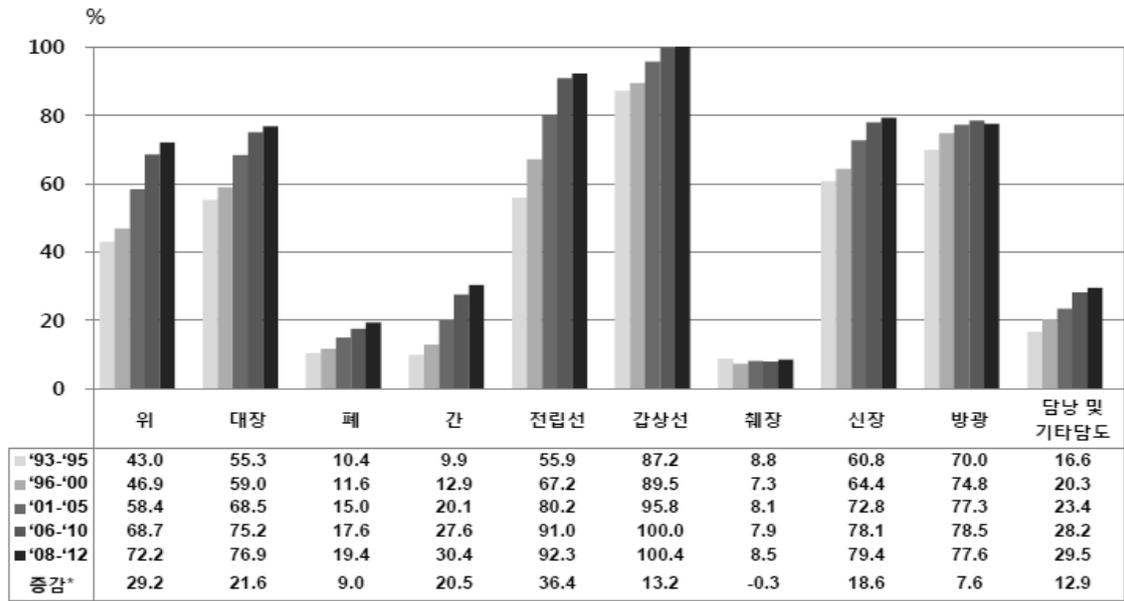
출처: 통계청 국가통계포털 사망원인통계(2013)

그림 28. 주요 암 연령군별 사망률(남자, 2012년)



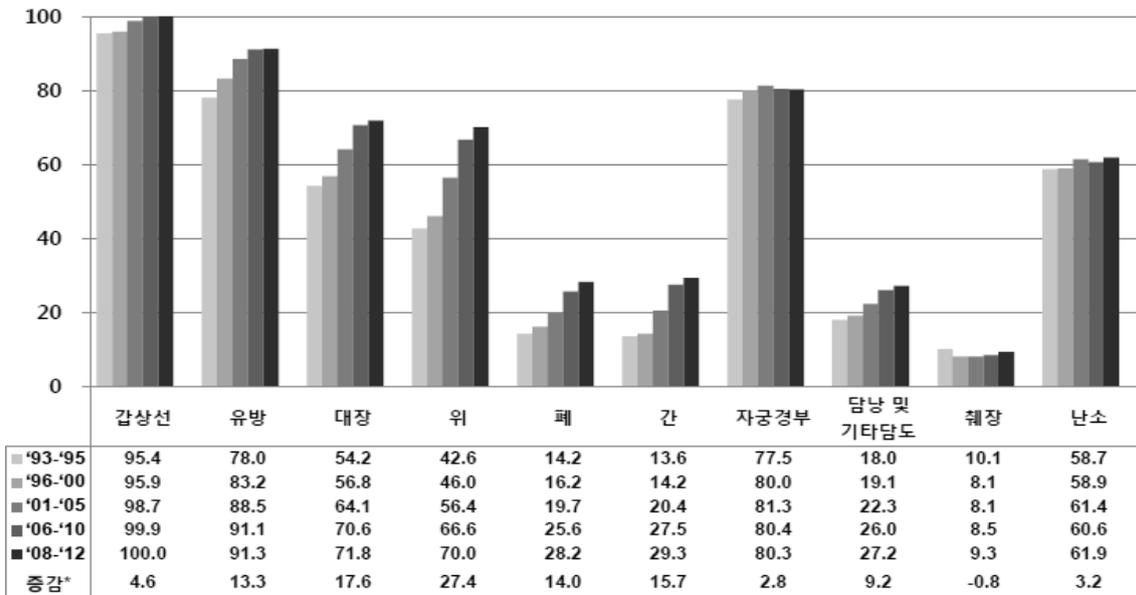
출처: 통계청 국가통계포털 사망원인통계(2013)

그림 29. 주요 암 연령군별 사망률(여자, 2012년)



출처: 2012년 국가암등록통계 자료(2014)

그림 30. 간암의 5년 상대생존율(남자, 1993년-2012년)



출처: 2012년 국가암등록통계 자료(2014)

그림 31. 간암의 5년 상대생존율(여자, 1993년-2012년)

표 11. 간암 발생률 국제 비교

Population	Male		Female		Total	
	Crude rate*	ASR (W)	Crude rate*	ASR (W)	Crude rate*	ASR (W)
Korea	51.9	36.7	17.8	10.5	34.8	22.8
China	41.5	33.7	15.5	10.9	29.0	22.3
Japan	38.4	14.6	19.3	4.7	28.6	9.3
United states of America	14.4	9.8	4.9	2.8	9.6	6.1
United kingdom	8.8	4.6	4.6	1.9	6.7	3.2
Australia	10.3	6.4	4.2	2.1	7.2	4.2
Europe	12.0	6.8	5.4	2.2	8.6	4.3
Canada	9.4	5.5	3.7	1.8	6.5	3.6

*Crude rate per 100,000

출처 : GLOBOCAN 2012

(Available from: http://globocan.iarc.fr/Pages/summary_table_site_sel.aspx)

표 12. 간암 사망률 국제 비교

population	Male		Female		Total	
	Crude rate*	ASR (W)	Crude rate*	ASR (W)	Crude rate*	ASR (W)
Korea	38	26.7	12.6	6.5	25.3	15.9
China	39.9	32.3	15.5	10.7	28.1	21.4
Japan	34	12	17.9	4	25.7	7.7
United states of America	10.8	7	4.7	2.3	7.7	4.5
United kingdom	8.1	4.1	4.9	1.9	6.5	2.9
Australia	9.2	5.5	4.2	2	6.7	3.7
Europe	11.2	6.1	5.8	2.2	8.4	3.9
Canada	8.7	4.8	4.5	2.0	6.6	3.3

*Crude rate per 100,000

출처 : GLOBOCAN 2012

(Available from: http://globocan.iarc.fr/Pages/summary_table_site_sel.aspx)

부록 2. 국내 역학자료를 이용한 고위험군 간암 발생률 산출

표 13. 2011년 B형 간염 유병률

(단위 : %)

	남자		여자	
	N	유병률(표준오차)	N	유병률(표준오차)
10-18세	419	0.0 (-)	370	0.3 (0.3)
19-29세	289	1.7 (0.9)	386	1.4 (0.6)
30-39세	444	4.5 (1.1)	647	3.5 (0.8)
40-49세	458	4.4 (1.2)	597	3.8 (1.0)
50-59세	506	6.7 (1.5)	667	3.3 (1.0)
60-69세	452	4.0 (1.1)	550	3.4 (0.8)
70세 이상	388	2.1 (0.8)	529	3.1 (1.1)

출처 : 2011 국민건강통계 자료 (2012)

표 14. 2011년 간암 고위험군에서의 간암 발생률 추계

(단위 : 명/10만명)

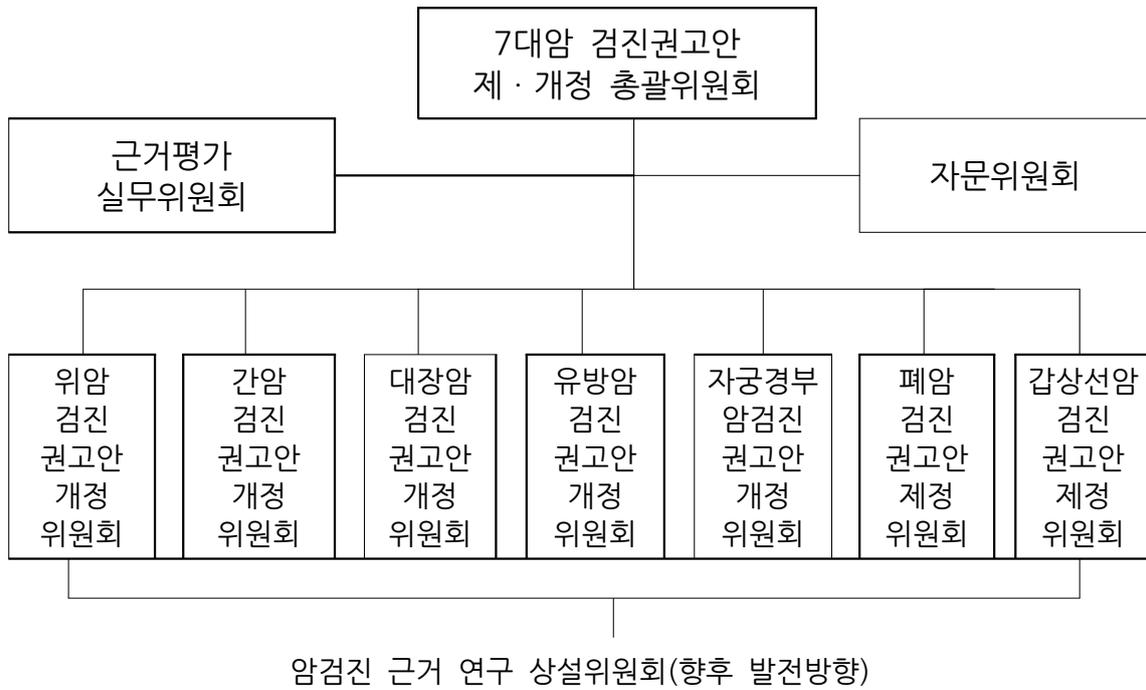
	남자			여자		
	암등록	고위험군*	발생률**	암등록	고위험군*	발생률**
10-18세	3	0	0	4	9,489	42.2
19-29세	31	59,507	52.1	12	54,859	21.9
30-39세	302	214,792	140.6	77	145,554	52.9
40-49세	1,694	225,929	749.8	338	168,796	200.2
50-59세	3,939	275,521	1,429.7	769	127,632	602.5
60-69세	3,144	103,015	3,052.0	1,129	79,091	1,427.5
70세 이상	3,063	46,286	6,617.5	1,932	77,780	2,483.9

출처 : 2011년 국가암등록통계 자료(2013), 2011 국민건강통계 자료 (2012)

*고위험군: 국민건강영양조사 B형, C형, 간경화증 유병률 × 연령군별 인구수

**발생률 = 연령군별 간암 등록 환자수 / (B형, C형 간경화증 유병률 X 연령군별 인구수)

부록 3. 국가암검진 권고안 제·개정 위원회 구성



<총괄위원회>

	이름	소속 및 전공	비고
위원장	이원철	가톨릭의대, 예방의학	-
간사	김열	국립암센터, 가정의학	연구책임자
위원	김수영	한림의대, 가정의학	근거평가실무위원회 위원장
위원	정일권	순천향의대, 내과학	위암검진권고안 개정위원회 위원장
위원	김홍수	순천향의대, 내과학	간암검진권고안 개정위원회 위원장
위원	정승용	서울의대, 외과학	대장암검진권고안 개정위원회 위원장
위원	정 준	연세의대, 외과학	유방암검진권고안 개정위원회 위원장
위원	이재관	고려의대, 산부인과학	자궁경부암검진권고안 개정위원회 위원장
위원	이가희	서울의대, 내과학	갑상선암검진권고안 제정위원회 위원장
위원	성숙환	가톨릭의대, 흉부외과학	폐암검진권고안 제정위원회 위원장

<근거평가 실무위원회>

	이름	소속 및 전공	비고
실무위원장	김수영	한림의대, 가정의학	갑상선암검진 권고안 제정위원회 연구방법자문
위원	박현아	인제의대, 가정의학	위암검진 권고안 개정위원회 연구방법자문
위원	김현정	고려의대, 보건학	간암검진 권고안 개정위원회 연구방법자문
위원	이희영	분당서울대병원, 예방의학	대장암검진 권고안 개정위원회 연구방법자문
위원	김남순	한국보건사회연구원, 예방의학	유방암검진 권고안 개정위원회 연구방법자문
위원	이운재	분당차병원, 보건학	자궁경부암검진 권고안 개정위원회 연구방법자문
위원	신승수	아주의대, 예방의학/ 호흡기내과학	폐암검진 권고안 제정위원회 연구방법자문
위원	김 열	국립암센터 가정의학, 보건정책관리학	위암 역학 및 검진효과 자료 분석 및 자문
위원	최귀선	국립암센터, 보건정책관리학	간암, 갑상선암 역학 및 검진효과 자료 분석 및 자문
위원	서민아	국립암센터 예방의학	대장암, 자궁경부암 역학 및 검진효과 자료분석 및 자문
위원	박보영	국립암센터 예방의학	유방암, 폐암 역학 및 검진효과 자료분석 및 자문

<자문위원회>

	이름	소속 및 전공	비고
위원	김동익	연세의대, 영상의학	대한의학회 회장
위원	김열홍	고려의대, 혈액종양내과	대한암학회 학술이사
위원	김영식	울산의대, 가정의학	대한가정의학회 이사장
위원	김옥주	서울의대, 의료윤리학	서울대학교 의과대학 교수
위원	김 윤	서울의대, 의료관리학	서울대학교 의과대학 교수
위원	박은철	연세의대, 예방의학	연세대학교 의과대학 교수
위원	안윤옥	한국보건의료연구원	보건의료근거연구본부 본부장
위원	이덕형	국립암센터, 예방의학	국가암관리사업본부장
위원	이태진	서울보건대, 보건경제학	서울대학교 보건대학원 교수
위원	조희숙	강원의대, 의료관리학	대한의학회 임상진료지침부문 정책이사

부록 4. 간암 임상진료지침 질평가 결과

(단위 : %)

임상진료지침	개발그룹	질평가 항목									
		범위와 목적	이해당사자의 참여	개발의 엄격성	표현의 명확성	적용성	편집의 독립성	종합평가 (7.0만점)	추천 여부	영역별 평균	
APASL Guidelines for HCC Management	The Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL)	72.2	66.7	57.3	83.3	54.2	33.3	6.0	추천함	61.2	
Cancer screening	Ministry of Health Singapore	80.6	66.7	62.5	83.3	60.4	20.8	5.0	추천함	62.4	
Suspected Cancer in Primary care	New Zealand Guidelines Group	72.2	58.3	51.0	66.7	37.5	45.8	4.0	수정이 필요함	55.3	
Diagnostic and management of chronic hepatitis B in children, young people, and adults.	The National Institute for Health and Care Excellence	80.6	83.3	80.2	77.8	52.1	66.7	6.0	추천함	73.4	
Diagnostic and Treatment Algorithm of the Japanese Society of Hepatology	The Japanese Society of Hepatology	63.9	69.4	51.0	69.4	50.0	41.7	5.5	추천함	57.6	
EASL-EORTC Clinical Practice Guidelines : Management of Hepatocellular Carcinoma	European Association for the Study of the Liver	94.4	83.3	83.3	97.2	85.4	91.7	6.5	추천함	89.2	
Management of Chronic hepatitis B	Canadian Association for the Study of the Liver	86.1	58.3	55.2	75.0	27.1	62.5	5.0	수정이 필요함	60.7	
Management of hepatitis C. A national clinical guideline	Scottish Intercollegiate Guidelines Network(SIGN)	83.3	72.2	72.9	83.3	56.3	79.2	5.0	수정이 필요함	74.5	
Management of hepatocellular carcinoma	The American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)	91.7	91.7	84.4	83.3	72.9	87.5	6.0	추천함	85.2	
Management of hepatitis C virus infection	The Saudi Association for the Study of Liver disease and Transplantation	72.2	52.8	55.2	75.0	45.8	62.5	4.5	추천 안함	60.6	
간세포암종 진료가이드라인	대한간암연구회	69.4	63.9	50.0	69.4	33.3	79.2	5.0	추천함	60.9	

부록 5. 간암 검진 효과, 위해에 대한 2011년 이후 문헌 검색 전략

검색엔진	연번	검색식	검색결과
MEDLINE	1	(("Liver Neoplasms/diagnosis"[Mesh:NoExp] OR "Liver Neoplasms/etiology"[Mesh:NoExp] OR "Liver Neoplasms/pathology"[Mesh:NoExp] OR "Liver Neoplasms/prevention and control"[Mesh:NoExp] OR "Liver Neoplasms/ultrasonography"[Mesh:NoExp]) OR ("Carcinoma, Hepatocellular/diagnosis"[Mesh] OR "Carcinoma, Hepatocellular/epidemiology"[Mesh] OR "Carcinoma, Hepatocellular/pathology"[Mesh] OR "Carcinoma, Hepatocellular/ultrasonography"[Mesh])	53,302
	2	"hepatocellular carcinoma"[TIAB] OR "Hepatocellular Carcinomas"[TIAB] OR "Hepatic Cancer"[TIAB] OR "HCC"[TIAB] OR "liver cancer"[TIAB] OR "Liver Neoplasm"[TIAB] OR "Liver Neoplasms"[TIAB] OR "liver cancers"[TIAB] OR "Hepatic Cancers"[TIAB]	58,952
	3	1 OR 2	85,261
	4	(("Early Detection of Cancer"[Mesh]) OR "Early Diagnosis"[Mesh]) OR "Population Surveillance"[Mesh]	67,058
	5	"Cancer Screening Tests"[TIAB] OR "Screening"[TIAB] OR "surveillance"[TIAB] OR "Cancer Screening Test"[TIAB] OR "Cancer Early Detection"[TIAB]	419,452
	6	4 OR 5	459,452
	7	3 AND 6	3,460
	8	"Ultrasonography"[Mesh:NoExp] OR "alpha-Fetoproteins"[Mesh]	75,125
	9	"ultrasonography"[TIAB] OR "Sonography"[TIAB] OR "Ultrasound"[TIAB] OR "Ultrasonic Tomography"[TIAB] OR "Ultrasonic Diagnoses"[TIAB] OR "Ultrasonic Diagnosis"[TIAB] OR "alpha Fetoproteins"[TIAB] OR "alpha-foetoprotein"[TIAB] OR "alpha-foetoproteins"[TIAB] OR "Alfa-fetoprotein"[TIAB] OR "alfa fetoproteins"[TIAB] OR "Alfa-fetoproteins"[TIAB] OR "alfa-foetoprotein"[TIAB] OR "alfa foetoprotein"[TIAB] OR "Alfa-fetoproteins"[TIAB] OR "alfa-foetoprotein"[TIAB] OR "alfa-foetoproteins"[TIAB] OR "alpha Fetoprotein"[TIAB] OR "alpha Fetoproteins"[TIAB]	239,631
	10	8 OR 9	270,622
	11	7 AND 10	1,079
	12	Publication date from 2011/01/01 to 2014/01/31 AND Humans	189

검색엔진	연번	검색식	검색결과
EMBASE	1	'liver cancer'/de OR 'liver cell carcinoma'/exp	107,940
	2	'hepatocellular carcinoma':ab,ti OR 'Hepatocellular Carcinomas':ab,ti OR 'Hepatic Cancer':ab,ti OR 'HCC':ab,ti OR 'liver cancer':ab,ti OR 'Liver Neoplasms':ab,ti OR 'Liver Neoplasms':ab,ti OR 'liver cancers':ab,ti OR 'Hepatic Cancers':ab,ti	78,877
	3	1 OR 2	121,482
	4	'cancer screening'/exp OR 'cancer epidemiology'/exp OR 'early diagnosis'/de	122,528
	5	'Cancer Screening Tests':ab,ti OR 'Screening':ab,ti OR 'surveillance':ab,ti OR 'Cancer Screening Test':ab,ti OR 'Cancer Early Detection':ab,ti	527,401
	6	4 OR 5	604,606
	7	3 AND 6	6,830
	8	'echography'/exp OR 'alpha fetoprotein'/exp	515,233
	9	'ultrasonography':ab,ti OR 'Sonography':ab,ti OR 'Ultrasound':ab,ti OR 'Ultrasonic Tomography':ab,ti OR 'Ultrasonic Diagnoses':ab,ti OR 'Ultrasonic Diagnosis':ab,ti OR 'alpha Fetoproteins':ab,ti OR 'alpha-foetoprotein':ab,ti OR 'alpha-foetoproteins':ab,ti OR 'Alfa-fetoprotein':ab,ti OR 'Alfa-fetoproteins':ab,ti OR 'alpha fetoproteins':ab,ti OR 'alfa fetoprotein':ab,ti OR 'Alfa-fetoproteins':ab,ti OR 'alpha-foetoprotein':ab,ti OR 'alpha-foetoproteins':ab,ti OR 'AFP':ab,ti OR 'alpha Fetoproteins':ab,ti OR 'alpha Fetoprotein':ab,ti	311,388
	10	9 OR 9	640,829
	11	7 AND 10	2,203
	12	11 AND 'human'/de AND (2011:py OR 2012:py OR 2013:py OR 2014:py) AND ('diagnosis':lnk OR 'epidemiology':lnk OR 'prevention':lnk)	299

검색엔진	연번	검색식	검색결과
COCHRANE	1	MeSH descriptor: [Liver Neoplasms] this term only and with qualifier(s): [Diagnosis - DI]	181
	2	MeSH descriptor: [Liver Neoplasms] this term only and with qualifier(s): [Etiology - ET]	62
	3	MeSH descriptor: [Liver Neoplasms] this term only and with qualifier(s): [Pathology - PA]	288
	4	MeSH descriptor: [Liver Neoplasms] this term only and with qualifier(s): [Prevention & control - PC]	110
	5	MeSH descriptor: [Liver Neoplasms] this term only and with qualifier(s): [Ultrasonography - US]	56
	6	MeSH descriptor: [Carcinoma, Hepatocellular] explode all trees and with qualifier(s): [Diagnosis - DI]	95
	7	MeSH descriptor: [Carcinoma, Hepatocellular] explode all trees and with qualifier(s): [Epidemiology - EP]	41
	8	MeSH descriptor: [Carcinoma, Hepatocellular] explode all trees and with qualifier(s): [Pathology - PA]	200
	9	MeSH descriptor: [Carcinoma, Hepatocellular] explode all trees and with qualifier(s): [Ultrasonography - US]	27
	10	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9	638
	11	"hepatocellular carcinoma" or "Hepatocellular Carcinomas" or "Hepatic Cancer" or "HCC" or "liver cancer" or "Liver Neoplasm" or "Liver Neoplasms" or "liver cancers" or "Hepatic Cancers"	2,776
	12	#10 or #11	2,778
	13	MeSH descriptor: [Early Detection of Cancer] explode all trees	407
	14	MeSH descriptor: [Early Diagnosis] explode all trees	770
	15	MeSH descriptor: [Population Surveillance] explode all trees	501
	16	#13 or #14 or #15	1,258
	17	"Cancer Screening Tests" or "Screening" or "surveillance" or "Cancer Screening Test" or "Cancer Early Detection":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	20,681
	18	#16 or #17	21,028
	19	#12 and #18	105
	20	MeSH descriptor: [Ultrasonography] this term only	816
	21	MeSH descriptor: [alpha-Fetoproteins] explode all trees	135

22	#20 or #21		942
23	"ultrasonography" or "Sonography" or "Ultrasound" or "Ultrasonic Tomography" or "Ultrasonic Diagnoses" or "Ultrasonic Diagnosis" or "alpha Fetoproteins" or "alpha-foetoprotein" or "alpha-foetoproteins" or "Alfa-fetoprotein" or "alfa fetoproteins" or "alfa fetoprotein" or "Alfa-fetoproteins" or "alpha-foetoprotein" or "alpha-foetoproteins" or "alfa-foetoprotein" or "AFP" or "alpha Fetoproteins" or "alpha Fetoprotein";:ti,ab,kw (Word variations have been searched)		12,626
24	#22 or #23		12,626
25	#19 and #24		50
26	#25/trials		33
27	#26/Publication date from 2011/01/01 to 2014/01/31		11

부록 6. 간암 검진 방법(핵심질문4)에 대한 2008년 이후 문헌 검색 전략

검색엔진	연번	검색식	검색결과
MEDLINE	1	Ultrasound[tiab] OR Ultrasonic[tiab] OR Ultrasonography[tiab] OR Sonography[tiab] OR "Ultrasonography"[Mesh]	414,008
	2	"alpha Fetoproteins"[tiab] OR "alpha-Fetoprotein"[tiab] OR "alpha Fetoprotein"[tiab] OR "α-Fetoprotein"[tiab] OR "AFP"[tiab] OR "alpha-Fetoproteins"[Mesh]	22,113
	3	"Hepatocellular Carcinomas"[tiab] OR "Liver Cancer"[tiab] OR "Liver Cancers"[tiab] OR "Liver Cell Carcinoma"[tiab] OR "Hepatocellular Carcinoma"[tiab] OR "Liver Cancers"[tiab] OR "Liver Cell Carcinomas"[tiab] OR "hepatic Cancers"[tiab]	60,985
	4	"Carcinoma, Hepatocellular"[Mesh]	58,827
	5	3 OR 4	82,731
	6	1 AND 2 AND 5	862
	7	Publication date from 2008/01/01 to 2014/10/18	254
	8	specificit*[tiab] OR sensitiv*[tiab] OR "ensitivity and specificity"[MeSH] OR diagnosis[Subheading:noexp] OR diagnosis,differential[MeSH:noexp] OR diagnosis[MeSH:noexp]	254
	9	7 AND 8	135

검색엔진	연번	검색식	검색결과
EMBASE	1	Ultrasound:ab,ti OR Ultrasonic:ab,ti OR Ultrasonography:ab,ti OR Sonography:ab,ti	343,070
	2	'echography'/exp	524,439
	3	1 OR 2	675,345
	4	'alpha Fetoproteins':ab,ti OR 'alpha-Fetoprotein':ab,ti OR 'alpha Fetoprotein':ab,ti OR 'AFP':ab,ti	22,787
	5	'alpha fetoprotein'/exp	23,994
	6	4 OR 5	31,929
	7	'Hepatocellular Carcinomas':ab,ti OR 'Liver Cancer':ab,ti OR 'Liver Cancers':ab,ti OR 'Liver Cell Carcinoma':ab,ti OR 'Hepatocellular Carcinoma':ab,ti OR 'Liver Cancers':ab,ti OR 'Liver Cell Carcinomas':ab,ti OR 'hepatic Cancers':ab,ti	81,268
	8	'liver cell carcinoma'/exp	98,113
	9	7 OR 8	115,240
	10	3 AND 6 AND 9	4,716
	11	Publication date from 2008/01/01 to 2014/10/18	2,004
	12	specificit*:ab,ti OR sensitiv*:ab,ti OR 'sensitivity and specificity'/exp	1,455,923
	13	11 AND 12	239
	14	13 NOT 'case report'/de OR 'human tissue'/de OR 'medical record review'/de OR 'model'/de OR 'nonhuman'/de)	193

부록 7. 간암 검진 권고안 개정을 위한 핵심질문별 임상진료지침 요약

번호	지침	국가	개발주체	핵심질문 1	핵심질문 2	핵심질문 3			핵심질문 4		핵심질문 5
						3개월	6개월	12개월	간초음파	AFP	
1	APASL Guidelines for HCC Management	Alliance	The Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL)		권고함				권고함	권고함	
2	Cancer screening	Singapore	Ministry of Health Singapore		권고함				권고함	권고함	
3	Suspected Cancer in Primary care	New Zealand	New Zealand Guidelines Group		권고함					권고함	
4	Diagnostic and management of chronic hepatitis B in Children, young people, and adults.	United Kingdom	The National Institute for Health and Care Excellence		권고함				권고함	권고함	
5	Diagnostic and Treatment Algorithm of the Japanese Society of Hepatology	Japanese	The Japanese Society of Hepatology						권고함	권고함	
6	EASL-EORTC Clinical Practice Guidelines : Management of Hepatocellular Carcinoma	European	European Association for the Study of the Liver	권고함	권고함				권고함	권고함	권고 인함
7	Management of Chronic hepatitis B	Canada	Canadian Association for the Study of the Liver		권고함						
8	Management of hepatitis C. A national clinical guideline	Scotland	Scottish Intercollegiate Guidelines Network(SIGN)		권고함				권고함	권고함	
9	Management of hepatocellular carcinoma	America	The American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)		권고함				권고 인함	권고함	권고 인함
10	Management of hepatitis C virus infection	Saudi Arabia	The Saudi Association for the Study of Liver disease and Transplantation		권고함					권고함	
11	간세포암종 진료기이드라인	Korea	대한간암연구회		권고함				권고함	권고함	권고함

부록 8. 간암 검진 관련 임상진료지침 요약

번호	지침	국가	개발주체	내용
1	APASL Guidelines for HCC Management	Alliance	The Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL)	<p>Surveillance for HCC in high-risk populations is recommended (2a, B). Surveillance for HCC should be performed by ultrasonography(US) and a-fetoprotein (AFP) every 6 months (2a, B).</p> <p>A-Fetoprotein alone is not recommended for the diagnosis of HCC (1b, A) Cut off value of AFP should be set at 200 ng/mL for diagnosis (1b, A) Simultaneous measurement of AFP and DCP provides higher sensitivity without decreasing specificity (1b, A) Ultrasonography is a screening test and not a diagnostic test for confirmation (2b, B). Contrast-enhanced US (CEUS) is as sensitive as dynamic CT or dynamic MRI in the diagnosis of HCC (2b, B) Dynamic CT or dynamic MRI is recommended as a first-line diagnostic tool for HCC when a screening test result is abnormal (1a, A) Hallmark of HCC during CT scan or MRI is the presence of arterial enhancement, followed by washout of the tumor in the portal-venous and/or delayed phases (1b, A)</p> <p>Patients with cirrhosis due to HBV or HCV are at the highest risk for HCC (2a). The incidence of HCC was significantly higher in those who were HBeAg positive or have HBV DNA with high loads (≥104 copies/mL) and older than 40 years (2a). Coinfection with HBV and HCV may have synergistic effect on the development of HCC (2b). Male sex, aging, and familial history are independent risk factors for HCC (2a). Chronic and heavy alcohol intake, high body mass index (BMI[25) and diabetes mellitus leading to liver disease increases the risk for HCC (2b).</p> <p>Surveillance for HCC should be performed by ultrasonography (US) and a-fetoprotein (AFP) every 6 months (2a, B).</p>
2	Cancer screening	Singapore	Ministry of Health Singapore	<p>Patients with chronic hepatitis B infection and liver cirrhosis from other etiologies are at increased risk of developing hepatocellular carcinoma, and surveillance should be offered to these at-risk individuals with the aim of detecting hepatocellular carcinoma that could be more amenable to therapy, and hence potentially translate to better outcomes (Grade C, Level 2+)</p> <p>Abnormalities in alpha fetoprotein and/or ultrasound that raise suspicion for hepatocellular carcinoma are best referred to a specialist centre for assessment and management. The combination of alpha fetoprotein and ultrasound is superior to either test alone.</p> <p>The liver function test is not performed for hepatocellular carcinoma surveillance. However, a low serum albumin associated with a high serum alkaline phosphatase is suggestive of a liver lesion and warrants further investigation.</p> <p>Hepatocellular carcinoma surveillance should be offered to at-risk individuals with (1) chronic hepatitis B infection or (2) liver cirrhosis from other etiologies.</p>

				<p>Within this at-risk group, a recognized sub-set of high-risk group include those with</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) chronic HBV, (2) male, (3) >45 years, (4) family history of hepatocellular carcinoma, (5) presence of liver cirrhosis, and (6) co-infection with hepatitis C. <p>Screening for liver cancer may be done at an interval of 6 months for high risk groups and 1 year for other groups. Grade C, Level 2+</p> <p>An ultrasound of the hepatobiliary system and serum alpha fetoprotein level are recommended screening tests.68,71-75 Grade C, Level 2+</p>
3	Suspected Cancer in Primary care	New Zealand	New Zealand Guidelines Group	<p>There is no definite recommended age to start surveillance although local statistics show that hepatocellular carcinoma incidence increases from the age of 30 years in males and 35 years in females.</p> <p>A person with chronic hepatitis B or C should have a blood test for alpha fetoprotein undertaken every six months as a screening test for hepatocellular carcinoma Good practice point</p>
4	Diagnostic and management of chronic hepatitis B in children, young people, and adults.	United Kingdom	The National Institute for Health and Care Excellence	<p>Perform 6-monthly surveillance for HCC by hepatic ultrasound and alpha-fetoprotein testing in people with significant fibrosis (METAVIR stage greater than or equal to F2 or Ishak stage greater than or equal to 3) or cirrhosis.</p> <p>In people without significant fibrosis or cirrhosis (METAVIR stage less than F2 or Ishak stage less than 3), consider 6-monthly surveillance for HCC if the person is older than 40 years and has a family history of HCC and HBV DNA greater than or equal to 20,000 IU/ml. 1.7.3</p> <p>Do not offer surveillance for HCC in people without significant fibrosis or cirrhosis (METAVIR stage less than F2 or Ishak stage less than 3) who have HBV DNA less than 20,000 IU/ml and are younger than 40 years.</p>
5	Diagnostic and Treatment Algorithm of the Japanese Society of Hepatology	Japanese	The Japanese Society of Hepatology	<p>high risk patients: every 6 months US examination and AFP/PIVKA-L3 measurements</p>
6	EASL-EORTC Clinical practice Guidelines :	European	European Association for the Study of the	<p>Implementation of surveillance programs to identify biomarkers for early HCC detection are a major public health goal to decrease HCC-related deaths (evidence 1D; recommendation 1B)</p>

				<p>Patients at high risk for developing HCC should be entered into surveillance programs. Groups at high risk are depicted in Table 3 (evidence 1B/3A; recommendation 1A/B)</p> <p>Table 3. Recommendations for HCC surveillance: categories of adult patients in whom surveillance is recommended</p> <table border="1"> <tr> <td>1</td> <td>Cirrhotic patients, Child-Pugh stage A and B*</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>Cirrhotic patients, Child-Pugh stage C awaiting liver transplantation**</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>Non-cirrhotic HBV carriers with active hepatitis or family history of HCC***</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>Non-cirrhotic patients with chronic hepatitis C and advanced liver fibrosis F3****</td> </tr> </table> <p>*Evidence 3A: strength B1; **evidence 3D: strength B1; ***evidence 1B: strength A1 for Asian patients; evidence 3D: strength C1 for Western patients; ****evidence 3D: strength B1 for Asian patients; evidence 3D: strength B2 for Western patients.</p> <p>Surveillance should be performed by experienced personnel in all at-risk populations using abdominal ultrasound every 6 months (evidence 2D; recommendation 1B)</p> <p>Accurate tumor biomarkers for early detection need to be developed. Data available with tested biomarkers (i.e. AFP, AFP-L3 and DCP) show that these tests are suboptimal for routine clinical practice (evidence 2D; recommendation 2B)</p> <p>Patients at high risk for developing HCC should be entered into surveillance programs (Level I). The at-risk groups for whom surveillance is recommended are identified in Table 3.</p>	1	Cirrhotic patients, Child-Pugh stage A and B*	2	Cirrhotic patients, Child-Pugh stage C awaiting liver transplantation**	3	Non-cirrhotic HBV carriers with active hepatitis or family history of HCC***	4	Non-cirrhotic patients with chronic hepatitis C and advanced liver fibrosis F3****												
1	Cirrhotic patients, Child-Pugh stage A and B*																							
2	Cirrhotic patients, Child-Pugh stage C awaiting liver transplantation**																							
3	Non-cirrhotic HBV carriers with active hepatitis or family history of HCC***																							
4	Non-cirrhotic patients with chronic hepatitis C and advanced liver fibrosis F3****																							
7	Management of Hepatocellular Carcinoma	Canada	Canadian Association for the Study of the Liver	<p>Table 3. Groups for whom HCC surveillance is recommended or in whom the risk of HCC is increased, but in whom efficacy of surveillance has not been demonstrated</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Surveillance recommended</th> <th>Population group</th> <th>Threshold incidence for efficacy of surveillance (> .25 LYG) (%/year)</th> <th>Incidence of HCC</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td>Asian male hepatitis B carriers over age 40</td> <td>0.2</td> <td>0.4-0.6%/year</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Asian female hepatitis B carriers over age 50</td> <td>0.2</td> <td>0.3-0.6%/year</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Hepatitis B carrier with family history of HCC</td> <td>0.2</td> <td>Incidence higher than without family history</td> </tr> <tr> <td></td> <td>African/North American Blacks with hepatitis B</td> <td>0.2</td> <td>HCC occurs at a younger age</td> </tr> </tbody> </table>	Surveillance recommended	Population group	Threshold incidence for efficacy of surveillance (> .25 LYG) (%/year)	Incidence of HCC		Asian male hepatitis B carriers over age 40	0.2	0.4-0.6%/year		Asian female hepatitis B carriers over age 50	0.2	0.3-0.6%/year		Hepatitis B carrier with family history of HCC	0.2	Incidence higher than without family history		African/North American Blacks with hepatitis B	0.2	HCC occurs at a younger age
Surveillance recommended	Population group	Threshold incidence for efficacy of surveillance (> .25 LYG) (%/year)	Incidence of HCC																					
	Asian male hepatitis B carriers over age 40	0.2	0.4-0.6%/year																					
	Asian female hepatitis B carriers over age 50	0.2	0.3-0.6%/year																					
	Hepatitis B carrier with family history of HCC	0.2	Incidence higher than without family history																					
	African/North American Blacks with hepatitis B	0.2	HCC occurs at a younger age																					

				<table border="1"> <tr> <td>Cirrhotic hepatitis B carriers</td> <td>0.2-1.5</td> <td>3-8%/yr</td> </tr> <tr> <td>Hepatitis C cirrhosis</td> <td>1.5</td> <td>3-5%/yr</td> </tr> <tr> <td>Stage 4 primary biliary cirrhosis</td> <td>1.5</td> <td>3-5%/yr</td> </tr> <tr> <td>Genetic hemochromatosis and cirrhosis</td> <td>1.5</td> <td>Unknown, but probably > 1.5%/year</td> </tr> <tr> <td>Alpha 1-antitrypsin deficiency and cirrhosis</td> <td>1.5</td> <td>Unknown, but probably > 1.5%/year</td> </tr> <tr> <td>Other cirrhosis</td> <td>1.5</td> <td>Unknown</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Surveillance benefit uncertain</td> </tr> <tr> <td>Hepatitis B carrier younger than 40 (males) or 50 (females)</td> <td>0.2</td> <td>< 0.2%/yr</td> </tr> <tr> <td>Hepatitis C and stage 3 fibrosis</td> <td>1.5</td> <td>< 1.5%/yr</td> </tr> <tr> <td>Non-cirrhotic NAFLD</td> <td>1.5</td> <td>< 1.5%/yr</td> </tr> </table> <p>Surveillance for HCC should be performed using ultrasonography (level II).</p>	Cirrhotic hepatitis B carriers	0.2-1.5	3-8%/yr	Hepatitis C cirrhosis	1.5	3-5%/yr	Stage 4 primary biliary cirrhosis	1.5	3-5%/yr	Genetic hemochromatosis and cirrhosis	1.5	Unknown, but probably > 1.5%/year	Alpha 1-antitrypsin deficiency and cirrhosis	1.5	Unknown, but probably > 1.5%/year	Other cirrhosis	1.5	Unknown	Surveillance benefit uncertain			Hepatitis B carrier younger than 40 (males) or 50 (females)	0.2	< 0.2%/yr	Hepatitis C and stage 3 fibrosis	1.5	< 1.5%/yr	Non-cirrhotic NAFLD	1.5	< 1.5%/yr
Cirrhotic hepatitis B carriers	0.2-1.5	3-8%/yr																																
Hepatitis C cirrhosis	1.5	3-5%/yr																																
Stage 4 primary biliary cirrhosis	1.5	3-5%/yr																																
Genetic hemochromatosis and cirrhosis	1.5	Unknown, but probably > 1.5%/year																																
Alpha 1-antitrypsin deficiency and cirrhosis	1.5	Unknown, but probably > 1.5%/year																																
Other cirrhosis	1.5	Unknown																																
Surveillance benefit uncertain																																		
Hepatitis B carrier younger than 40 (males) or 50 (females)	0.2	< 0.2%/yr																																
Hepatitis C and stage 3 fibrosis	1.5	< 1.5%/yr																																
Non-cirrhotic NAFLD	1.5	< 1.5%/yr																																
8	Management of hepatitis C. A national clinical guideline	Scotland	Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)	<p>Patients should be screened at 6 month intervals (level II). The surveillance interval does not need to be shortened for patients at higher risk of HCC (level III).</p>																														
9	Management of hepatocellular carcinoma	America	The American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)	<p>Patients at high risk for developing HCC should be entered into surveillance programs (Level 1). The at-risk groups for whom surveillance is recommended are identified in Table 3.</p> <p>Table 3. Groups for whom HCC surveillance is recommended or in whom the risk of HCC is increased, but in whom efficacy of surveillance has not been demonstrated</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Population group</th> <th>Threshold incidence for efficacy of surveillance (>.25 LYG) (%/year)</th> <th>Incidence of HCC</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Asian male hepatitis B carriers over age 40</td> <td>0.2</td> <td>0.4-0.6%/year</td> </tr> <tr> <td>Asian male hepatitis B carriers over age 50</td> <td>0.2</td> <td>0.3-0.6%/year</td> </tr> <tr> <td>Hepatitis B carrier with family history of HCC</td> <td>0.2</td> <td>Incidence higher than without family history</td> </tr> <tr> <td>African/North American Blacks with hepatitis B</td> <td>0.2</td> <td>HCC occurs at a younger age</td> </tr> <tr> <td>Cirrhotic hepatitis B carriers</td> <td>0.2 - 1.5</td> <td>3-8%/yr</td> </tr> </tbody> </table>	Population group	Threshold incidence for efficacy of surveillance (>.25 LYG) (%/year)	Incidence of HCC	Asian male hepatitis B carriers over age 40	0.2	0.4-0.6%/year	Asian male hepatitis B carriers over age 50	0.2	0.3-0.6%/year	Hepatitis B carrier with family history of HCC	0.2	Incidence higher than without family history	African/North American Blacks with hepatitis B	0.2	HCC occurs at a younger age	Cirrhotic hepatitis B carriers	0.2 - 1.5	3-8%/yr												
Population group	Threshold incidence for efficacy of surveillance (>.25 LYG) (%/year)	Incidence of HCC																																
Asian male hepatitis B carriers over age 40	0.2	0.4-0.6%/year																																
Asian male hepatitis B carriers over age 50	0.2	0.3-0.6%/year																																
Hepatitis B carrier with family history of HCC	0.2	Incidence higher than without family history																																
African/North American Blacks with hepatitis B	0.2	HCC occurs at a younger age																																
Cirrhotic hepatitis B carriers	0.2 - 1.5	3-8%/yr																																

				<p>Hepatitis C cirrhosis</p> <p>Stage 4 primary biliary cirrhosis</p> <p>Genetic hemachromatosis and cirrhosis</p> <p>Alpha 1-antitrypsin deficiency and cirrhosis</p> <p>other cirrhosis</p> <p>Surveillance benefit uncertain</p> <p>Hepatitis B carriers younger than 40 (males) or 50 (females)</p> <p>Hepatitis C and stage 3 fibrosis</p> <p>Non-cirrhotic NAFLD</p>	<p>1.5</p> <p>1.5</p> <p>1.5</p> <p>1.5</p> <p>1.5</p> <p>0.2</p> <p>1.5</p> <p>1.5</p>	<p>3-5%/yr</p> <p>3-5%/yr</p> <p>Unknown, but probably > 1.5%/year</p> <p>Unknown, but probably > 1.5%/year</p> <p>Unknown</p> <p><0.2%/yr</p> <p><1.5%/yr</p> <p><1.5%/yr</p>
				<p>Surveillance for HCC should be performed using ultrasonography (level2).</p> <p>Patients should be screened at 6 month intervals (level2).</p> <p>The surveillance interval does not need to be shortened for patients at higher risk of HCC (level3).</p>		
10	Management of hepatitis C virus infection	Saudi Arabia	The Saudi Association for the Study of Liver disease and Transplantation			<p>Patients with cirrhosis caused by hepatitis C are at high risk for the development of HCC and these patients should be regularly screened to detect the onset of early HCC (Grade A)</p> <p>Ultrasound of the abdomen at 6 months intervals is the recommended test that can be used for early detection of HCC in patients with HCV cirrhosis.</p>
11	간세포암종 진료가이드라인	대한민국	대한간암연구회			<p>고위험군(B형 간염 바이러스 양성, C형 간염 바이러스 양성, 간경화증)에 대한 간세포암종 감시검사(복부 초음파 검사 및 혈청 알파태아단백 검사)를 6개월-12개월 간격으로 시행해야 한다(권고안I 아님)</p>

부록 9. 핵심질문별 근거표

1) 핵심질문 1

저자명_연도	Study design	Participants	Intervention	Comparator	Outcome	Results
Chen JG_2003 ⁹⁾	RCT	HBsAg carrier 5,581명 age : 30-69 기간 : 1989-1995 국가 : Qidong country, Juangsu, Province, China.	AFP < 20mg	screening group 3,712, control 1,869	relative survival rates, mortality rate, probability of death	stage I: group A(29.6%), group B(6.0%) relative survival rates: 23.7%(1yr), 7.0%(3yrs), 4.0%(5yrs) in group A, 9.7%(1yr), 4.0%(3yrs), 4.1%(5yrs) in group B mortality rate 차이 없음 (AFP month only 1,138명/10만, control 1,114명/10만) probability of death: 0.83 (95%ci:0.68-.03) relative to the control group
Zhang BH_2004 ¹⁰⁾	RCT	중국, HBs 18,816명, CHB age : 35-59살	AFP < 20mg + USG 6months	screening 9,373, control 9,443	MIR	Mortality rate ratio=0.63 1) survival rate - 1year (screening=65.9%, control=31.2%), 2) 2years (screening=59.9%,control=7.2%), 3) 3years (screening=52.6%,control=7.2%)
El-Serag HB_2011 ¹¹⁾	cohort study	n= 1,480명. (HCV-infected patients who developed HCC during 1998-2007)	-	그룹1 : 0개월 - 6개월 전 검사 그룹2 : 7개월 - 12개월 전 검사 control : 검사안함	mortality risk by using cox proportional hazard model	cox-그룹 1: HR=0.76(95%ci:0.66-0.88) cox-그룹 2: HR=0.81(95%ci:0.1-0.99) cox-그룹 1,2: HR=0.71(95%ci :062-0.82)
Trevisani F_2004 ¹²⁾	case control	1,227 consecutive patients with HCC-> inclusion : 1037	surveillance with US and AFP every 6-12 months (group1)	no surveillance (group 2, 3)	group1 : risk of dealing with an advanced cancer group2 : frequency of effective treatment group3 : survival	1.Reduce (OR=0.18, 95%ci=0.09-0.37) 2.Decrease:73% (group1) vs 57% (group2) vs 31% (group3) 3.leadime(median): 24 months (group1) vs 21 months (group2) vs 7 months (group3)-p=0.0003

Yuen MF_2000 ⁽⁶⁷⁾	cohort study	n= 306명, (hepatitis clinic, screening 실시하여 HCC 진단받은 142명, 증상후 진단받은 164명)	-		median survival	median survival 22 months vs 5 months(p<0.0001)
Trevisani F_2007 ⁽⁶⁸⁾	cohort study	group1 : 252, group2 : 356	liver US AFP performed every 6 or 12months	group1:childB,C and USG+AFP /6 or 12 months group2 : outside	median survival rate	Child B : 17.1 months, 12.0 months Child C : negative study(p=0.022) group2 : median survival 310(p=0.74)
Sarkar M_2012 ⁽⁶⁹⁾	cohort study	1,870 HBsAg (1646-active patients, 947-at risk for HCC)	data were extracted from electronic medical records	-	HCC screening, survival	median survival (screening 6-15 months) 1624 days vs (no screening) 111 days-p=0.02

2) 핵심질문 2

저자명_연도	Study design	Participants	Intervention	Comparator	Outcome	Results
Lu SN 1988 ⁽³⁾	case control	HCC 131명 (남자: 121, 여자:10), control 207명 (남자 195, 여자12) 국가 : Taiwan	-	HCC vs non-HCC	risk factors of primary HCC	1) HBsAg(+):83% in HCC group vs 21% in control group/ OR=21.5, p=0.05, $\chi^2=3.84 >$ HBsAg(+)(-),HCC발생 2) PHC system was significantly lower in the PHC cases
Lee Hs 1993 ⁽⁷⁾	cohort study	n=285 (EIS를 시행받은 간경화증 환자)311명 중) Follow-up: 평균38.5개월 (남자=225, 여자=60) HBsAg(+) 64.6%, 국가 : Korea	AFP+USG, 3-6개월간격	HCC vs non-HCC	annual incidence of HCC, risk factors of HCC	1)Annual incidence of HCC:4.2% 2)Cumulative HCC incidence :1년(2.6%), 2년(6.7%), 3년(18.8%), 4년(18.8%), 5년(21.5%), 6년(26.2%) 3)HCC incidence: HBsAg(+) vs HBsAg(-)=5.2% vs 2.4%,P<0.05 4)HCC incidence: 50세 미만 vs 50세 이상=3.2% vs 9.9%,P<0.05 5)HCC incidence: M vs F =4.5% vs 2.8%,P=0.25 6) 간경화에서 누적 발생률 26.2%(6년)
Yoo KY 1991 ⁽⁸⁾	cohort study	n= 369,742 (30세이상 의료보험가입자, HBsAg, HBsAb 결과가 있는 대상) 국가 : Korea	-	-	income levels, HBsAg, HBsAb, age	HBsAg(+)에서 HCC발생, RR=5.71(95%ci:4.59-7.10)
Huh K 1998 ⁽⁴⁾	case control	n= 892 HCC patients (1991.1-1994.12) 4269 healthy blood donors (1994.1-1994.6) mean age: 52세, rate : men:women=4.3:1, 국가: Korea	-	HCC vs non-HCC	1)positive rates of HBsAg and anti-HCV in patients with HCC 2) estimate the risk of developing HCC in association with HBsAg or anti-HCV positivity	1)HBsAg(+) 72.3% in HCC vs 2.7% in blood donor (OR=17.8,95%ci=4.7-61.5) 2)anti HCV(+) 7.6% in HCC vs 0.3% in blood donor (OR=11.9,95%ci=2.8-52.2)

Tasi JF_1996 ¹⁵⁾	case control	n=361명 (histologically proven HCC patients) 국가 : Taiwan	-	HCC	HBsAg, HBeAg, anti-HCV 양성과 HCC발생의 상관관계	1)case prevalence : HBeAg=20.2%, HBsAg=80.3%, anti-HCV=29.5%, 2) control prevalence : HBeAg=1.9%, HBsAg=20.7%, anti-HCV=2.7%, p<0.0001 3) HCC development was strongly associated with the presence of HBeAg (OR=8.1;95%CI=2.4-27.1), HBsAg(OR=68.4;95%CI=20.5-227.4)anti-HCV: OR=59.3;95%CI=13.6-258.4).
Lee HS_1996 ⁹⁾	cohort study	n=373 17-75 years old 373 LC pts (245 HBV,48HCV, 80NBNC) age : 17-75 years 남/여(81%/19%) 국가 : Korea	HBsAg, anti-HCV, Age Sex	-	1. Annual incidence of HCC 2. Risk of HCC occurrence	Annual incidence of HCC: HBV:6.0%, HCV:9.0%, NBNC:2.3% (HBV vs. NBNC,RR=2.6,P<0.05; HCV vs. NBNC, RR=4.0,P<0.05) Risk of HCC occurrence: Male vs. Female (RR=2.18,95%CI=1.1-4.30) Age: 60-69 vs. 40-49 (RR=1.86,95%CI=1.06-3.28) HBsAg(+)vs.(-) (RR=2.29,95%CI=1.18-4.44) anti-HCV(+)vs.(-) (RR=2.37,95%CI=1.14-4.96)
Evans AA_2002 ²⁰⁾	cohort study	men=58,545 (HBV carriers 15.0%) women=25,340 (HBV carriers 10.7%)	-	-	HCC incidence and risk factors associated with HCC	1)HBsAg positive: RR=18.8, 95%CI=16.0-22.1 2) history of acute hepatitis : RR=2.3, 95%CI=2.0-2.7 3) family history of HCC : RR=2.3 95%CI= 1.9-2.7 4) occupation(patient) : RR=1.5 95%CI=1.3-1.8 5) current alcohol drink : RR=0.9 95%CI= 0.8-1.0 6) current tea drinker: RR=0.9 95%CI= 0.7-1.1 7) drinking well water in 1980s : RR=0.9 95%CI= 0.8-1.0
Sun CA_2003 ²¹⁾	cohort study	12,008 men	HBsAg, Anti-HCV	-	간염발생	HBsAg: RR = 16.1 (95% CI = 10.1-25.7), anti-HCV (RR=3.6, 95%CI = 2.1-6.2)

Tsukuma H ₁ 1993 ²²⁾	cohort study	n= 917 (Cirrhosis is 240, chronic hepatitis 677) age : 40-69 years 국가 : Japan 남:여=60%:40%	Age, Cirrhosis, AFP, HBsAg, anti-HBc, anti-HCV	-	1. Incidence of HCC 2. Risk of HCC occurrence	Cumulative incidence of HCC at 3yrs: (12.5% incirrhosis, 3.8% inchronic patitis) Risk of HCC occurrence: Age60-69 vs.40-49 (RR=6.46,95%CI=1.68-24.93) Cirrhosis vs. chronic patitis (RR=1.93,95%CI=1.08-3.46) AFP> 100 vs.<20 (RR=3.27,95%CI=1.22-8.77) AFP20-99 vs.<20 (RR=3.21,95%CI=1.73-5.96) HBsAg(+)vs.(-) (RR=6.92,95%CI=2.92-16.39) Anti-HB chighiter vs. negative (RR=4.54,95%CI=1.66-12.42) Anti-HCV(+) vs.(-) (RR=4.09,95%CI=1.30-12.85)
Chung WL ₁ 1994 ²³⁾	Case control	Taiwan, 128 HCC vs 384 control	HCC vs non-HCC	HBsAg, anti-HCV 양성 HCC 발생의 상관관계 (relative risk for HCC)	1) HBsAg : 77.3%, RR=13.96, 95%CI=7.82-24.92 2) anti-HCV : 19.5%, RR=27.12, 95%CI=9.83-74.83 3) both : RR= 40.05, 95%CI=12.57-127.6	
Jee SH ₁ 2004 ⁶⁾	cohort study	n= 1,283,112 age : 30-95 years 남/녀(64%/36%) 국가 : Korea	Smoking, Heavy alcohol drinking, HBsAg status	Risk of mortality from HCC	Risk of mortality from HCC Current smoker vs. never-smoker in men (RR=1.4, 95% CI=1.3-1.6) HBsAg (+) vs. (-) men (RR=24.3, 95% CI=21.9-26.9) HBsAg (+) vs. (-) women (RR=54.4, 95% CI=24.8-119.5) Heavy alcohol drinking vs. not drinking in HBsAg (+) men (RR=1.5, 95% CI=1.2-2.0)	
Beasley RP ₁ 1981 ²⁴⁾	cohort study	n= 22,707 국가 : China	HBsAg유무	간염발생	OR계시없음	
Yu MC ₁ 1990 ²⁵⁾	case control	n= 179 (HCC 51, control 128) 남:여 = 65%:35% age : 18-74 years 국가 : America	anti-HCV, HBsAg, anti-HBc	Risk of HCC occurrence	Risk of HCC occurrence anti-HCV(+vs.(-) (RR=10.5,95%CI=3.5-10.5) HBsAg and/or anti-HBc, and/or anti-HBs(+vs.(-) (RR=7.0,95%CI=3.1-16.1)	

Ahn SH ₋ 2001 ²⁶⁾	cohort study	n= 2,020 (HBV, HCV, 그 외 만성 간질 환자) mean age : M47, F50 yrs 국가 : Korea 남:여=64%:36%	Cirrhosis, HBV, HCV, Age≥40	-	Risk of HCC occurrence	Risk of HCC occurrence Cirrhosis(+) vs.(-) (OR=5.9,95%CI=2.51-14.03) HCV(+)/vs.(-) (OR=2.9,95%CI=1.33-6.20) HBV(+)/vs.(-) (OR=1.9,95%CI=1.00-3.55) Age > 40 vs. ≤40 (OR=2.8,95%CI=1.70-4.76)
Yuen MF ₋ 2009 ²²⁾	cohort study	820 HBV	Cirrhosis 여부	-	간염발생	HR= 7.31 (95% CI = 3.76 - 14.21)
Niederau C ₋ 1998 ³³⁾	cohort study	n= 838 CHC (Cirrhosis 141, non-cirrhosis 696) 남:여=57%:43% mean Age : 49.4±14.6 국가 : Germany	Cirrhosis, Disease duration	-	Risk of HCC occurrence	Risk of HCC occurrence Cirrhosis(+)/vs.(-) (RR=17.2,95%CI=2.1-144.4) Disease duration > 14yrs vs. < 5yrs (RR=20.2,95%CI=2.4-170.9)
Villeneuve JP ₋ 1994 ⁷⁰⁾	cohort study	n= 317 asymptomatic HBsAg(+) -369 subjects follow-up : at least 6 mon mean age : 46±8years 국가 : Canada, Montreal	-	-	HBsAg carrier	1)incidence=0,HBsAg(+)에서 HCC 발생 2)no carrier died
Mancebo A ₋ 2013 ⁷¹⁾	prospective observation	n= 450 (alcoholic cirrhosis with CPC A or B) age40-75years 국가 : Spain	abdominal US, AFP every 3-6 months	-	1)Annual incidence of HCC 2)Risk factors for HCC	Annual incidence of HCC 2.6% Cumulative incidence of HCC 13.2% at 5yr,23.2% at 10yr Risk of HCC occurrence Age≥55, <55 HR=2.39 (95%CI=1.27-4.51) PLT count <125,000vs. > 125,000 HR=3.29,95% CI=1.39-7.85
Chen JD ₋ 2010 ²⁾	cohort study	n=20,069 (1,932 in active HBV carrier; 18,137Control) 30-65 years old 남/녀(51%/49%) 국가 : Taiwan	HBV infection	-	1.Incidence of HCC, 2.Risk of HCC occurrence, 3.Incidence of liver-related death, 4.Risk of liver- related death	Annual incidence of HCC(0.06%vs.0.02%,incidence rate ratio 4.4,95%CI=3.2-5.9) Risk of HCC occurrence (HR=4.6,95%CI=2.5-8.3) Annual incidence of liver-related death(0.04%vs.0.02%,incidence rate ratio, 2.1,95%CI=1.5-2.9) Risk of liver-related death (HR=2.1,95%CI=1.1-4.1)

Yun EH_ 2010 ⁷³⁾	case control	n=1,035 (207 HCC, 828 age&gender-matched healthy control) age : 30세이상 남/녀(80%/20%) 국가 : Korea	HBsAg, anti-HCV, Alcohol, Smoking, Family income	-	Risk for HCC occurrence	Risk for HCC occurrence HBsAg (+) vs. (-) (OR=149.3, 95% CI= 77.25-288.65) anti-HCV(+)/vs.(-) (OR=185.05,95% CI=51.61-663.45) Life time alcohol consumption(+)/vs.(-) (OR=17.07,95%CI=4.27-68.25) Smoking(+)/vs.(-) (OR=3.53,95%CI=1.31-9.52) Family income< 4,000\$ vs. ≥4,000\$ (OR=4.26,95%CI=2.15-8.46)
Cheong JY_ 2001 ⁷⁴⁾	cohort study	n= 994 (HCC90, M683,F311) follow-up : 1990.01-1998.12 국가 : Korea	AFP, USG screening 3개월 - 6개월 간격	HCC vs non-HCC	Risk Factors for Hepatocellular Carcinoma	Risk Index (RI) for HCC =eA< 단,A=6.2543+(1.7219×간경화)+(0.7339×만성간염)+(1.2631×C형간염)+(0.7754×B형간염)+(1.3145×연령(40세이상))+(0.3×남성)+(0.8257×AFP(20IU/mL이상))+(0.2830×ALT(40IU/L이상))+(0.5840×상습적음주자)+(0.2221×미확인증주력) > Probability for HCC= RiskIndex/ (1+RiskIndex)
Khalili M_ 2011 ⁷⁵⁾	cross-sectional survey of primary care and specialty providers	n=109 healthcare providers (87% primary care, 9% hepatologist & gastroenterologist)	-	HCC screening vs no screening	factors associated with HCC screening	1) age: OR=0.7,95%CI=0.3-1.7 2) female :OR=0.5,95%CI=0.1-1.6 3) provider race :OR=0.4, 95%CI=0.1-1.6 4) more than 10 years in practice:OR=1.3,95%CI=0.3-6.7 5) specialty :OR=0.2,95%CI=0.3-6.7 6) familiarity with AASLD practice guidelines on HCC screening :OR=1.9, 95%CI=0.5-6.5 7) more than 24% Asian patients in practice; OR=4.5,95%CI:1.3-15.3 8) provider knowledge score : OR=1.9, 95%CI=1.01-3.6 9) provider barrier score : OR=1.01, 95%CI=0.7-1.4
Beasley RP_ 1988 ⁷⁶⁾	cohort study	civil- servants M 22,707 HBsAg(+) 3454: age& province of origin matched19,253 age : 40-59	-	HCC vs non-HCC	HCC incidence between HBsAg(+) and HBsAg(-)	HBsAg+=152명, relative risk= 98, 95%CI=50.2-193.0

<p>Degos F₋ 2000⁷⁾</p>	<p>cohort study</p>	<p>n=416 (HCV associated LCpts) median Age : 57 (IQR:46-64) 국가 : France</p>	<p>Age > 57yrs, Male, Esophageal varix, Platelet, Bilirubin</p>	<p>-</p>	<p>1. Incidence of HCC 2. Risk of HCC occurrence</p>	<p>Cumulative incidence of HCC at 5yr=13.4% (95%CI=9.0-17.8%) HR of HCC occurrence: Age > 57 vs. < 57 (HR=3.78,95%CI=1.77-8.05) Male vs. Female (HR=2.13,95%CI=1.26-4.45) Esoph age alvarix vs. novarix (HR=2.36,95%CI=1.26-4.45) *PLT count < 10K vs. > 10K (HR=1.69,95%CI=0.99-3.17) *Bilirubin > 15, vs. < 15 (HR=1.14,95%CI=0.61-2.13) cf. Alcohol > 40g, and smoking is not significant Alcohol > 40g vs. < 40g (HR=0.56,95%CI=0.26-1.23) Tobacco vs no tobacco (HR=1.01,95%CI=0.99-1.02)</p>
<p>Caballeria L₋ 2001⁷⁸⁾</p>	<p>case control</p>	<p>140 PBC, 140 HCV cirrhosis</p>	<p>Cirrhosis 여부</p>	<p>-</p>	<p>간염발생</p>	<p>OR 제시없음</p>
<p>Lee SH₋ 2011⁷⁹⁾</p>	<p>cohort study</p>	<p>796 biopsy proven B형간염</p>	<p>advanced fibrosis</p>	<p>-</p>	<p>간염발생</p>	<p>HR=5.13(95%CI=1.58-16.19)</p>
<p>Mair RD₋ 2012⁸⁰⁾</p>	<p>cohort study</p>	<p>379 cirrhosis</p>	<p>HBsAg, Anti-HCV</p>	<p>-</p>	<p>간염발생</p>	<p>viral vs. non-viral (HR=3.6, 95% CI=1.3-10.1)</p>
<p>Lok AS₋ 2009⁸¹⁾</p>	<p>cohort study</p>	<p>1005 HCV</p>	<p>Cirrhosis 여부</p>	<p>-</p>	<p>간염발생</p>	<p>HR=0.90 (95% 제시 없음, F4 vs F3비교)</p>
<p>Manno M₋ 2004⁸²⁾</p>	<p>case control</p>	<p>n= 296 (HBsAg+ blood donor), control= 157 (blood donor)</p>	<p>HBsAg+</p>	<p>-</p>	<p>간염발생</p>	<p>OR 제시 없음</p>
<p>Yang HI₋ 2010⁸³⁾</p>	<p>cohort study</p>	<p>3653 HBsAg+</p>	<p>-</p>	<p>-</p>	<p>간염발생</p>	<p>제시 없음</p>

Fattovich G_1995 ⁽⁸⁴⁾	cohort study	n= 349 (compensated HBV LC pts) 남:여=87%:23% age : 39-78 years 국가: 유럽7개국 (ex)이탈리아)	Age, Liver firmness, Platelet count	-	1.Incidence of HCC 2.Probability of HCC occurrence	Cumulative incidence of HCC at 3yr,5yr, and 10yr: 3%,6%,15%, respectively Probability of HCC at 5yrs: Age≤44, vs > 44 (Probability)0.02 vs. 0.09,P=0.005) Liver firmness (+)vs.(-) (Probability)0 vs. 0.10,P=0.01) Platelets > 120K vs. ≤120K (Probability)0.04 vs. 0.11,P=0.008) *AFP는 단변량 분석에서는 유의하였으나, 다변량 분석에서는 유의하지 않았음.
Chiaromonte M_1999 ⁽⁸⁵⁾	cohort study	n= 259 (LC due to viral hepatitis) (HBV 66, HCV 166, HBV/HCV co-infection 27) age : 19-80 years 국가 : Italy 남:여 = 61%:39%	HBsAg(+),anti-HCV(+), HBsAg(+)/anti-HCV(+), Age > 50, Male,	-	1.Incidence of HCC 2.Risk for occurrence of HCC	Incidence of HCC per 100 person - year: HCV: 3.7 HBV: 2.0 HBV/HCV: 6.4 HR for the occurrence of HCC: Age > 50 vs. ≤50 (HR=4.5,95%CI=2.1-9.4) Male vs. Female (HR=2.8,95%CI=1.1-5.3) HBV/HCV co-infection(+)/vs.(-) (HR=2.3,95%CI=1.1-4.6)((-) 어떻게 정의된 것인지?)
McMahon BJ_2001 ⁽⁸⁶⁾	cohort study	1) USA Alaska 2) 1,536 Alaska Natives with chronic hepatitis B(HBsAg(+)) 3) median of 12.3 years		-	incidence of HCC, risk factors	1) incidence =1.9/1,000 carrier years 2) risk factors for HCC was Yupik Eskimo ethnicity, HBeAg reversion (anti-Hbe to Hbe)

3) 핵심질문 3

저자명_연도	Study design	Participants	Intervention	Comparator	Outcome	Results
Santagostino E_2003 ³⁵⁾	cohort study	국가: Italy 기관: 11개 기관 나이: 33세(8-82) 인원: 559명(남547/여12) 환자: hemophilia A/B환자로 HCV 감염 환자 (HCV-RNA양성)	6개의 센터에서는 6개월 간격으로 surveillance(liver US, AFP level)	5개 기관에서는 12개월마다 추적관찰	1. detection of tumor 2. overall HCC incidence 3. HCC risk factor (Age, older than 62y, Age at HCV infection, older than 40y, AFP level at entry, higher than 11ng/mL, ALT level at entry, higher than 176IU/L, Alcohol intake, more than 80g/d) 4. liver related death 5. Number of nodules 6. Tumor size, mm 7. Vascular invasion 8. Type of Treatment 9. Survival(month)	2926명의 환자 중 643명이 inclusion에 해당되었으며 559명이 최종적으로 6년간의 surveillance를 끝냄. 8명이 HCC에 걸렸으며 6개월 f/u한 군은 5/210(2.4%) 12개월 f/u한 군은 3/349(0.6%)의 HCC가 발견되었다.
Santi V_2010 ³⁶⁾	retrospective observational study	국가: Italy 기관: 6개 인원: 648명 남: 456명 여: 192명 환자: 간경화증과 간암이 있으며 간암의 병기가 기록되어 있는 환자	Group 1: 510(78.6%) patients with HCC detected during semiannual surveillance.	Group 2 139 (21.4%) cases with HCC detected during yearly surveillance.	1. independent risk factors for the detection of a HCC 2. survival time 3. Variable associated with the mortality	group 1: 6개월 f/u, 남/녀 358/152 leadtime 141일 보정하여 40.3 (95%ci=34.9-45.7) group 2: 12개월 f/u, 남/녀 99/40 가) multiple regression에서 매우 조기 상(i.e. solitary nodule > 2cm or multinodular tumor or with/without vascular invasion and/or metastases) 간암발생 OR=5.99 (95%ci=2.57-13.98) 나) age, plt count, AFP, C-Pclass, esophageal varix를 보정한 후 cox model 로 분석할 때 annual surveillance는 HR=1.39[95%ci=1.05-1.82]

Han KH_2013 ³⁴⁾	retrospective observational study	<p>국가: Korea 기관: 1개 인원: 간암환자 400명/ 고위험군 10,307명 남:289명 여:111명 환자: 만성 B형 간염 환자와 간경화증 환자</p>	<p>group 1 : 6개월 이내 이내에 US와 AFP f/u</p>	<p>group 2 : 6개월 이후 US와 AFP f/u</p>	<p>1. overall survival 2. Comparison of clinical outcome and survival according to surveillance interval 3. predictors of survival</p>	<p>1. The median survival was 29 months, with 1-,3-,and5-year survival rates of 75%,43%,and 22%, respectively 2.mean tumor size (Group1:3.0±1.7cm,group2:4.0±2.6cm, P<0.001) Curative treatment (resection, group1:group2=18.7% vs. 12.2%, P=0.03) 5-year survival (group1:group2=31.4% vs. 23.3%, P=0.026) 3.Child-Pugh class [HR=3.42;P<0.001],AFP level>400ng/mL at diagnosis (HR=1.79;P=0.01),and Japanese TNM stage (HR=1.95;P<0.001) were independent</p>
Wang JH_2013 ³⁷⁾	RCT	<p>국가: Taiwan 기관:1개 지역 (Tainan) 나이:57세(34~85) 인원: 남370/여374 환자: 혈소판<150K HBsAg+ antiHCV+</p>	<p>4개월마다 f/u: liver US, 1 cm이상의 결절소견보이는 경우 추가 검사시행</p>	<p>12개월마다 f/u</p>	<p>1.HCC incidence 2.HCC 발생과 연관된요소 3.두 그룹간의 4년생존율 4.두 그룹간의 중앙위크기</p>	<p>10개 지역 28722명 중 inclusion에 해당하는 1581명을 대상으로 두 그룹으로 나눔. HCC 39명 발생 4개월마다 f/u 391/785명--최종 387명(52%) -->46명에서 liver nodule발견->24명HCC(61.5%) 12개월마다 f/u 365/796명--최종 357명(48%) -->28명에서 liver nodule발견->15명 HCC(38.5%)</p>
Han KH_2000 ⁸⁷⁾	cohort study	<p>국가: Korea 기관: 1개 기관 나이: 57세(34~85) 인원:237 (남:12.7:1) 환자:간암 진단 환자</p>	<p>간암 발생 위험군(만성 B형, C형 바이러스 간질환(만성 간염 바이러스 보유자, 만성 간염환자, 간경화 환자 포함), 그 외의 만성 간질환 환자 (알코올성 간질환, 비알코올성 간질환 환자)) 중 1년이상의 기간에 3~12개월 간격으로 AFP, 간기능 검사, 간 초음파 검사를 정기적으로 반복하여 일정기간동안 받아온 환자</p>	<p>간암 검진을 받지 않는군(1년 이상의 기간에 3~12개월 간격으로 혈청 AFP, 간기능 검사, 복부 초음파 검사 정기적으로 반복하여 일정기간 동안 받지 않는 군)</p>	<p>1. 간암 진단 후 생존 기간 2. 간 초음파 검사 간격에 따른 중앙 크기와 크기에 따른 생존기간 3. HCC 진단시절 중 AFP 수치 4. 간염 보유자, 만성 간염, 간경화증 환자에 따른 간암 발생률 차이 5. 간암 발생 위험요소 (간경화, 만성 간염, 바이러스 감염종류, 나이)</p>	<p>간암의 진단: 총220명/14529명 6개월 이내: 3개월 이내에서 23명,4~6개월 78명 6개월 이상:7~12개월 80명 >12개월 39명 6개월 이하 24개월, 6개월 초과 20개월 통계적 유의성 없음 12개월 이상군 16.5개월</p>

Trevisani F ₋ 2002 ⁸⁸⁾	retrospective observational study	국가:Italy 기관:821명 인원:821명 환자:간경화증과 간암이 있으며 간암의 병기가 기록되어 있는 환자	그룹 1 : 6개월마다 추적 관찰	그룹 2:12개월 마다 추적관찰 그룹 3:증상이 있을 때 검사시행	1.Prevalence of individuals fulfilling the Milano criteria for liver transplantation at the time of cancer diagnosis in patients aged <60 yr 2.type of treatment 3.survival time	group1(215명): 6개월마다 US, AFP group2(155명): 12개월마다 US, AFP group3(451명): 증상이 있거나 다른 병을 검사할 때 5년 생존율 group1:36개월(lead time 239일 보정후 28m) group2:34개월(lead time 98일 보정후 31m) group3:14개월
Trinchet JC ₋ 2011 ⁸⁹⁾	RCT	국가: France, Belgium 기관:43개 인원:1,278명 남:883여:395 환자:CPCA, B/HBV, HCV, alcoholicLC/ hereditary hemochromatosis/ no complication of LC	US every 3 months	US every 6 months	1. prevalence of HCC≤3cm	10,307명의 고위험 수검자 중 400명에서 간암 발견 219명은 6개월 이내로 US, AFP/α 181명은 6개월 이상의 간격으로 US, AFP/α Cox regression에서 surveillance interval <6/> 6mo: HR=1.01(95%CI:0.91-1.24)

4) 핵심질문 4

저자명_연도	Study design	Participants	Intervention	Comparator	Outcome	Results	Remark (AFP 기준)
Arrigoni A_1988 ⁽⁴²⁾	prospective observational	164 cases Mean 57±9 years (36-79) M:F=1.9:1 Italy	US/AFP	Histology or arteriography	HCC detection	US sensitivity 0.69 (0.41-0.89) Us with AFP sensitivity 0.75 (0.48-0.93)	20ng/mL
Blondi L_2001 ⁽⁴³⁾	cohort study	313 cases 56.8 (11.97) M: 193, F: 120 Italy	US/AFP	Histology or CT	HCC detection	US sensitivity 0.82 (0.70-0.91) Us with AFP sensitivity 0.82 (0.70-0.91)	200ng/mL
Caturelli E_2002 ⁽⁴⁴⁾	prospective observational	1,599 cases 66.6 (28-81) M: 1060, F: 539 Italy	US/AFP	Histology or AFP>200 with mass on imaging	HCC detection	US sensitivity 0.98 (0.96-0.99) Us with AFP sensitivity 0.99 (0.96-0.99)	200ng/mL
Cottone M_1994 ⁽⁴⁵⁾	prospective observational	147 cases with LC Child A Mean 58 (44-77) years, M: 81, F: 65 Italy	US/AFP	Histology	Sensitivity	US sensitivity 0.87 (0.69-0.96) Us with AFP sensitivity 0.87 (0.69-0.96)	20ng/mL 50ng/mL 100ng/mL
Henrion J_2000 ⁽⁴⁶⁾	cohort study	141 cases 20-84 M: 109 F: 32 Belgium	US/AFP	Histology, CT or MRI	HCC detection	US sensitivity 0.67 (0.22-0.96) Us with AFP sensitivity 1.0 (0.54-1.0)	20-200ng/mL
Kobayashi K_1985 ⁽⁴⁷⁾	observational	95 cases 42-73 years of age Mean 56.5 M: 71, F:24 Japan	US/AFP	Histology or angiography, FU	HCC detection	US sensitivity 0.5 (0.16-0.84) Us with AFP sensitivity 0.5 (0.16-0.84)	400ng/mL
Oka H_1990 ⁽⁴⁸⁾	prospective observational	140 cases Mean 54.9 year M: 95, F:45 Japan	US/AFP	CT or arteriography	HCC detection	US sensitivity 0.68 (0.51-0.81) Us with AFP sensitivity 0.8 (0.64-0.91)	100ng/mL

Pateron D_ 1994 ⁴⁹⁾	prospective observational	118 cases with LC Mean 55±12 M: 68, F: 50 France	US/AFP	Histology or CT	HCC detection	US sensitivity 0.23 (0.05-0.54) Us with AFP sensitivity 0.38 (0.14-0.68)	15ng/mL, 100ng/mL
Sangiovanni A_ 2004 ⁵⁰⁾	prospective observational	417 cases mean: 53(36-72) years (M:285) Italy	US/AFP	Histology, CT or arteriography	HCC detection	US sensitivity 0.5 (0.41-0.60) Us with AFP sensitivity 0.5 (0.41-0.60)	20ng/mL
Sangiovanni A_ 2006 ⁵¹⁾	cohort study	214 cases 55±7 (M: 144) Italy	US/AFP	Histology or AFP>200 with mass on imaging	HCC detection	US sensitivity 0.5 (0.38-0.62) Us with AFP sensitivity 0.5 (0.38-0.62)	20ng/mL
Santagostino E_ 2003 ⁵²⁾	Prospective multicenter cohort study	559 cases with hemophilia M : 547 F : 12 Mean 33(8-82) Italy	US/AFP	Histology or AFP>400 with mass on ultrasound, CT or MRI	HCC detection	US sensitivity 0.25 (0.03-0.65) Us with AFP sensitivity 0.25 (0.03-0.65)	400ng/mL
Tradati F_ 1998 ⁵³⁾	Prospective multicenter cohort study	385 with hemophilia M : 337 F : 8 Italy	US/AFP	Histology or AFP>400 with mass on imaging	HCC detection	US sensitivity 0.33 (0.04-0.78) Us with AFP sensitivity 0.33 (0.04-0.78)	400ng/mL
Zoli M_1996 ⁵⁴⁾	observational	164 cases M : 75, F : 89 60±9 (23-84)	US/AFP	Biopsy or CT	HCC detection	US sensitivity 0.91 (0.76-0.98) Us with AFP sensitivity 0.91 (0.76-0.98)	20ng/mL
D'Onofrio M_ 2008 ⁵⁵⁾	observational	128 cases with LC with focal lesions	US/AFP	CT, MRI, Angiography	HCC detection	US sensitivity 0.86, Specificity 0.57 US with AFP sensitivity 0.90, Specificity 0.90	20ng/mL
Mok TS_2004 ⁵⁶⁾	Prospective single center cohort study	103 cases with elevated AFP M: 80, F:23 47.5 (40-69)	US/AFP	Lipidol CT/Biopsy	HCC detection	US with AFP sensitivity 0.86, Specificity 0.82	20ng/mL
Singal AG_ 2012 ⁵⁷⁾	Prospective single center cohort study	446 cases with liver cirrhosis M :259, F:187 52.8 (23.6-82.4)	US/AFP	Dynamic CT or MRI	HCC detection	US sensitivity 0.43, Specificity 0.91 US with AFP sensitivity 0.90, Specificity 0.83	20ng/mL

부록 10. 핵심질문별 비뚤림 위험표

1) 핵심질문 1

▶ 도구 : Risk of Bias Assessment tool for Nonrandomised Study (RoBANS)

저자명_연도	대상군 비교 가능성	대상군 선정	교란변수	노출 측정 영역	평가자의 눈가림	결과 평가	불안정한 결과 자료	선택적 결과 보고
El-Serag HB_ 2011 ¹¹⁾	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
Franco Trevisani_2004 ¹²⁾	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
Yuen MF_ 2000 ⁶⁷⁾	낮음	낮음	높음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
Trevisani F_ 2007 ⁶⁸⁾	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
Sarkar, M_ 2012 ⁶⁹⁾	낮음	낮음	높음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음

▶ 도구 : Cochrane Risk of Bias (RoB)

저자명_연도	무작위 배정순서 생성	배정순서 은폐	연구 참여자, 연구자에 대한 눈가림	결과평가에 대한 눈가림	불충분한 결과자료	선택적 보고	그 외 비뚤림
Chen JG_2003 ³⁹⁾	불확실	불확실	낮음	높음	낮음	낮음	높음
Zhany BH_2004 ¹⁰⁾	불확실	불확실	낮음	높음	낮음	낮음	높음

2) 핵심질문 2

▶ 도구 : Risk of Bias Assessment tool for Nonrandomised Study (RoBANS)

저자명_연도	대상군 비교 가능성	대상군 선정	교란변수	노출측정 영역	평가자의 눈가림	결과 평가	불완전한 결과 자료	선택적 결과 자료
Lu SN_ 1988 ¹³⁾	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
Lee Hs_ 1993 ¹⁷⁾	낮음	낮음	높음	낮음	불확실	낮음	낮음	낮음
Yoo KY_ 1991 ¹⁸⁾	낮음	낮음	높음	낮음	불확실	불확실	낮음	낮음
Huh K_ 1998 ¹⁴⁾	낮음	낮음	불확실	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
Tasi JF_ 1996 ¹⁵⁾	낮음	낮음	높음	낮음	불확실	불확실	낮음	낮음
Lee HS_ 1996 ¹⁹⁾	높음	높음	높음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
Evans AA_ 2002 ²⁰⁾	낮음	높음	낮음	낮음	낮음	불확실	불확실	낮음
Sun CA_ 2003 ²¹⁾	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	불확실	낮음	낮음
Tsukuma H_ 1993 ²²⁾	불확실	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	불확실	낮음
Chuang WL_ 1994 ²³⁾	낮음	낮음	불확실	낮음	불확실	낮음	낮음	낮음
Jee SH_ 2004 ¹⁶⁾	불확실	낮음	높음	높음	높음	낮음	낮음	낮음
Beasley RP_ 1981 ²⁴⁾	불확실	낮음	불확실	낮음	불확실	불확실	낮음	낮음
Yu MC_ 1990 ²⁵⁾	낮음	낮음	높음	낮음	낮음	낮음	불확실	낮음
Ahn SH_ 2001 ²⁶⁾	불확실	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	불확실	낮음
Yuen MF_ 2009 ³²⁾	높음	낮음	낮음	높음	낮음	낮음	낮음	낮음
Niederer C_ 1998 ³³⁾	불확실	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	불확실	낮음

3) 핵심질문 3

▶ 도구 : Risk of Bias Assessment tool for Nonrandomised Study (RoBANS)

저자명_연도	대상군비교 가능성	대상군 선정	교란변수	노출 측정 영역	평가자의 눈가림	결과 평가	불안전한 결과 자료	선택적 결과 보고
Santagostino E_ 2003 ³⁵⁾	높음	낮음	높음	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음
Santi V_ 2010 ³⁶⁾	낮음	낮음	낮음	낮음	높음	낮음	불확실	낮음
Han KH_ 2013 ³⁴⁾	낮음	낮음	낮음	높음	낮음	낮음	낮음	낮음
Han KH_ 2000 ⁸⁷⁾	높음	높음	높음	높음	높음	낮음	낮음	낮음
Taviani F_ 2002 ⁸⁸⁾	낮음	낮음	낮음	낮음	높음	낮음	낮음	낮음

▶ 도구 : Cochrane Risk of Bias (RoB)

저자명_연도	무작위 배정순서 생성	배정순서 은폐	연구 참여자, 연구자에 대한 눈가림	결과평가에 대한 눈가림	불충분한 결과자료	선택적 보고	그 외 비뮴리
Wang JH_ 2013 ³⁷⁾	낮음	낮음	낮음	낮음	높음	불확실	낮음
Trinchet JC_ 2011 ⁸⁹⁾	낮음	낮음	높음	낮음	낮음	낮음	낮음

4) 핵심질문 4, 5

▶ 도구 : Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies II (QUADAS 2)

저자명_연도	비밀림의 위험					적용가능성		
	환자선택	대상진단검사	표준검사	연구의 흐름과 시간	환자선택	대상진단검사	표준검사	
Arrigoni A_ 1988 ⁴²⁾	불확실	낮음	높음	낮음	높음	높음	낮음	
Blondi L_ 2000 ⁴³⁾	낮음	낮음	높음	낮음	불확실	높음	불확실	
Caturelli E_ 2002 ⁴⁴⁾	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	높음	높음	
Cottone M_ 1994 ⁴⁵⁾	낮음	낮음	높음	낮음	높음	높음	낮음	
Henrion J_ 2000 ⁴⁶⁾	낮음	낮음	낮음	낮음	높음	높음	낮음	
Kobayshi K_ 1985 ⁴⁷⁾	높음	낮음	높음	높음	높음	높음	높음	
Oka H_ 1990 ⁴⁸⁾	낮음	낮음	낮음	낮음	높음	높음	낮음	
Pateron D_ 1994 ⁴⁹⁾	높음	낮음	높음	낮음	낮음	높음	낮음	
Sangiovanni A_ 2004 ⁵⁰⁾	낮음	낮음	불확실	낮음	높음	높음	불확실	
Sangiovanni A_ 2006 ⁵¹⁾	낮음	낮음	낮음	낮음	높음	높음	높음	
Santagostino E_ 2003 ⁵²⁾	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	높음	높음	
Tradati F_ 1998 ⁵³⁾	낮음	낮음	낮음	낮음	낮음	높음	높음	
Zoil M_ 1996 ⁵⁴⁾	높음	낮음	높음	높음	낮음	높음	낮음	
D'Onfrío M_ 2008 ⁵⁵⁾	높음	높음	낮음	낮음	낮음	높음	높음	
Mok TS_ 2004 ⁵⁶⁾	낮음	낮음	낮음	낮음	높음	높음	높음	
Singal AG_ 2012 ⁵⁷⁾	낮음	낮음	낮음	낮음	높음	높음	높음	

부록 11. 핵심질문별 근거 요약표

1) 핵심질문 1

KQ1 compared to for					
Patient or population: patients with Settings: Intervention: KQ1 Comparison:					
Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI) Assumed risk Corresponding risk KQ1	Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
mortality	Study population	RR 0.60 (0.39 to 0.92)	18816 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ moderate ¹	
	6 per 1000	3 per 1000 (2 to 5)			
	Moderate				

*The basis for the assumed risk (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The corresponding risk (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence
High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.
Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

¹ 비무작위연구 2개에서 동일하게 사망이 감소되는 근거가 있음(RR=0.71(0.62,0.81)(I²=0%)으로 근거가 허니이니 연구결과의 일관성을 지지함

2) 핵심질문 2

KQ2 for

Patient or population: patients with

Settings:

Intervention: KQ2

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI) Assumed risk Control	Relative effect (95% CI)	No. of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
HBsAg(+) ^a 와 HCC발생과의 관련성	Study population	RR 9.22 (4.91 to 17.34)	0 (13 studies)	See comment	
	See comment	See comment			
	Low				
	20 per 1000	184 per 1000 (98 to 347)			
	High				
Anti HCV(+) ^a 와 HCC발생과의 관련성	Study population	RR 5.95 (2.65 to 13.38)	0 (9 studies)	See comment	
	See comment	See comment			
	Low				
	High	1 per 1000 (1 to 3)			
	20 per 1000	119 per 1000 (53 to 268)			
Cirrhosis	Study population	Not estimable	0 (3 studies)	See comment	
	See comment	See comment			
	Moderate				
	Study population	RR 2.80 (1.7 to 4.76)	0 (1 study)	See comment	
	See comment	See comment			
AGE_40	Study population	HR 3.28 (2.18 to 4.94)	0 (6 studies)	See comment	
	See comment	See comment			
	Moderate				
	Study population				
	See comment	See comment			

*The basis for the assumed risk (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The corresponding risk (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; HR: Hazard ratio;

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

3) 핵심질문 3

KQ3 for ⁴

Patient or population: patients with ¹

Settings: ²

Intervention: KQ3³

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI) ³	Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
Assumed risk ³ Control ³	Corresponding risk ³ KQ3 ³				
6mo vs 12mo_detection_RCT ³	42 per 1000 ³ 0 per 1000 ⁴ (0 to 0) ³	Not estimable ³	744 ⁴ (1 study) ³	⊕⊕⊕⊕ ⁴ very low ^{1,2,3,4,3}	⁴
6mo vs 12mo_detection_NRS ³	Study population ³ See comment ³	HR 1.39 ⁴ (1.05 to 1.84) ³	0 ⁴ (2 studies) ³	See comment ³	⁴
	Moderate ³				
6mo vs 12mo_mortality ³	Study population ³ See comment ³	RR 1.18 ⁴ (1.02 to 1.36) ³	0 ⁴ (2 studies) ³	See comment ³	⁴
	Moderate ³				

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI). ⁴

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; HR: Hazard ratio; ⁴

GRADE Working Group grades of evidence ⁴

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect. ⁴

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate. ⁴

Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate. ⁴

Very low quality: We are very uncertain about the estimate. ⁴

¹ F/U 6MO 387명(52%) VS 12MO 357명(48%)⁴

² 1개 연구밖에 없음, 일관성을 평가하기 제한적임⁴

³ 6개월과 12개월을 비교해야하기에 증재군이 4개월군으로 6개월에 대한 간접성이 있음⁴

⁴ 불충분한 사건발생 낮음³

4) 핵심질문 4, 5

KQ4 compared to for [⚡]

Patient or population: patients with [↓]

Settings: [↓]

Intervention: KQ4[↓]

Comparison: [⚡]

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI) [⚡] Assumed risk [⚡] KQ4 [⚡]	Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
true positive [⚡]	See comment [⚡] See comment [⚡]	Pooled sensitivity [⚡] 0.80(0.77-0.83) [⚡]	4323 [↓] (16 studies) [⚡]	⊕⊕⊕⊕1) [↓] very low [⚡]	[⚡]
false positive [⚡]	Study population [⚡] See comment [⚡] Moderate [⚡]	Pooled false positive rate [⚡] 0.06(0.03-0.12) [⚡]	3508 [↓] (9 studies) [⚡]	⊕⊕⊕⊕2) [↓] low [⚡]	[⚡]
false negative [⚡]	Study population [⚡] See comment [⚡] Moderate [⚡]	Pooled false negative rate [⚡] 0.20(0.17-0.23) [⚡]	4323 [↓] (16 studies) [⚡]	⊕⊕⊕⊕1) [↓] very low [⚡]	[⚡]
true negative [⚡]	Study population [⚡] See comment [⚡] Moderate [⚡]	Pooled specificity [⚡] 0.94(0.93-0.95) [⚡]	3508 [↓] (9 studies) [⚡]	⊕⊕⊕⊕2) [↓] low [⚡]	[⚡]

1) Risk of bias, imprecision, inconsistency : serious(-1)[↓]

2) Risk of bias, inconsistency : serious(-1)[↓]

CI: Confidence interval; **RR**: Risk ratio; [⚡]

GRADE Working Group grades of evidence.[↓]

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect. [↓]

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate. [↓]

Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate. [↓]

Very low quality: We are very uncertain about the estimate.[⚡]

부록 12. 7대 암종 검진 권고안 용어 색인

국문	영문	설명
과진단	Overdiagnosis	환자가 암이 아닌 다른 원인으로 사망할 것인데도 검진을 시행하여 암이 있다고 진단하는 경우
수용개작	Adaptation	4가지 기준을 모두 만족한 경우 1) 기존의 암검진 관련 국내외 진료지침(권고안)(혹은 systematic review)이 전체의 핵심질문을 모두 포함하는 경우 2) 암검진 관련 국내외 진료지침(권고안)(혹은 systematic review)이 5년 이내에 개발되었고 결정적인 추가 근거가 없는 경우 3) 암검진 관련 국내외 진료지침(권고안)(혹은 systematic review)이 근거 중심방법론을 사용한 경우(체계적 문헌 검색에 대한 보고가 있고, 권고와 지지 근거 사이에 명확한 연계가 있는 것, 혹은 AGREE 방법론 점수가 50% 이상인 경우) 4) 암검진 관련 국내외 진료지침(권고안)이 국가 혹은 대표적인 학회에서 개발한 경우
선별검사, 검진	Screening	특정한 질병이 있을 확률에 근거하여 질병 유무를 분류하고자, 아직 증상이 없는 사람에게 진단검사법을 적용하는 것
임상진료지침	Clinical Practice Guideline	여러 치료법들에 대한 이득과 위해에 대한 연구들을 토대로 체계적 고찰을 통해 얻어진 정보로 최적의 치료법을 권고하는 진술. 즉, 의사가 환자의 질환을 진단하고 치료하는데 의사결정을 돕기 위해 체계적으로 개발된 지침
RCT	Randomized Controlled Trial, RCT	연구대상이 되는 집단을 무작위로 선정한 후, 실험군에는 연구 목적이 되는 선별검사를 제공하여 일정기간 추적관찰을 통해 대조군과 비교하여 선별검사의 효과를 검사하는 방법
필요선별검사수	Number Needed to Screening, NNS	사망 1례를 예방하기 위한 선별 검사수
병기이전	Stage Shift	검진을 함으로써 암을 낮은 병기에 발견
중간 암	Interval Cancer	권고되는 검사 간격 사이에 발생하는 암
코호트내 환자대조군연구	Nested case control study	전향성 코호트 연구나 후향성 코호트 연구에서 파생되는 연구로, 코호트연구를 진행하면서 어떤 시점까지 발생된 대상(환자군)과 기타대상자로 환자-대조군 분석을 수행하는 연구
비뚤림	Bias	체계적인 오류로 결과나 추정에 있어 참값으로부터 벗어남
비일치성	Inconsistency	결과의 설명되지 않는 이질성을 의미함
비직접성	Indirectness	간접비교이거나 비직접적인 인구집단을 대상으로 한 연구, 또는 비직접적인 중재 및 비교중재를 적용한 경우, 그리고 환자에게 중요한 결과(patient-important outcome) 대신 대리결과를 사용한 경우 발생함
비정밀성	Imprecision	연구 대상수가 적거나 사건이 드물면 추정치의 신뢰구간이 넓어지며 발생함
상대위험도	Relative Risk, RR	코호트 연구에서 연관성을 설명하는 지표로 사용되며, 노출군(exposed group)과 비노출군의 질병발생률의 비(ratio)
교차비	Odds Ratio, OR	환자-대조군 연구(case-control)에서 연관성을 설명하는 지표로 사용되는 상대위험도의 추정치
암사망률	Cancer specific mortality	선별검사를 시행한 수에 대한 암으로 인한 사망자 수
전체사망률	All cause mortality	모든 원인으로 인한 사망률

1. Omata M, Lesmana LA, Chen PJ, et al. Asian Pacific Association for the Study of the Liver consensus recommendations on hepatocellular carcinoma. *Hepato Int*. 2010;4:439-74.
2. Academy of Medicine Singapore, College of Family Physicians singapore, Chapter of Respiratory Physicians Chapter of Medical Oncologists College of Physicians singapore. Cancer Screening MOH Clinical Practice Guidelines. 2010.
3. New Zealand Guidelines Group (NZGG). Suspected Cancer in primary Care, Guidelines for investigation, referral and reducing ethnic disparities. 2009.
4. National Institute for Health and Care Excellence. Hepatitis B (chronic), Diagnosis and management of chronic hepatitis B in children, young people and adults. 2013.
5. Kokudo N, Makuuchi M. Evidence-Based Clinical Practice Guidelines for Hepatocellular Carcinoma in Japan: the J-HCC Guidelines. *J Gastroenterol*. 2009;44(suppl 19):119-21.
6. European Association for the Study of the Liver. The Burden of Liver disease in Europe, a review of available epidemiological data. 2013.
7. Bruix J, Sherman M, AASLD Practice Guideline. Management of Hepatocellular Carcinoma: An update. *Hepatology*. 2011;53(3):1020-2.
8. Korean Liver Cancer Study Group, National Cancer Center. Practice guidelines for management of hepatocellular carcinoma 2009. *Korean J Hepatol*. 2009;15:391-423.
9. Chen JG, Parkin DM, Chen QG, et al. Screening for Liver cancer: results of a randomised controlled trial in Qidong, China. *J Med Screen*. 2003;10(4):204-209.
10. Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2004;130(7):417-22.
11. El-Serag HB, Kramer JR, Chen GJ, et al. Effectiveness of AFP and ultrasound tests on hepatocellular carcinoma mortality in HCV-infected patients in the USA. *Gut*. 2011;60(7):992-7.
12. Trevisani F, Cantarini MC, Labate AM, et al. Italian Liver Cancer (ITALICA) group. Surveillance for hepatocellular carcinoma in elderly Italian patients with cirrhosis. Effects on cancer staging and patients survival. *Am J Gastroenterol*. 2004;99(8):1470-6.
13. Lu SN, Lin TM, Chen CJ, et al. A case-control Study of primary hepatocellular carcinoma in Taiwan. *Cancer*. 1988;62(9):2051-5.
14. Huh K, Lee JK, Choi SY, et al. A Study on the prevalence of HBsAg and Anti-HCV in patients with Hepatocellular carcinoma : Comparative Study with healthy Blood Donors. *Korean J Clin Pathol*. 1998;18(3):458-63.
15. Tsai JF, Jeng JE, Ho MS, et al. Additive effect modification of hepatitis B surface antigen and e antigen on the development of hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer*. 1996;73(12):1498-1502.
16. Jee SH, Ohrr H, Sull JW, et al. Cigarette smoking, alcohol drinking, hepatitis B, and risk for hepatocellular carcinoma in Korea. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96(24):1851-6.
17. Lee HS, Ryu JK, Jung SH, et al. A prospective Study on the incidence and the risk factors of the development of hepatocellular carcinoma in patients with Liver cirrhosis in Korea. *KJG*. 1993;25(1):116-22.
18. Yoo KY, Heon Kim, Lee MS, et al. A reconstructed cohort Study on the hepatitis B virus infection as a risk factor of Liver cancer in Korea. *J Korean Med Sci*. 1991;6(4):319-24.
19. Lee HS, Lee JH, Choi MS, et al. Comparison of the incidence of hepatocellular carcinoma in HBV-and HCV-associated Liver cirrhosis : a prospective Study. *Korean J Hepatol*. 1996;2(2): 21-8.
20. Evans AA, Chen G, Ross EA, et al. Eight-year follow-up of the 90,000-person Haimen City cohort: I. Hepatocellular carcinoma mortality, risk factors, and gender differences. *Cancer*

- Epidemiol Biomarkers Prev. 2002;11(4):369-76
21. Sun CA, Wu DM, Lin CC, et al. Incidence and cofactors of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma: a prospective Study of 12,008 men in Taiwan. *J Clin Pathol*. 2003; 157(8):674-82.
 22. Tsukuma H, Hiyama T, Tanaka S, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma among patients with chronic Liver disease. *N Engl J Med*. 1993;328(25):1797-1801.
 23. Chuang WL, Chang WY, Lu SN, et al. The role of hepatitis B and C viruses in hepatocellular carcinoma in a hepatitis B endemic area. A case-control Study. *Cancer*. 1992;69(8):2052-4.
 24. Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, et al. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus. A prospective Study of 22707 men in Taiwan. *Lancet*. 1981;2(8256):1129-33.
 25. Yu MC, Tong MJ, Coursaget P, et al. Prevalence of hepatitis B and C viral markers in black and white patients with hepatocellular carcinoma in the United States. *J Natl Cancer Inst*. 1990;82(12):1038-41.
 26. Ahn SH, Han KH, Youn YH, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma in Korea. *Korean Journal of Medicine*. 2001;60(2):123-30.
 27. Chang MH, You SL, Chen CJ, et al. Decreased incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis B vaccinees: a 20-year follow-up Study. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:1348-1355.
 28. Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced Liver disease. *N Engl J Med*. 2004;351(15):1521-31.
 29. Moon C, Jung KS, Kim do Y, et al. Lower incidence of hepatocellular carcinoma and cirrhosis in hepatitis C patients with sustained virological response by pegylated interferon and ribavirin. *Dig Dis Sci*. 2015;60(2):573-81.
 30. Yoshida H, Shiratori Y, Moriyama M, et al. Interferon therapy reduces the risk of hepatocellular carcinoma: national surveillance program of cirrhotic and non-cirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. *Ann Intern Med*. 1999;131(3):174-81.
 31. Chiaramonte M, Stroffolini T, Vian A, et al. Rate of incidence of hepatocellular carcinoma in patients with compensated viral cirrhosis. *Cancer*. 1999;85(10):2132-7.
 32. Yuen MF, Tanaka Y, Fong DY, et al. Independent risk factors and predictive score for the development of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B. *J Hepatol*. 2009;50(1):80-8.
 33. Niederau C, Lange S, Heintges T, et al. Prognosis of chronic hepatitis C: results of a large, prospective cohort Study. *Hepatology*. 1998;28(6):1687-95.
 34. Han KH, Kim DY, Park JY, et al. Survival of hepatocellular carcinoma patients may be improved in surveillance interval not more than 6 months compared with more than 6 months: a 15-year prospective Study. *J Clin Gastroenterol*. 2013;47(6):538-44.
 35. Santagostino E, Colombo M, Rivi M, et al. A 6-month versus a 12-month surveillance for hepatocellular carcinoma in 559 hemophiliacs infected with the hepatitis C virus. *Blood*. 2003;102(1):78-80.
 36. Santi V, Trevisani F, Gramenzi A, et al. Italian Liver Cancer (ITA.LI.CA) Group. Semiannual surveillance is superior to annual surveillance for the detection of early hepatocellular carcinoma and patient survival. *J Hepatol*. 2010;53(2):291-7.
 37. Wang JH, Chang KC, Kee KM, et al. Hepatocellular carcinoma surveillance at 4-vs. 12-month intervals for patients with chronic viral hepatitis: A randomized Study in community. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(3):416-24.
 38. Singal A, Volk ML, Waljee A, et al. Meta-analysis : surveillance with ultrasound for early-stage hepatocellular carcinoma inpatients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;30(1): 37-47.
 39. 대한간암학회, 국립암센터. 2014 간세포암종 진료 가이드라인. 2014.
 40. Kudo M. Real Practice of Hepatocellular Carcinoma in Japan: Conclusions of the Japan Society of Hepatology 2009 Kobe Congress. *Oncology*. 2010;78(suppl 1):180-8.
 41. Aghoram R, Cai P, Dickinson JA. Alpha-fetoprotein and/or Liver ultrasonography for screening of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B(Review). *Cochrane*

Database Syst Rev. 2012.

42. Arrigoni A, Andriulli A, Gindro T, et al. Pattern analysis of serum alpha-fetoprotein in the early diagnosis of hepatocellular carcinoma in Liver cirrhosis. *Int J Biol Markers*. 1988;3(3):172-6.
43. Bolondi L, Sofia S, Siringo S, et al. Surveillance programme of cirrhotic patients for early diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma: a cost effectiveness analysis. *Gut*. 2001;48(2):251-9.
44. Caturelli E, Bartolucci F, Biasini E, et al. Diagnosis of Liver nodules observed in chronic Liver disease patients during ultrasound screening for early detection of hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 2002;97(2):397-405.
45. Cottone M, Turri M, Caltagirone M, et al. Screening for hepatocellular carcinoma in patients with Child's A cirrhosis: an 8-year prospective Study by ultrasound and alphafetoprotein. *J Hepatol*. 1994;21(6):1029-34.
46. Henrion J, Libon E, De Maeght S, et al. Surveillance for hepatocellular carcinoma: compliance and results according to the aetiology of cirrhosis in a cohort of 141 patients. *Acta Gastroenterol Belg*. 2000;63(1):5-9.
47. Kobayashi K, Sugimoto T, Makino H, et al. Screening methods for early detection of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 1985;5(6):1100-5.
48. Oka H, Kurioka N, Kim K, et al. Prospective Study of early detection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 1990;12(4pt1):680-7.
49. Pateron D, Ganne N, Trinchet JC, et al. Prospective Study of screening for hepatocellular carcinoma in Caucasian patients with cirrhosis. *J Hepatol*. 1994;20(1):65-71.
50. Sangiovanni A, Del Ninno E, Fasani P, et al. Increased survival of cirrhotic patients with a hepatocellular carcinoma detected during surveillance. *Gastroenterology*. 2004;126(4):1005-14.
51. Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P, et al. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: a 17-year cohort Study of 214 patients. *Hepatology*. 2006;43(6):1303-10.
52. Santagostino E, Colombo M, Rivi M, et al. Study Group of the Association of Italian Hemophilia Centers. A 6-month versus a 12-month surveillance for hepatocellular carcinoma in 559 hemophiliacs infected with the hepatitis C virus. *Blood*. 2003;102(1):78-82.
53. Tradati F, Colombo M, Mannucci PM, et al. A prospective multicenter Study of hepatocellular carcinoma in italian hemophiliacs with chronic hepatitis C. The Study Group of the Association of Italian Hemophilia Centers. *Blood*. 1998;91(4):1173-7.
54. Zoli M, Magalotti D, Bianchi G, et al. Efficacy of a surveillance program for early detection of hepatocellular carcinoma. *Cancer*. 1996;78(5):977-85.
55. D'Onofrio M, Faccioli N, Zamboni G, et al. Focal Liver lesions in cirrhosis: value of contrast-enhanced ultrasonography compared with Doppler ultrasound and alpha-fetoprotein levels. *Radiol Med*. 2008;113(7):978-91.
56. Mok TS, Yu SC, Lee C, et al. False-negative rate of abdominal sonography for detecting hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis B and elevated serum alpha-fetoprotein levels. *AJR*. 2004;183(2):453-8.
57. Singal AG, Conjeevaram HS, Volk ML, et al. Effectiveness of hepatocellular carcinoma surveillance in patients with cirrhosis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2012;21(5):793-9.
58. Wong GL, Chan HL, Tse YK, et al. On-treatment alpha-fetoprotein is a specific tumor marker for hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B receiving entecavir. *Hepatology*. 2014;59(3):986-95.
59. Kim GA, Seock CH, Park JW, et al. Reappraisal of serum alpha-fetoprotein as a surveillance test for hepatocellular carcinoma during entecavir treatment. *Liver Int*. 2015;35(1):232-9.
60. Mettler FA, Huda W, Yoshizumi TT, et al. Effective doses in radiology and diagnostic nuclear medicine: a catalog. *Radiology*. 2008;248(1):254-63.
61. Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, et al. American Association for the Study of Liver Diseases. Liver biopsy. *Hepatology*. 2009;49(3):1017-44.

62. Aleman S, Rahbin N, Weiland O, et al. A risk for hepatocellular carcinoma persists long-term after sustained virologic response in patients with hepatitis C-associated Liver cirrhosis. *Clin Infect Dis*. 2013;57(2):230-6.
63. Makuuchi M, Kokudo N, Aii S, et al. Development of evidence-based clinical guidelines for the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma in Japan. *Hepatol Res*. 2008;38(1):37-51.
64. Kim HD, Lim YS, Han S, et al. Evaluation of Early-stage Hepatocellular Carcinoma by Magnetic Resonance Imaging with Gadoteric Acid Detects Additional Lesions and Increases Overall Survival. *Gastroenterology*. 2015.(Article in press) doi: 10.1053/j.gastro.2015.02.051.
65. Kudo M, Hatanaka K, Kumada T, et al. Double-contrast ultrasound: a novel surveillance tool for hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(2):368-70.
66. Shim JJ, Park HJ, Kim JW, et al. The Korean National Liver Cancer Surveillance Program : Experience of a Single Healthcare Center in 2011. *Korean J Med*. 2013;84(5):672-80.
67. Yuen MF, Cheng CC, Laufer IJ, et al. Early detection of hepatocellular carcinoma increases the chance of treatment: Hong Kong experience. *Hepatology*. 2000;31(2):330-5.
68. Trevisani F, Santi V, Gramenzi A, et al. Italian Liver Cancer Group. Surveillance for early diagnosis of hepatocellular carcinoma: is it effective in intermediate/advanced cirrhosis? *Am J Gastroenterol*. 2007;102(11):2448-57.
69. Sarkar M, Stewart S, Yu A, et al. Hepatocellular carcinoma screening practices and impact on survival among hepatitis B-infected Asian Americans. *J Viral Hepat*. 2012;19(8):594-600.
70. Villeneuve JP, Desrochers M, Infante-Rivard C, et al. A long-term follow-up Study of asymptomatic hepatitis B surface antigen-positive carriers in Montreal. *Gastroenterology*. 1994;106(4):1000-5.
71. Mancebo A, Gonzalez-Dieguez ML, Cadahia V, et al. Annual Incidence of Hepatocellular Carcinoma Among Patients With Alcoholic Cirrhosis and Identification of Risk Groups. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(1):95-101.
72. Chen JD, Yang HI, Iloeje UH, et al. Risk Evaluation of Viral Load Elevation and Associated Liver Disease/Cancer in HBV (REVEAL-HBV) Study Group. Carriers of Inactive Hepatitis B Virus Are Still at Risk for Hepatocellular Carcinoma and Liver-Related Death. *Gastroenterology*. 2010;135(5):1747-54.
73. Yun EH, Lim MK, Oh JK, et al. Combined effect of socioeconomic status, viral hepatitis, and lifestyles on hepatocellular carcinoma risk in Korea. *Br J Cancer*. 2010;103(5):741-5.
74. Cheong JY, Han KH, Kim DK, et al. Establishment of individual prediction model according to risk factors for development of hepatocellular carcinoma in Korea : Establishment of individual prediction model for hepatocellular carcinoma. *Korean J Hepatol*. 2001;7(4):449-58.
75. Khalili M, Guy J, Yu A, et al. Hepatitis B and hepatocellular carcinoma screening among Asian Americans: survey of safety net healthcare providers. *Dig Dis Sci*. 2011;56(5):1516-23.
76. Beasley RP. Hepatitis B virus. The major etiology of hepatocellular carcinoma. *Cancer*. 1988;61(10):1942-56.
77. Degos F, Christidis C, Ganne-Carrie N, et al. Hepatitis C virus related cirrhosis: time to occurrence of hepatocellular carcinoma and death. *Gut*. 2000;47(1):131-6.
78. Caballeria L, Pares A, Castells A, et al. Hepatocellular carcinoma in primary biliary cirrhosis: similar incidence to that in hepatitis C virus-related cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(4):1160-3.
79. Lee SH, Chung YH, Kim JA, et al. Histological characteristics predisposing to development of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B. *J Clin Pathol*. 2011;64(7):599-604.
80. Mair RD., Valenzuela A, Ha NB, et al. Incidence of Hepatocellular Carcinoma Among US Patients With Cirrhosis of Viral or Nonviral Etiologies. *Am J Epidemiol*. 2012;10(12):1412-7.
81. Lok AS, Seff LB, Morgan TR, et al. HALT-C Trial Group. Incidence of hepatocellular carcinoma

- and associated risk factors in hepatitis C-related advanced Liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;136(1):138-48.
82. Manno M, Camma C, Schepis F, et al. Natural history of chronic HBV carriers in northern Italy: morbidity and mortality after 30 years. *Gastroenterology*. 2004;127(3):756-63.
 83. Yang HI, Sherman M, Su J, et al. Nomograms for Risk of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Chronic Hepatitis B Virus Infection. *J Clin Oncol*. 2010;28(14):2437-44.
 84. Fattovich G, Giustina G, Schalm SW, et al. Occurrence of hepatocellular carcinoma and decompensation in western European patients with cirrhosis type B. The EUROHEP Study Group on Hepatitis B Virus and Cirrhosis. *Hepatology*. 1995;21(1):77-82.
 85. Chiaramonte M, Stroffolini T, Vian A, et al. Rate of incidence of hepatocellular carcinoma in patients with compensated viral cirrhosis. *Cancer*. 1999;85(10):2132-7.
 86. McMahon BJ, Holck P, Bulkow L. Serologic and clinical outcomes of 1536 Alaska natives chronically infected with hepatitis B virus. *Ann Int Med*. 2001;135(9):759-68.
 87. Han KH, Ahn SH, Kim DK, et al. Establishment of a screening test system for early diagnosis of hepatocellular carcinoma in high-risk patients and the evaluation of its effectiveness. *J Korean Cancer Assoc*. 2000;32(6):1084-92.
 88. Trevisani F, De Notariis S, Rapaccini G, et al. Semiannual and annual surveillance of cirrhotic patients for hepatocellular carcinoma: effects on cancer stage and patients survival (Italian experience). *Am J Gastroenterol*. 2002;97(3):734-44.
 89. Trinchet JC, Chaffaut C, Bourcier V, et al. Ultrasonographic surveillance of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a randomized trial comparing 3- and 6-month periodicities. *Hepatology*. 2011;54(6):1987-97.