

REVIEW ARTICLE

# 비용-효과 분석에 기반한 간세포암종 감시 검사의 현재 및 진전된 전략

안지현

한양대학교 의과대학 한양대학교구리병원 소화기내과

## Current Status and Future Directions of Hepatocellular Carcinoma Surveillance Test Based on Cost-effective Analysis

Jihyun An

Department of Gastroenterology and Hepatology, Hanyang University Guri Hospital, Hanyang University College of Medicine, Guri, Korea

Detection of hepatocellular carcinoma (HCC) at an early stage enables patients to receive curative treatment with survival gains. Current international liver society guidelines recommend the enrollment of patients at high risk for HCC in surveillance programs. In Korea, surveillance for HCC advocated for patients with chronic hepatitis B, chronic hepatitis C, and liver cirrhosis. The established surveillance tool for HCC is liver ultrasonography plus serum alpha-fetoprotein measurement every 6 months. However, there would be obstacles to the improvement of efficacy and cost-effectiveness of the HCC surveillance test. Assessing who is at risk of developing HCC remains incompletely validated. Also, which surveillance tools to use according to patients' characteristics are controversial. The present paper reviews the latest knowledge regarding the strategies and cost-effectiveness of HCC surveillance. (**Korean J Gastroenterol 2021;78:255-260**)

**Key Words:** Carcinoma, hepatocellular; Liver neoplasms; Surveillance; Early detection of cancer; Cost-effectiveness

### 서 론

간세포암종(hepatocellular carcinoma, HCC)은 전 세계적으로 6번째로 흔한 암이며, 암 관련 사망률 3위를 차지하고 있다. 우리나라에서도 간암은 2번째로 사망률이 높은 암종으로, 특히 40-50대에서 암 관련 사망 원인 1위를 차지하고 있어, 간암으로 인한 국가사회적 손실이 매우 크다. 이렇게 질병 부담이 높은 원발성 간암 중 80% 이상을 간세포암종이 차지하고 있다.

간세포암종이 조기에 발견될 경우에는 완치적 치료가 가능하나, 진행 단계에서 발견될 경우 치료가 어렵고 예후가 불량하다.

따라서 미국 간학회(American Association for the Study of Liver Cancer, AASLD), 유럽 간학회(European Association for the Study of Liver, EASL), 아시아-태평양 간학회(Asia-Pacific Association for the Study of Liver, APASL) 등 국제 가이드라인에서는 간세포암종 고위험군에서 정기적으로 감시 검사(surveillance)를 수행할 것을 권고하고 있다.<sup>1-3</sup> 우리나라에서도 2003년부터 간암 고위험군에 대한 국가 암 조기 검진 사업이 시행되고 있다. 하지만, 아직도 간세포암 감시 검사의 대상자와 검사 방법 그리고 이에 따른 비용-효과성 측면들이 완전히 확립되어 있지 않다. 따라서 본고에서는 현행 간세포암종 감시 검사의 의의를 살펴보고 비용-효과면에서도

Received October 26, 2021. Revised November 22, 2021. Accepted November 22, 2021.

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited. Copyright © 2021. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 안지현, 11923, 구리시 경춘로 153, 한양대학교 의과대학 한양대학교구리병원 소화기내과

Correspondence to: Jihyun An, Department of Gastroenterology and Hepatology, Hanyang University Guri Hospital, Hanyang University College of Medicine, 153 Gyeongchun-ro, Guri 11923, Korea. Tel: +82-31-560-2234, Fax: +82-31-560-2539, E-mail: starlit1@naver.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0110-0965>

Financial support: None. Conflict of interest: None.

유효한지, 향후 더 진전된 감시 전략은 무엇이 있을지 알아보고자 한다.

## 본 론

### 1. 간세포암종 감시 검사의 대상과 비용-효과 연구 결과

간세포암종 감시 검사의 대상을 결정하기 위해서는 집단 내 간세포암종의 발생률과 중앙 발견 후 치료에 의한 생존 기간 연장 효과를 고려해야만 한다. 아울러 임상적인 유용성 뿐만 아니라, 비용-효과적으로도 입증되어야 한다. 2018년 대한간암학회-국립암센터 가이드라인에서는 간세포암종 고위험군에서 간 초음파 검사와 혈청 알파태아단백(AFP) 검사를 6개월마다 정기적으로 시행할 것을 권고하고 있다.<sup>4</sup> 간세포암종 고위험군의 경우, 만성 B형간염, 만성 C형간염, 간경변증 환자로 정의하고 있다(Table 1).

간경변증은 원인에 상관없이 간세포암종 발생의 고위험군으로, 간세포암종 환자의 약 80%에서 간경변증을 동반하고 있다. 서양인 간경변증 환자에서 간세포암종 감시 검사에 대한 비용-효과 분석을 시행하여 1996년 발표된 연구에 따르면, 간세포암종의 연간 발생률이 1.5% 미만일 때는 6개월 간격 간세포암종 감시 검사의 점증적 비용-효과비(Incremental cost-effectiveness ratio, ICER) 값이 55,264 달러/quality-adjusted life year

(QALY)였다.<sup>5</sup> 하지만, 연간 발생률이 4%일 때는 ICER 값 30,158 달러/QALY, 연간 발생률이 6%일 때는 ICER 값 26,078 달러/QALY로 비용-효과적 확률이 점차 증가하였다. 따라서 환자의 수명을 1년 연장시키는 데에(1 QALY 증가) 50,000 달러 미만을 비용-효과적이라고 간주하는 선진국의 일반적 기준에 비추어 볼 때, 간세포암종의 연간 발생률이 최소 1.5%보다 높은 간경변증 환자군에서 간세포암종 감시 검사를 시행하는 것은 비용 대비 이득이 있는 것으로 판단되었다. 간세포암종 고위험군 환자들을 대상으로 이후에 발표된 여러 비용-효과 분석 연구에서도 간경변증 환자에서 간세포암종 감시 검사를 수행하는 것이, 하지 않는 것보다 비용-효과적인 것으로 보고되었다.<sup>6,7</sup> 간경변증이 있는 일본인을 대상으로 시행한 연구에서 감시 검사를 하지 않는 것 대비 6개월 간격의 초음파를 시행하는 전략이 비용-효과적이었다(ICER 값 29,900 달러/QALY).<sup>7</sup> C형간염에 의한 간경변증 미국인 환자 대상 연구에서도, AFP와 초음파를 6개월마다 시행하는 간암 감시 검사 전략이 ICER값 26,100 달러/QALY로, 감시 검사를 하지 않는 것(ICER 값 46,700 달러/QALY)에 비해 비용-효과적으로 우수하였다. 이를 바탕으로 간경변증은 한국뿐만 아니라 미국, 유럽, 아시아 가이드라인에서 공히 간세포암종의 감시 검사의 대상이다. 다만, Child C 등급의 간경변증 환자에서는 간부전에 의한 사망률이 높아 감시 검사를 통한 사망 감소 효과가 저명하지 않고, 비용 효과면

**Table 1.** Target Population and Surveillance Strategy for Hepatocellular Carcinoma According to the Clinical Practice Guideline of Major Academic Society

	Target population	Surveillance interval	Surveillance test
KLCA-NCC (2018)	Chronic hepatitis B <sup>a</sup> Chronic hepatitis C <sup>a</sup> Cirrhosis <sup>a</sup>	6 months	US+AFP
AASLD (2018)	Cirrhosis Asian male hepatitis B carriers over age 40 Asian female hepatitis B carriers over age 50 Hepatitis B carrier with family history of HCC African and/or North American blacks with hepatitis B	6 months	US±AFP
EASL (2018)	Cirrhosis, Child-Pugh stage A and B Cirrhosis, Child-Pugh stage C awaiting liver transplantation Non-cirrhotic HBV patients at intermediate or high risk of HCC <sup>b</sup> Non-cirrhotic F3 patients, regardless of etiology may be considered for surveillance based on an individual risk assessment	6 months	US
APASL (2017)	Cirrhosis Chronic HBV carriers, noncirrhotic Asian females >50 years Asian males >40 years Africans aged >20 years History of HCC in the family	6 months	US+AFP

KLCA-NCC, Korean Liver Cancer Association-National Cancer Center; AASLD, American Association for the Study of Liver Disease; EASL, European Association for the Study of the Liver; APASL, Asian Pacific Association for the Study of the Liver; US, ultrasonography; AFP, alpha-fetoprotein; HBV, hepatitis B virus; HCC, hepatocellular carcinoma.

<sup>a</sup>National Cancer Screening Program recommends the surveillance test for the high risk patients at the age of 40 year or older.

<sup>b</sup>According to PAGE-B classes for Caucasian subjects, respectively 10-17 and ≥18 score points.

에서도 비대상성 간경변증 환자의 ICER 값은 £ 3,814/quality-adjusted life month (QALM)로 기준치인 £ 3,000/QALM에 도달하지 못하였다.<sup>89</sup> 따라서 EASL 가이드라인에서는 간경변증 환자 중 Child A와 B 등급의 간기능 그리고 간이식을 대기 중인 Child C 등급 환자로 제한하고 있다.<sup>1</sup>

간경변증 환자에서 간암 감시 검사가 임상적 및 비용-효과적으로 입증되었음에도 불구하고, 실제 임상 현장에서는 간경변증 환자의 20-30%만이 효과적으로 간암 감시 검사를 받고 있어, 간암이 진행된 상태에서 발견되는 경우들이 많았다. 간암 감시 검사의 수행률을 올리기 위해 감시 검사 대상자에게 우편 초대장을 보내는 전략에 대해 미국에서 무작위 대조 연구가 수행되었고, 우편 초대장을 받은 군에서 간세포암종 감시 검사를 받는 비율의 증가함이 관찰되었다.<sup>10</sup> 최근 발표된 연구에서도 가이드라인에서 권고하는 감시 검사 전략(gold standard monitoring; 6개월마다 초음파 검사를 시행하고 결절이 발견될 경우 추가 검사들을 시행)과 실제 임상 현장(real-life monitoring)을 비교하였을 때, 프랑스 및 미국 코호트 모두에서 가이드라인에서 권고하는 간암 감시 검사 전략이 수행하였을 때, 간세포암종 환자들을 조기에 완치 치료를 받을 수 있게 해줌으로써 더 비용-효과적임이 입증되었다.<sup>11</sup> 국내에서도 간암 감시 검사의 중요성에 대한 홍보에 힘입어, 2003년 국가 간암 검진 수검률 15.8%에서 2019년 73.5%로 지속 증가하는 것을 확인할 수 있었다. 수검자 중 양성판정자 비율을 나타내는 간암 의심율 측면에서도 2012년 연간 1,000명당 4.7명에서 2019년 8.1명으로 증가하는 양상을 보였다.<sup>12,13</sup> 종합할 때, 간경변증 환자에서 적극적으로 간암 감시 검사의 필요성에 대해 교육하여 검사 순응도를 높이는 것이 비용-효과적인 측면과 생존율 연장에서 필수적이라고 할 수 있겠다.

만성 B형간염의 경우, 간경변증이 없더라도 간세포암종이 발생할 수 있다. 간경변증이 없는 환자는 간경변증이 있는 경우에 비해, 암종 발견 시 더 적극적으로 치료할 수 있고 생존 기간 연장 효과가 더 크다. 여러 비용-효과 평가 모델 연구들에 의하면 초음파 검사와 AFP를 감시 검사로 이용하였을 때, 간경변증이 없는 만성 B형간염 바이러스 보유자에서는 연간 암 발생률이 0.2% 이상인 경우 감시 검사가 비용-효과적이었다.<sup>14</sup> 이를 바탕으로 우리나라 국가 암 검진 사업에서는 만 40세 이상의 만성 B형간염 환자를 간세포암종 감시 검사의 대상으로 규정하여 6개월마다 간 초음파 검사와 AFP 검사를 제공하고 있다. AASLD의 경우, B형간염이 있는 40세 이상의 아시아 남성과 50세 이상의 아시아 여성, B형간염 아프리카계 미국인, 간세포암종 가족력이 있는 B형간염 보균자를 대상으로 간암 감시 검사를 시행할 것을 권고하였다. EASL은 B형간염이 있으면서 간세포암 발생의 고위험군인 경우에 권고하며, 고위험군으로 PAGE-B (혈소판 수, 나이, 성별) 점수 10점

이상일 경우로 정의하였다. 항바이러스제를 복용하는 경우에도 간세포암종의 발생 위험도는 줄어들지만 완전히 사라지는 것은 아니므로, 간세포암종 감시 검사는 지속적으로 시행해야 한다. 특히 B형간염 바이러스에 의한 간경변증 환자의 경우 항바이러스제를 치료하여도 간세포암종의 발생률이 연간 3%에 달하므로 간암 감시 검사가 필수적이라 하겠다.<sup>15,16</sup> 비용-효과 측면에서도 간경변증 원인에 따라 간암 감시 검사의 효용성을 평가하였던 연구 결과, B형간염에 의한 간경변증일 때 ICER 값은 £ 26,800/QALY로 기준 값인 £ 30,000/QALY를 충족하는 것으로 판단되었다.<sup>17</sup>

간경변증이 없는 C형간염의 경우 간암 감시 검사 대상인지는 논란이 있다. 한국과 EASL 가이드라인의 경우, 진행된 섬유화 동반하고 있는 만성 C형간염 환자의 경우 간암 감시 검사 대상으로 분류하였다. 하지만, AASLD에서는 F3 섬유화가 있는 만성 C형간염은 아직 감시 검사의 효과에 대한 근거가 부족하다고 보았다. 경구용 항바이러스제 치료를 통해 C형간염이 완치된 환자의 경우의 간암 감시 검사 전략에 대해서는 아직 확립되어 있지 않다. 하지만, 완치되더라도 C형간염으로 인한 간경변증이 발생한 경우에는 한국, 유럽, 미국, 아시아-태평양 가이드라인 모두 지속적으로 간암 감시 검사가 필요하다고 권고하였다. 간경변증이 없는 만성 C형간염 환자가 항바이러스제 치료 후 완치되었을 때 간암 감시 검사의 비용-효과성에 대해 최근 연구가 발표되었고, F3 섬유화로 인해 연간 간암 발생률이 0.3-0.4%로 가정하여도 ICER 값이 \$188,157/QALY로 비용-효과성을 충족하지 못하였다.<sup>18</sup> 향후, 완치된 만성 C형간염 환자를 대상으로 개발된 다양한 간암 예측 모델을 활용한 정교한 간암 발생률 추산 및 비용-효과성 연구가 필요하겠다.<sup>19</sup>

바이러스 간염이 아닌 다른 원인의 만성 간질환을 가지고 있으면서 간경변증이 없는 경우에는 간암 감시 검사의 유용성에 대해서는 알려진 바가 없다. 비알코올 지방간 질환(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)은 미국에서 간세포암종의 원인으로 빠르게 증가하고 있다. NAFLD 상태에서는 간 섬유화, 간경변증 없이도 간세포암이 발생할 수 있으며, 최근 연구들에 따르면 간세포암종이 발생한 NAFLD 환자의 20% 이상에서 간경변증 없이 발생하였다.<sup>20</sup> 하지만 아직까지 간경변증이 없는 NAFLD 환자에서의 간세포암 발생률은 낮기 때문에 간세포암종 감시 검사가 비용-효과적이라는 근거가 부족하다. NAFLD 환자에서 간세포암종의 고위험군 및 감시 검사 대상에 대한 연구들이 추후 필요하겠다.

## 2. 간세포암종 감시 검사 방법과 비용-효과 연구 결과

한국과 APASL은 복부 초음파와 AFP를 병용하여 간암 감시 검사로 시행할 것을 권고한다. 반면, AASLD에서는 초음파는 필수, AFP는 선택사항으로, EASL에서는 초음파만을 권

장하고 있다. 초음파와 혈청 AFP는 간세포암종을 발견하는데 상호 보완적인 측면이 있다. 최근 발표된 메타분석 연구에서는 간경변증 환자에서 초음파 검사와 혈청 AFP 측정을 병행하였을 때의 조기 간세포암종 발견 민감도는 63%로, 초음파 단독 검사의 45%에 비해, 더 우수한 결과를 보여주었다.<sup>21</sup> 간세포암종 감시 검사를 통하여 얻을 수 있는 이득(조기 종양 발견)과 손해(위양성, 미확정 결절 등에 의한 불필요한 추가 영상이나 조직 검사의 시행) 양쪽을 모두 고려하여 비용-효과적인 측면을 평가한 연구가 2020년 발표되었다.<sup>22</sup> 이 연구에 따르면 대상성 간경변증 환자에서 초음파 검사, 초음파와 AFP 검사, 감시 검사를 하지 않는 전략을 비교하였을 때 초음파와 AFP를 같이 시행하는 것이 가장 적은 비용과 높은 QALY로 조기 암을 찾을 수 있었다. 또한, 간세포암의 발생률이 0.4%를 초과하게 되면 초음파와 AFP를 같이 감시 검사로 시행하는 것이 비용-효과적이었다. 이러한 점을 고려할 때, 간세포암종의 발생률, 유병률이 높은 우리나라에서는 간 초음파 검사와 혈청 AFP 측정을 함께 감시 검사로 수행하는 것이 효과적이라고 하겠다.

종양 감시 검사 간격을 결정할 때에는 초음파에서 발견되기까지의 종양의 성장 속도, 완치 치료가 불가능한 병기로의 진행 시간, 비용-효과 등을 고려하여 결정하게 된다. 이전 연구에서 도출된 종양 배가 시간(doubling time)을 고려하여 간세포암종에서 감시 검사 간격은 대부분의 국제 가이드라인에서 6개월 주기를 권고하고 있다. 우리나라의 국가 암 검진 사업도 2016년부터 종전 1년에서 6개월로 간암 검사 주기를 단축하였다. 간세포암종의 감시 검사의 간격을 비교한 메타분석 연구 결과 6개월 주기 검사의 조기 간암 발견 민감도가 70%로 12개월 주기의 50%보다 높았다.<sup>23</sup> 비용-효과 연구들에서도 간경변증 환자에서 6개월 주기의 감시 검사가 더 비용 효과적이고, 조기 간암 발견과 생존율 향상에도 효과적인 것으로 나타났다.<sup>24,25</sup>

Protein induced by vitamin K absence or antagonists II (PIVKA-II)의 경우, 국내 임상 현장에서는 간경변증 환자에서 간암 발견이나 진단, 치료 후 간암 재발 판정 측면에서 널리 사용되고 있다. 일본의 경우, 고위험군에서 6개월 간격으로 AFP, AFP-L3, PIVKA-II를 시행할 것을 권고하고 있다.<sup>26</sup> 하지만, 간암 검진 목적에서 PIVKA-II의 비용-효과성에 대해서는 아직 데이터가 충분하지 않아, 추후 연구가 필요하겠다.

### 3. 간암 고위험군에서 새로운 검사법을 활용한 간암 감시 검사 전략의 비용-효과성

현행 간세포암종 감시 검사는 간 초음파와 혈청 AFP를 근간으로 하고 있다. 하지만 간 표면이 많이 거칠거나 경변 결절이 많은 경우, 비만도가 높은 경우에는 초음파 검사의 민감도

가 감소하게 되고, 검사 시행자나 초음파 기계의 영향을 많이 받는 단점이 있다. 따라서 간세포암종의 고위험군이면서 초음파 검사에서 발견이 어려운 환자들에서 조영증강 초음파, 역동적 조영증강 CT/MRI 등을 감시 검사로 활용하는 전략이 제시되어 왔다.

조영증강 초음파의 경우, 간내 혈류 공급 평가를 통해 종양 발견율을 높일 수 있는 장점을 가진다. 일본에서 C형간염 간경변증 환자들을 대상으로 시행한 비용-효과 연구 결과, 기존 초음파에 비해 ICER 값 \$24,250/QALY로 비용-효과적임을 보고한 바 있으며, 다른 원인의 간경변증 환자나 다른 국가에서의 효과에 대해서도 추가 연구가 필요하겠다.<sup>27</sup> CT의 경우, 6개월 간격의 초음파 검사와 1년 주기의 역동적 조영증강 CT를 비교하였을 때, 6개월 간격의 초음파 검사가 민감도가 더 높고, 비용-효과적인 측면에서도 우수하였다.<sup>25,28</sup>

CT가 초음파보다 간세포암 발견 및 진단 측면에서 우수함에도 불구하고 각광을 받지 못하는 이유는 고비용과 방사선 노출 때문이라고 할 수 있다. 이러한 점을 극복하기 위해, 최근 국내에서 동맥기와 지연기만을 시행하고 저선량 기법을 적용한 two-phase 저선량 CT를 전향적으로 간세포암 감시 검사로 활용한 연구가 발표되었다.<sup>29</sup> 연구 결과, 연간 간암 발생률이 5% 이상인 간암 고위험군에서는 6개월 간격 two-phase 저선량 CT가 초음파보다 민감도, 특이도면에서도 우수할 뿐만 아니라 위양성율도 낮은 것으로 보고되었다. 추후 간세포암종 감시 검사로서 two-phase 저선량 CT를 이용한 비용-효과성 연구가 필요하겠다.

MRI는 간세포암종을 진단하기 위해 가장 민감도가 뛰어난 검사이나 고비용으로 인해, MRI를 이용한 간세포암종 감시 검사는 비용-효과적이지 않다는 연구 결과가 많았다.<sup>25,30,31</sup> 하지만 간세포특이조영제를 이용한 MRI를 간암 감시 검사로 활용한 국내 연구 결과, 간경변증이 있으면서 연간 5% 이상의 간암 고위험군에서는 간세포특이조영제 MRI가 6개월 간격의 간 초음파 검사에 비해 높은 간암 발견율과 낮은 위양성율을 보였다.<sup>32</sup> 이러한 결과는 비용-효과적으로도 뒷받침되어, 향후 간경변증 중에서도 특히 간암 발생률이 높은 고위험군에서 간세포특이조영제 MRI를 이용한 차별화된 감시 검사 전략이 기대된다.<sup>33</sup>

기존 MRI의 제한적인 접근성 및 검사 비용이 높고 검사 시간이 오래 소요됨을 보완하기 위해, 필수적인 시퀀스들만 조합한 단축 MRI (abbreviated MRI)가 최근 주목을 받고 있다. Abbreviated MRI는 시퀀스 조합에 따라 조영제 사용하지 않는 T1/T2/diffusion 영상 조합, 가돌리늄 조영제를 사용한 preT1, 동맥기/문맥기/지연기 영상 조합, 간세포특이조영제를 활용한 T2/diffusion/간담도기 영상 조합 등이 있다. Abbreviated MRI는 모두 영상 촬영 시간이 10분 이내이며,

기존의 초음파와 비교해 높은 진단능이 확인되었다.<sup>34-36</sup> 최근 발표된 메타분석 연구에서도 abbreviated MRI로 간암 감시 검사를 시행할 경우 민감도 82%로 초음파의 53%에 비해 월등히 좋은 결과를 보였다.<sup>37</sup> Abbreviated MRI 감시 검사가 필요한 위험군에 대해서는 아직 알려진 바가 없지만, 초음파 감시 검사에 제한이 있는 비만, 지방간 질환 환자에서 더 도움이 될 것으로 추측하고 있다.<sup>38</sup> 간암 감시 검사로서 abbreviated MRI의 비용-효과 연구는 아직 제한적이나, 고위험군에서 비용-효과적이라는 연구 결과들이 최근 보고되고 있다.<sup>39</sup>

## 결 론

간세포암종 고위험군에서 간암 감시 검사를 주기적으로 시행할 경우, 초기에 간암을 발견하여 완치적 치료를 받아 생존율이 향상될 수 있다. 간경변증은 임상적 필요성과 비용-효과성 측면에서 모두 간세포암종 감시 검사의 효과가 입증되어 있으므로, 필수적으로 간세포암 감시 검사를 시행해야 한다. 바이러스 감염을 포함한 만성 간질환의 경우, 연간 간세포암 발생률과 치료/완치 여부, 진행성 섬유화 동반 여부에 따라 간세포암종 비용-효과적인 측면이 달라질 수 있으므로 지속 연구가 필요하겠다. 간세포암종의 감시 검사 방법은 국내에서는 6개월마다 간 초음파와 혈청 AFP 측정이 원칙이다. 하지만 간암 고위험군 중에서도 간세포암 위험률이 더 높은 환자에서 CT, MR 등의 보다 정밀한 영상 검사로 대체하여 진단능을 높이는 전략이 최근 주목받고 있고, 이에 대한 비용-효과적 연구들도 부합하는 결과를 보였다. 향후 간암 고위험군에서 간세포암종 발생 위험도 예측 모델 확립 및 비용 효과성 연구를 통해 맞춤형 간암 감시 검사 전략이 요구된다.

## REFERENCES

1. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2018;69:182-236.
2. Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2018;67:358-380.
3. Omata M, Cheng AL, Kokudo N, et al. Asia-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: a 2017 update. *Hepatol Int* 2017;11:317-370.
4. Korean Liver Cancer Association; National Cancer Center. 2018 Korean Liver Cancer Association-National Cancer Center Korea practice guidelines for the management of hepatocellular carcinoma. *Gut Liver* 2019;13:227-299.
5. Sarasin FP, Giostra E, Hadengue A. Cost-effectiveness of screening for detection of small hepatocellular carcinoma in western patients with Child-Pugh class A cirrhosis. *Am J Med* 1996;101:422-434.
6. Patel D, Terrault NA, Yao FY, Bass NM, Ladabaum U. Cost-effectiveness of hepatocellular carcinoma surveillance in patients with hepatitis C virus-related cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:75-84.
7. Nouse K, Tanaka H, Uematsu S, et al. Cost-effectiveness of the surveillance program of hepatocellular carcinoma depends on the medical circumstances. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23:437-444.
8. Cucchetti A, Trevisani F, Cescon M, et al. Cost-effectiveness of semi-annual surveillance for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients of the Italian Liver Cancer population. *J Hepatol* 2012;56:1089-1096.
9. Trevisani F, Santi V, Gramenzi A, et al. Surveillance for early diagnosis of hepatocellular carcinoma: is it effective in intermediate/advanced cirrhosis? *Am J Gastroenterol* 2007;102:2448-2458.
10. Singal AG, Tiro JA, Murphy CC, et al. Mailed outreach invitations significantly improve HCC surveillance rates in patients with cirrhosis: a randomized clinical trial. *Hepatology* 2019;69:121-130.
11. Cadier B, Bulsei J, Nahon P, et al. Early detection and curative treatment of hepatocellular carcinoma: a cost-effectiveness analysis in France and in the United States. *Hepatology* 2017;65:1237-1248.
12. Korean Association for the Study of the Liver. White paper on liver diseases in Korea. 2nd ed. Seoul: Korean Association for the Study of the Liver, 2021.
13. Yoon JS, Lee HA, Kim HY, et al. Hepatocellular carcinoma in Korea: an analysis of the 2015 Korean nationwide cancer registry. *J Liver Cancer* 2021;21:58-68.
14. Sherman M. Surveillance for hepatocellular carcinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2014;28:783-793.
15. Shim JH, Lee HC, Kim KM, et al. Efficacy of entecavir in treatment-naïve patients with hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2010;52:176-182.
16. Singal AK, Salameh H, Kuo YF, Fontana RJ. Meta-analysis: the impact of oral anti-viral agents on the incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:98-106.
17. Thompson Coon J, Rogers G, Hewson P, et al. Surveillance of cirrhosis for hepatocellular carcinoma: a cost-utility analysis. *Br J Cancer* 2008;98:1166-1175.
18. Farhang Zangneh H, Wong WWL, Sander B, et al. Cost effectiveness of hepatocellular carcinoma surveillance after a sustained virologic response to therapy in patients with hepatitis C virus infection and advanced fibrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17:1840-1849.e16.
19. Ioannou GN. HCC surveillance after SVR in patients with F3/F4 fibrosis. *J Hepatol* 2021;74:458-465.
20. Mittal S, El-Serag HB, Sada YH, et al. Hepatocellular carcinoma in the absence of cirrhosis in United States Veterans is associated with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:124-31.e1.
21. Tzartzeva K, Obi J, Rich NE, et al. Surveillance imaging and alpha fetoprotein for early detection of hepatocellular carcinoma in pa-

- tients with cirrhosis: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2018; 154:1706-1718.e1.
22. Parikh ND, Singal AG, Hutton DW, Tapper EB. Cost-effectiveness of hepatocellular carcinoma surveillance: an assessment of benefits and harms. *Am J Gastroenterol* 2020;115:1642-1649.
  23. Singal A, Volk ML, Waljee A, et al. Meta-analysis: surveillance with ultrasound for early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30:37-47.
  24. Trevisani F, De Notariis S, Rapaccini G, et al. Semiannual and annual surveillance of cirrhotic patients for hepatocellular carcinoma: effects on cancer stage and patient survival (Italian experience). *Am J Gastroenterol* 2002;97:734-744.
  25. Andersson KL, Salomon JA, Goldie SJ, Chung RT. Cost effectiveness of alternative surveillance strategies for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:1418-1424.
  26. Kokudo N, Takemura N, Hasegawa K, et al. Clinical practice guidelines for hepatocellular carcinoma: The Japan Society of Hepatology 2017 (4th JSH-HCC guidelines) 2019 update. *Hepatol Res* 2019;49:1109-1113.
  27. Tanaka H, Iijima H, Nouse K, et al. Cost-effectiveness analysis on the surveillance for hepatocellular carcinoma in liver cirrhosis patients using contrast-enhanced ultrasonography. *Hepatol Res* 2012;42:376-384.
  28. Pocha C, Dieperink E, McMaken KA, Knott A, Thuras P, Ho SB. Surveillance for hepatocellular cancer with ultrasonography vs. computed tomography – a randomised study. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:303-312.
  29. Yoon JH, Lee JM, Lee DH, et al. A comparison of biannual two-phase low-dose liver CT and US for HCC surveillance in a group at high risk of HCC development. *Liver Cancer* 2020;9: 503-517.
  30. Arguedas MR, Chen VK, Eloubeidi MA, Fallon MB. Screening for hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C cirrhosis: a cost-utility analysis. *Am J Gastroenterol* 2003;98:679-690.
  31. Westwood M, Joore M, Grutters J, et al. Contrast-enhanced ultrasound using SonoVue® (sulphur hexafluoride microbubbles) compared with contrast-enhanced computed tomography and contrast-enhanced magnetic resonance imaging for the characterisation of focal liver lesions and detection of liver metastases: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess* 2013;17:1-243.
  32. Kim SY, An J, Lim YS, et al. MRI with liver-specific contrast for surveillance of patients with cirrhosis at high risk of hepatocellular carcinoma. *JAMA Oncol* 2017;3:456-463.
  33. Kim HL, An J, Park JA, Park SH, Lim YS, Lee EK. Magnetic resonance imaging is cost-effective for hepatocellular carcinoma surveillance in high-risk patients with cirrhosis. *Hepatology* 2019;69:1599-1613.
  34. Park HJ, Jang HY, Kim SY, et al. Non-enhanced magnetic resonance imaging as a surveillance tool for hepatocellular carcinoma: comparison with ultrasound. *J Hepatol* 2020;72:718-724.
  35. Vietti Violi N, Lewis S, Liao J, et al. Gadoxetate-enhanced abbreviated MRI is highly accurate for hepatocellular carcinoma screening. *Eur Radiol* 2020;30:6003-6013.
  36. Tillman BG, Gorman JD, Hru JM, et al. Diagnostic per-lesion performance of a simulated gadoxetate disodium-enhanced abbreviated MRI protocol for hepatocellular carcinoma screening. *Clin Radiol* 2018;73:485-493.
  37. Gupta P, Soundararajan R, Patel A, Kumar-M P, Sharma V, Kalra N. Abbreviated MRI for hepatocellular carcinoma screening: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2021;75:108-119.
  38. Gupta P, Sharma V, Kalra N. Reply to: "Risk factors and screening intervals are crucial for evaluating the cost effectiveness of abbreviated MRI in HCC screening". *J Hepatol* 2021;75:1259-1260.
  39. Goossens N, Singal AG, King LY, et al. Cost-effectiveness of risk score-stratified hepatocellular carcinoma screening in patients with cirrhosis. *Clin Transl Gastroenterol* 2017;8:e101.