



# 간암 검진기관 현황조사 및 알파태아단백 검사 수행기관 대상 숙련도 분석

## Analysis of the Current Status of Liver Cancer Screening Institutions and Proficiency of Institutions that Conduct Alpha-fetoprotein Tests

이종권<sup>1</sup> · 김택수<sup>2</sup> · 송정환<sup>3</sup> · 이우인<sup>4</sup> · 장다훈<sup>5</sup> · 김 열<sup>5</sup> · 서민아<sup>5</sup> · 전사일<sup>6</sup> · 박형두<sup>1</sup>

Jong Kwon Lee, M.D.<sup>1</sup>, Taek Soo Kim, M.D.<sup>2</sup>, Junghan Song, M.D.<sup>3</sup>, Woo-In Lee, M.D.<sup>4</sup>, Dahun Jang<sup>5</sup>, Yeol Kim, M.D.<sup>5</sup>, Mina Suh, M.D.<sup>5</sup>, Sail Chun, M.D.<sup>6</sup>, Hyung-Doo Park, M.D.<sup>1</sup>

성균관의대 삼성서울병원 진단검사의학과<sup>1</sup>, 서울의대 서울대학교병원 진단검사의학과<sup>2</sup>, 서울의대 분당서울대학교병원 진단검사의학과<sup>3</sup>, 경희의대 강동경희대학교병원 진단검사의학과<sup>4</sup>, 국립암센터 국가암관리사업본부<sup>5</sup>, 울산의대 서울아산병원 진단검사의학과<sup>6</sup>

Department of Laboratory Medicine and Genetics<sup>1</sup>, Sungkyunkwan University School of Medicine, Samsung Medical Center, Seoul; Department of Laboratory Medicine<sup>2</sup>, Seoul National University College of Medicine, Seoul National University Hospital, Seoul; Department of Laboratory Medicine<sup>3</sup>, Seoul National University College of Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam; Department of Laboratory Medicine<sup>4</sup>, Kyung Hee University Hospital at Gangdong, Seoul; National Cancer Control Institute<sup>5</sup>, National Cancer Center, Goyang; Department of Laboratory Medicine<sup>6</sup>, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

**Background:** We sought to evaluate the performance of alpha-fetoprotein (AFP) qualitative reagents and understand the current status of AFP testing by liver cancer screening institutions.

**Methods:** Using commercial control materials or pooled serum, several AFP qualitative test kits were assessed four times over a total of two years: Humasis AFP Card (Humasis, Korea), Asan Easy Test AFP (Asan Pharmaceutical, Korea), HiSens AFP card (HBI, Korea), Genedia AFP Rapid II (Green Cross MS, Korea), BioTracer (NanoEntek, Korea), and SD Bioline AFP (Alere, Korea). A survey of 600 institutions was conducted in 2016 and 500 institutions in 2018 to determine the current status of AFP testing by liver cancer screening centers. Proficiency testing was conducted on 400 institutions in 2016 and 200 institutions in 2018.

**Results:** The average concentration of AFP substances was 9.7–275.5 ng/mL after four assessments for AFP qualitative test kits. Given the cut-off value, only one AFP test reagent showed adequate performance in all cases. In the 2016 survey, 29.2% (75/257 institutions) directly conducted the AFP test and 42.7% (32/75 institutions) conducted a qualitative test. In 2018, 19.4% (27/139 institutions) directly conducted the AFP test and 40.7% (11/27 institutions) conducted a qualitative test. The percentage of institutions conducting AFP qualitative testing that participated in the external quality control program was 37.5% (12/32 institutions) in 2016 and 0% (0/11 institutions) in 2018.

**Conclusions:** It is necessary for institutions that conduct liver cancer screening using AFP qualitative tests to maintain the performance of reagents through internal and external quality control.

**Key Words:** Alpha-fetoprotein, Cutoff, Quality control, Qualitative reagent, Proficiency testing

Corresponding author: Hyung-Doo Park, M.D., Ph.D.

<https://orcid.org/0000-0003-1798-773X>

Department of Laboratory Medicine and Genetics,  
Sungkyunkwan University School of Medicine, Samsung Medical Center,  
81 Irwon-ro, Gangnam-gu, Seoul 06351, Korea  
Tel: +82-2-3410-0290, Fax: +82-2-3410-2719, E-mail: nayadoo@hanmail.net

Received: November 24, 2020

Revision received: March 21, 2021

Accepted: April 12, 2021

This article is available from <https://www.labmedonline.org>

© 2021, Laboratory Medicine Online

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<https://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.

## 서론

간세포암(hepatocellular carcinoma, HCC)은 간에서 발생하는 가장 흔한 악성 종양으로 전 세계에서 다섯 번째, 국내에서는 네 번째로 많이 발생하는 암으로 알려져 있다[1, 2]. 이러한 높은 유병률을 고려하면, 질병 초기에 진단하고 치료를 시작하는 것이 간세포암 환자의 생존율에 중요한 요소라고 할 수 있다. 혈청 알파태아단백(alpha-fetoprotein, AFP) 검사는 영상 검사와 더불어 간세포암의 진단 및 치료, 효과 판정 등에 두루 쓰이는 좋은 지표로 그 중요성이 입증되었으며[1, 3, 4], 일부 아시아 국가에서는 간세포암 조기 진단을 위한 선별검사로써 AFP 검사를 사용하고 있고[5-7], 일본

의 경우 prothrombin induced vitamin K antagonist-II (PIVKA-II) 또는 *Lens culinaris* agglutinin-reactive fraction of AFP (AFP-L3) 검사와 AFP를 간세포암 선별 시 함께 사용하고 있다[8, 9]. 한국에서는 간세포암 조기검진을 위한 국가암 검진 사업으로 만 40세 이상 고위험군(간경변증, B형 간염바이러스항원 양성, C형 간염바이러스항체 양성, B형 또는 C형 간염바이러스에 의한 만성 간질환 환자)에 대하여 6개월 주기로 간 초음파와 AFP 검사를 시행하고 있다. 하지만 국내에서 사용 중인 AFP 정성검사 시약에 대해 간암 선별검사 방법으로서의 체계적인 평가가 이루어진 적은 없었다.

AFP 검사는 임상적 유용성에 대한 논란이 있음[10, 11]에도 불구하고 국내 여러 의료기관에서 사용되는 실정이다. AFP 검사는 간세포암을 선별하는 데 있어 정확하고 신뢰할만한 결과를 얻을 수 있어야 하며, 각 검사기관에서는 이에 합당한 검사의 질을 유지해야 한다. 이에 이번 연구를 통하여 한국에서 시판되고 있는 AFP 정성검사 시약들에 대한 판정기준치(cutoff value) 평가를 시행함과 동시에, 간암 검진기관들의 실태조사도 함께 진행하였다. 이 연구는 2016년과 2018년, 두 해에 걸쳐 진행되었다.

## 재료 및 방법

### 1. 1차 평가(2016년)

#### 1) 정도관리물질과 혼합혈청을 이용한 AFP 정성검사 시약 분석

식품의약품안전처로부터 승인된 AFP 정성검사 시약 키트 중, 2016년에 판매된 여섯 개의 주요 시약을 선정하였다. 구체적으로 Humasis AFP Card (Humasis, Anyang, Korea), Asan Easy Test AFP (Asan Pharmaceutical, Seoul, Korea), HiSens AFP card (HBI, Seongnam, Korea), Genedia AFP Rapid II (Green Cross MS, Yongin, Korea), BioTracer (NanoEntek, Seoul, Korea) 그리고 SD Bioline AFP (Alere, Yongin, Korea) 등이었다. 여섯 개의 시약 중, Humasis AFP Card, Asan Easy Test AFP, BioTracer, 그리고 SD Bioline AFP 시약의 판정기준치는 20 ng/mL이었고, HiSens AFP card와 Genedia AFP Rapid II 시약의 판정기준치는 10 ng/mL이었다. 여섯 개의 AFP 정성검사 시약에 대하여 정도관리물질을 20회씩 반복검사하여 판정기준치를 검증하였다.

두 차례에 걸쳐 서로 다른 종류의 물질을 이용하여 AFP 정성검사 시약의 판정기준치를 평가하였다. 2016-1차 평가는 다섯 가지 농도의 화학제, 인체 및 동물 유래 성분 그리고 안정제가 첨가된 인체 혈청으로 제조된 상품화 정도관리물질(BioRad, Hercules, CA, USA; Lyphocheck Tumor Marker Plus Control)을 이용하였으며, 2016-2차 평가는 여러 명의 혈청을 혼합하여 세 가지 농도로 제조하였다. 총 여덟 가지 평가용 물질의 농도를 확인하기 위하여 Centaur XP (Siemens Healthineers, Munich, Germany), Architect

i2000 (Abbott, Abbott Park, Illinois, USA), UniCel DxI 800 (Beckman Coulter, Brea, CA, USA) 등 세 종류의 장비에서 각각 3일간 3회씩 총 9회를 측정한 후에 전체 측정값의 평균과 표준편차를 구하였다.

#### 2) 간암 검진기관 실태조사

간암 검진을 시행하는 기관의 AFP 검사 현황을 파악하기 위하여 설문지를 개발하였다. 항목으로는 각 기관에서의 AFP 검사 수행여부(자체검사 또는 위탁검사), 검사인력, 연간검사건수, 측정 장비 및 시약 종류, 내부정도관리 시행 여부 및 방법, 외부정도관리 프로그램 참여 여부 및 방법, 결과보고방식, 판정기준치 등이 포함되었다. 국립암센터 암검진사업과로부터 간암 검진기관 명단 4,437 기관(2016년 4월 25일 기준)을 제공받아 지역별, 기관 규모, 신빙도조사 참여 여부 등을 고려한 후 임의로 전국에서 600기관을 선정하였으며, 해당기관들에 설문지를 배포한 후 회신 결과를 정리하였다.

#### 3) 간암 검진기관에 대한 AFP 신빙도조사

간암 검진기관들에 대한 신빙도조사를 위하여 혼합혈청을 이용하여 세 가지의 농도로 신빙도조사용 물질을 제조하였다. 각각의 농도에 대하여 3일간 각 3회씩 정량검사를 시행하여 정확성을 검증하였으며, 평균±표준편차 농도는 level 1, 2, 3에서 각각  $5.5 \pm 1.0$  ng/mL,  $53.1 \pm 3.5$  ng/mL 그리고  $168.1 \pm 11.3$  ng/mL이었다. 신빙도조사용 물질들은 AFP 정성검사 시약 판정기준치 평가에 사용하기 위해 제조한 것과 동일한 것을 사용하였다. 암검진기관 검진 실태조사를 위한 설문에 응답한 기관들을 포함하여 전국에서 400개의 기관이 임의로 선택되었고, 세 가지의 신빙도조사용 물질을 배포한 후 결과를 회신 받아 분석하였다.

### 2. 2차 평가(2018년)

#### 1) 정도관리물질을 이용한 AFP 정성검사 시약 분석

여섯 가지 AFP 정성검사 시약을 평가하였으며, Humasis AFP Card, Asan Easy Test, HiSens AFP card, Genedia AFP Rapid II, SD Bioline AFP 그리고 Biocredit AFP (RapiGEN, Anyang, Korea) 등이 해당하였다. 2016년 평가와 비교해서, BioTracer 시약이 빠지고 Biocredit AFP 시약이 추가되었으며, 다른 다섯 개 회사의 시약은 동일하였다. Humasis AFP Card, Asan Easy Test, SD Bioline AFP 그리고 Biocredit AFP 시약의 판정기준치는 20 ng/mL, HiSens AFP card와 Genedia AFP Rapid II 시약의 판정기준치는 10 ng/mL이었다.

2018년 상반기에 첫 번째 평가를 한 후 6개월 뒤에 두 번째 평가를 시행했는데, Genedia AFP Rapid II 시약은 제작이 중단되어 두 번째 평가에서는 제외하였다. 하반기 평가에 사용된 HiSens AFP

card, Humasis AFP Card 그리고 Asan Easy Test AFP 시약의 Lot 번호는 변경되었고, SD Bioline AFP와 biocredit AFP 시약의 Lot 번호는 상반기 실험 때와 동일하였다. 두 차례의 AFP 정성검사 시약 평가를 위하여 각각 두 단계의 농도를 가지는 Randox (Randox, Crumlin, Country Antrim, United Kingdom; Liquid Assayed Chemistry Premium Plus Control) 정도관리물질과 세 단계의 농도를 가지는 Bio-Rad 정도관리물질을 이용하였다. AFP 정도관리물질에 대하여 Centaur XP 장비를 이용하여 3일간 3회씩, 총 9회의 정량검사를 시행하여 평균과 표준편차를 구하였다. 두 차례에 걸쳐 수행한 정성검사 시약의 판정기준치 평가는, 각각의 정성검사 시약에 대하여 농도를 확인한 다섯 가지의 상품화 정도관리물질을 이용하여 각각 20회씩 반복 검사를 시행함으로써 판정기준치를 감안하여 적절한 시약 성능을 보이는지 확인하였다.

## 2) 간암 검진기관 실태조사

2016년의 간암 검진기관 실태조사 설문지와 유사한 항목으로 2018년 설문을 수행하였고, 국립암센터 암검진사업과로부터 간암 검진기관 명단 4,886기관(2018년 2월 1일 기준)을 제공받아 지역별, 기관 규모별, 신빙도조사 가입여부 및 2016년 실태조사에 포함되지 않았던 기관 등을 고려하여 500기관을 임의로 선정하였다.

## 3) 간암 검진기관에 대한 AFP 신빙도조사

AFP검사를 하는 간암 검진기관에 대한 신빙도조사를 위하여, 농도를 알고 있는 세 종류의 정도관리물질을 암 검진기관에 배포한 후 측정결과를 회신 받아 분석하였다. 신빙도조사 대상 기관은 전국에서 200곳의 암 검진기관을 임의로 선정하였다.

## 결 과

### 1. 2016년 평가 결과

#### 1) 정성검사 시약 판정기준치 평가

여섯 종류의AFP 정성검사 시약 평가결과를 Table 1에 정리하였다. 1차 평가에 사용한 다섯 단계의 정도관리물질 평균 농도는 9.7 ng/mL (level 1), 37.1 ng/mL (level 2), 71.8 ng/mL (level 3), 136.5 ng/mL (level 4) 그리고 275.5 ng/mL (level 5)이었다.

첫 번째 시약 판정기준치 평가에서, Humasis AFP Card는 판정기준치 20 ng/mL을 초과하는 level 2 농도에서 모두 음성을 보였다. Asan Easy Test AFP 시약(판정기준치: 20 ng/mL)은 level 2-5에서 모두 음성 결과를 보였고, Genedia AFP Rapid II 시약(판정기준치: 10 ng/mL)은 level 1에서 100% 양성 결과를 보였다. HiSens AFP card 시약(판정기준치: 10 ng/mL)은 level 2에서 20%의 양성률을 보였다(4/20). BioTracer 시약(판정기준치: 20 ng/mL)은 level 1에서 5% (1/20)의 양성률을, level 2에서 75% (15/20)의 양성률을 보였다. SD Bioline AFP 시약(판정기준치: 20 ng/mL)은 level 3에서 40% (8/20)의 양성률, level 4에서 95% (19/20)의 양성률을 보였다.

판정기준치에 대한 2차 평가는 혼합 혈청으로 진행하였다. 세 단계의 혈청기반 정도관리물질의 농도는 각각 5.5 ng/mL (level 1), 53.1 ng/mL (level 2) 그리고 168.1 ng/mL (level 3)이었다. 각 시약의 판정기준치를 고려하여 예상했던 결과와 다르게 관찰된 소견은 다음과 같았다. Humasis AFP Card 시약은 level 2에서 100% 음성인 결과를, Asan Easy Test AFP 시약은 level 2와 3에서 모두 음성 결과를 보였다. Genedia AFP Rapid II 시약은 level 1에서 모두 양성 결과를 보였다. HiSens AFP card 시약은 level 2에서 20% (4/20)의 양성률을 보였다. BioTracer 시약은 level 1에서 5% (1/20)의 양

Table 1. Evaluation results of AFP qualitative test reagents using quality control materials (2016)

Company	Name	Cut-off (ng/mL)	Result	1st evaluation					2nd evaluation		
				Level 1 9.7 ± 1.0*	Level 2 37.1 ± 2.5	Level 3 71.8 ± 3.2	Level 4 136.5 ± 7.3	Level 5 275.5 ± 12.2	Level 1 5.5 ± 1.0	Level 2 53.1 ± 3.5	Level 3 168.1 ± 11.3
Humasis	Humasis AFP Card	20	Positive	0	0	20	20	20	0	0	20
			Negative	20	20	0	0	0	20	20	0
Asan	Asan Easy Test AFP	20	Positive	0	0	0	0	0	0	0	0
			Negative	20	20	20	20	20	20	20	20
HBI	HiSens AFP card	10	Positive	0	4	20	20	20	0	4	20
			Negative	20	16	0	0	0	20	16	0
Green Cross MS	Genedia AFP Rapid II	10	Positive	20	20	20	20	20	20	20	20
			Negative	0	0	0	0	0	0	0	0
NanoEntek	BioTracer	20	Positive	1	15	20	20	20	1	15	20
			Negative	19	5	0	0	0	19	5	0
Alere	SD Bioline AFP	20	Positive	0	0	8	19	20	0	0	8
			Negative	20	20	12	1	0	20	20	12

\*Quantitative results of AFP were expressed as mean ± standard deviation (ng/mL).

성률을 보였고, level 2에서 75% (15/20)의 양성률을 보였다. SD Bioline AFP 시약은 level 2에서 100% 음성 결과를, level 3에서는 40% (8/20)의 양성률을 보였다.

## 2) 암 검진기관 실태조사 결과

설문지를 이용한 암 검진기관 실태조사 결과를 Table 2에 정리하였다. 600기관 중, 257기관(42.8%)이 우편, 팩스, 이메일 등을 통하여 설문에 응답하였다. 회신한 257개 기관 중, 75기관(29.2%)에서는 간암 선별을 위한 AFP 검사를 직접 시행하였고, 182기관(70.8%)

에서는 전문수탁검사기관에 의뢰하고 있었다. AFP 검사에 대하여, 32기관(42.7%)은 정성검사를 시행 중이었다.

정량검사방법으로 간암 검진검사를 시행하는 43기관 중 38기관(88.4%)에서 대한임상검사정도관리협회 주관의 신빙도조사에 참여하거나 검사실 간 비교를 통해 외부정도관리를 시행하고 있었고, 40기관(93.0%)에서 내부정도관리를 시행하고 있었다. AFP 정성검사를 시행하는 32개의 암 검진기관들 중에서는 12기관(37.5%)이 외부정도관리에 참여하고 있었고, 19기관(59.4%)이 내부정도관리를 시행하고 있었다.

**Table 2.** Comparison of the AFP test status in liver cancer screening institutions in 2016 and 2018

	2016	2018
N of target institutions	600	500
Response rate (%)	257 (42.8%)	139 (27.8%)
Institutions using referral labs	182 (70.8%)	112 (80.6%)
Institutions using own laboratory facilities	75 (29.2%)	27 (19.4%)
N of institutions providing quantitative AFP test	43 (57.3%)	16 (59.3%)
N of institutions participating in external QC program*	38 (88.4%)	15 (93.8%)
N of institutions performing internal QC program	40 (93.0%)	16 (100%)
N of institutions providing qualitative AFP test	32 (42.7%)	11 (40.7%)
N of institutions participating in external QC program	12	2
N of institutions performing internal QC program	19	6
Reagent manufacturer		
Genedia AFP Rapid II	1	-
SD Bioline AFP	20	8
Asan Easy Test AFP	1	1
HiSens AFP card	-	1
Humasis AFP Card	4	-
BioTracer	5	-
No answer	1	1

\*Interlaboratory comparison test is included in an external quality control program.  
Abbreviation: QC, quality control.

**Table 3.** Proficiency testing results of liver cancer screening institutions that test AFP using a qualitative method (2016)

Company	Reagent (Cut-off, ng/mL)	N of institutions	Result	Level 1 6.7 ± 0.8 ng/mL	Level 2 70.9 ± 9.0 ng/mL	Level 3 130.9 ± 15.0 ng/mL
Alere	SD Bioline AFP (20 ng/mL)	26	Positive	0	25	26
			Negative	26	1	0
BioFocus	AFP Rapid card (20 ng/mL)	2	Positive	0	1	2
			Negative	2	1	0
NanoEntek	Biotracer AFP Rapid (20 ng/mL)	4	Positive	0	4	4
			Negative	4	0	0
ASAN	ASAN Easy Test AFP (20 ng/mL)	3	Positive	0	2	2
			Negative	3	1	1
JW Medical	JW AFP Rapid card (20 ng/mL)	1	Positive	0	1	1
			Negative	1	0	0
Humasis	Humasis AFP card (20 ng/mL)	4	Positive	0	2	3
			Negative	4	2	1
Not submitted	Not submitted	5	Positive	0	5	5
			Negative	5	0	0

### 3) 간암 검진기관에 대한 AFP 신빙도조사 결과

정도관리물질을 이용한 신빙도조사 결과는 Table 3에 정리하였다. 400곳의 간암 검진기관을 대상으로 시행한 신빙도조사에서 271기관이 회신하였다. 이 중 226기관은 AFP 정량검사를, 39기관은 정성검사를 시행하고 있었으며, 여섯 기관은 정성검사와 정량검사를 모두 시행하였다.

세 가지 물질에 대한 신빙도조사 결과, 정량검사를 수행하는 232기관의 AFP 측정 농도(평균±표준편차)는 다음과 같았다; 6.7±0.8 ng/mL (level 1), 70.9±9.0 ng/mL (level 2), 130.9±15.0 ng/mL (level 3). 정성검사 시행 기관에서는 level 1 물질에 대해서 모두 음성으로 보고하였다. Level 2 물질에 대해서 다섯 기관(11.1%)은 음성으로 보고하였지만, 40기관(88.9%)은 양성으로 보고하였다. Level 3 물질에 대해 두 기관(4.4%)은 음성으로 보고하였지만, 다른 기관들은 양성으로 보고하였다. AFP 정성검사를 시행하는 기관 중 SD Bioline AFP 시약을 사용하는 경우가 26기관으로 가장 많았으며, 그 외 다섯 개의 체외진단의료기기 제조회사의 시약을 1-4기관이 사용 중이었으며, 5기관은 응답하지 않았다. 간암 검진검사 신빙도조사에 참여한 기관의 외부정도관리 프로그램 참여 현황을 살펴본 결과, 정성검사 단독 시행 39기관 중 네 곳(10.3%)만 국내외부정도관리에 참여 중이었고, 정량검사 단독 시행 226기관 중 212곳(93.8%)이 외부정도관리에 참여하고 있었다. 한편 정성 및 정량검사를 동시에 시행하는 여섯 기관 중에서는 두 곳에서만 국내외부정도관리에 참여하고 있었다.

## 2. 2018년 평가 결과

### 1) 정성검사 시약 판정기준치 평가 결과

두 차례에 걸친 정성검사 시약 평가 결과는 Table 4에 정리하였다. 1차 평가에서 사용한 상품화 정도관리물질의 정량검사 측정값은 다음과 같았다; 1.9 ng/mL (level 1), 12.4 ng/mL (level 2), 30.7 ng/mL (level 3), 120.9 ng/mL (level 4) 그리고 243.4 ng/mL (level 5).

1차 평가에서, Humasis AFP Card, Asan Easy Test AFP 그리고 SD Bioline AFP 시약은 모두 level 3에서 100% 음성 결과를 보였는데, level 3 물질은 세 가지 시약의 공통된 판정기준치인 20 ng/mL 보다 50% 높은 농도였다. 다만, 훨씬 고농도인 level 4에서는 위 세 가지 시약 모두 양성 결과를 보였다. HiSens AFP card 시약은 판정기준치가 10 ng/mL인데 level 2뿐만 아니라 level 3에서도 20회 모두 음성을 나타냈다. 이는 상기 네 가지 시약의 실제 판정기준치가 제조사에서 제시하는 값보다 높은 농도에 형성되어 있음을 짐작할 수 있는 결과이다. Genedia AFP Rapid II 시약은 level 1에서는 100% 음성을, level 2-5에서는 100% 양성을 보였다. Biocredit AFP 시약은 판정기준치가 20 ng/mL이었음에도 불구하고 평가한 다섯 가지 물질에서 100% 음성으로 관찰되었다. 결과적으로 Genedia

Table 4. Evaluation results of AFP qualitative test reagents using quality control materials (2018)

Company	Reagent	Cut-off (ng/mL)	Result	1st evaluation					2nd evaluation				
				Level 1 1.9 ± 0.3*	Level 2 12.4 ± 0.4	Level 3 30.7 ± 0.7	Level 4 120.9 ± 2.5	Level 5 243.4 ± 12.2	Level 1 1.7 ± 0.3	Level 2 12.0 ± 0.7	Level 3 31.2 ± 1.8	Level 4 123.3 ± 3.4	Level 5 242.8 ± 4.9
Humasis	Humasis AFP Card	20	Positive	0	0	0	20	20	0	0	0	20	20
			Negative	20	20	20	0	0	20	20	20	0	0
Asan	Asan Easy Test AFP	20	Positive	0	0	0	20	20	0	0	0	20	20
			Negative	20	20	20	0	0	20	20	20	0	0
Genematrix Bio	HiSens AFP card	10	Positive	0	0	0	20	20	0	0	0	20	20
			Negative	20	20	20	0	0	20	20	20	0	0
Alere	SD Bioline AFP	20	Positive	0	0	0	20	20	0	0	0	20	20
			Negative	20	20	20	0	0	20	20	20	0	0
RapiGEN	Biocredit AFP	20	Positive	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
			Negative	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
Green Cross MS	Genedia AFP Rapid II	10	Positive	0	20	20	20	20	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
			Negative	20	0	0	0	0	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

\*Quantitative results of AFP were expressed as mean ± standard deviation (ng/mL).  
Abbreviation: N/A, not available.

Table 5. Proficiency testing results of liver cancer screening institutions that test AFP using a qualitative method (2018)

Company	Reagent (Cut-off, ng/mL)	N of institutions	Result	Level 1 7.7 ± 0.6 ng/mL	Level 2 88.6 ± 6.4 ng/mL	Level 3 233.5 ± 21.9 ng/mL
Alere	SD Bioline AFP (20 ng/mL)	10	Positive	0	10	10
			Negative	10	0	0
ASAN	ASAN Easy Test AFP (20 ng/mL)	2	Positive	0	1	1
			Negative	2	1	1
HBI	HiSens AFP card (10 ng/mL)	1	Positive	0	1	1
			Negative	1	0	0

AFP Rapid II 시약만 여러 평가물질에서 판정기준치에 합당한 결과를 보였다.

하반기 2차 평가에 사용한 다섯 단계의 AFP 정도관리물질 농도는 다음과 같았다; 1.7 ng/mL (level 1), 12.0 ng/mL (level 2), 31.2 ng/mL (level 3), 123.3 ng/mL (level 4) 그리고 242.8 ng/mL (level 5). 2차 평가에서 Humasis AFP Card, Asan Easy Test AFP, HiSens AFP card 그리고 SD Bioline AFP 시약은 level 3에서 모두 음성 결과를 보였는데, level 3은 평균 농도 31.2 ng/mL로, 각 시약의 제조사에서 제시하는 판정기준치인 10 ng/mL 또는 20 ng/mL 보다 최소 50% 이상 높은 농도였지만 양성으로 관찰된 시약은 한 군데도 없었다. 하지만 위 네 가지 시약 모두 level 4 물질에서는 100% 양성 결과를 보였기에 판정기준치가 31-123 ng/mL에 있음을 짐작할 수 있다. Biocredit AFP 시약은 1차 평가와 마찬가지로 다섯 종류의 물질에 대해 모두 음성을 나타내어 상당히 높은 농도(level 5, 242 ng/mL)에서도 위음성을 보이는 것을 관찰했다.

## 2) 암 검진기관 실태 조사 결과

설문지를 이용한 암 검진기관 실태조사 결과는, 2016년 결과와 함께 Table 2에 정리하였다. 500기관 중 139기관(27.8%)에서 회신하였다. 회신한 139개 기관 중 27기관(19.4%)에서 간암선별검사를 직접 시행 중이었으며, 전문수탁검사기관으로 위탁하는 기관은 112 곳(80.6%)이었다. AFP 검사를 직접 시행하는 27기관 중 16기관(59.3%)에서는 정량검사를, 11기관(40.7%)은 정성검사를 시행하고 있었다. 정량검사를 수행하는 16기관은 모두 내부정도관리를 수행한다고 응답하였으며, 대한임상검사정도관리협회의 외부정도관리 프로그램 참여 기관은 14곳이었다. 외부정도관리사업 미참여 기관 중 한 곳은 검사실 간 비교검사를 수행하고 있었다. 정량검사를 수행하는 16기관의 내부정도관리 수행 주기는 기관마다 상이 하였는데, 매일(3), 매주(4), 매주 또는 시약 lot 변경 시(1), 시약 lot 변경 시(4), 시약 lot 변경 시 또는 월 2회(1), 기타(3) 등이었다. 정량검사를 수행하는 16기관 중 외부정도관리사업에 참여하는 기관은 14곳이었으며, 미참여 두 기관 중 한 곳은 검사실 간 비교 검사를 수행하고 있었다.

AFP 정성검사를 시행하는 11개의 검사기관 중 여섯 기관(54.5%)에서 내부정도관리를 시행하고 있었으며, 이 중 두 기관만 주기적으로 내부정도관리를 시행하였다. 정성검사를 수행하는 11기관 중 대한임상검사정도관리협회의 외부정도관리사업에 참여하는 곳은 없었으며, 두 기관이 검사실 간 비교를 수행하고 있었다.

## 3) 간암 검진기관의 AFP 신빙도조사 결과

200곳의 간암 검진기관으로 발송한 신빙도조사 물질에 대해 127기관(63.5%)으로부터 회신 받았는데, 94기관(74.0%)이 전문수탁검사기관에 AFP검사를 의뢰 중이었고, 직접 시행하는 기관은 28기관(22.1%)이었다. 28기관 중 정량검사 시행기관이 15곳, 정성검사 시행기관이 13곳이었다. 정량검사 방법으로 AFP를 직접 측정하는 15기관 중에서는 Roche 장비를 가장 많이 사용했으며(10 기관) Abbott 장비가 두 기관, 그리고 Beckman Coulter, BioMerieux, Siemens 장비를 사용하는 기관이 각각 한 곳씩 있었다. 사용기관이 가장 많았던 Roche 장비로 측정한 AFP 농도는 각각  $7.7 \pm 0.6$  ng/mL (level 1),  $88.6 \pm 6.4$  ng/mL (level 2) 그리고  $233.5 \pm 21.9$  ng/mL (level 3)이었다. 정도관리물질을 이용한 AFP 정성검사 기관의 신빙도조사 결과를 Table 5에 정리하였으며, SD Bioline AFP 시약이 10기관, ASAN Easy Test AFP 시약이 두 기관, 그리고 HiSens AFP card 시약이 한 기관에서 사용되고 있었다. Level 1 물질에 대해서는 참여기관 모두 음성으로 보고하였다. Level 2와 level 3 물질에 대해서, 각각 92% (12/13기관)에서 양성으로 보고하였으나, 한 기관은 두 가지 물질 모두 음성으로 보고하였다.

## 고 찰

AFP는 1956년에 처음 보고되었는데[12], 추가 연구를 통해 1963년에 간세포암과의 연관성이 규명되었다[13]. AFP는 태아와 산모의 혈액 및 특정 종양성 또는 비종양성 질병을 가진 환자군에서 높은 농도로 발견되는 종양성 단백질로, 주로 난황주머니(yolk sac) 및 태아 간세포에서 생성되기에 태아기에는 높은 농도로 검출되지만, 출생 이후에는 급격히 감소하여 성인에서는 매우 낮은 농도로 유지되는

것으로 알려져 있다. 따라서 건강한 성인에서 혈청 AFP를 측정해 보면 대부분 매우 낮은 농도로 확인되지만, 간세포암 환자에서는 혈중 AFP 농도가 상승된 경우가 많으며, 1980년에는 혈중 AFP 농도 측정이 간세포암종의 조기진단에 도움이 될 가능성이 제시되었다[14].

간세포암의 조기진단을 위한 혈청 AFP 검사는 각 나라의 실정에 맞춰 다양하게 활용되고 있다. 국내에서는 간세포암 고위험군인 B형 또는 C형 간염바이러스 보유자 및 간경변 환자들을 대상으로 간 초음파와 혈청 AFP 농도 측정을 6개월 간격으로 검사할 것이 권고된다[1]. 논란의 여지가 일부 있지만, 혈청 AFP검사가 간세포암 진단의 민감도를 높이고 사망률을 낮출 수 있다고 시사된 바 있고 [15, 16], 국내의 많은 건강검진센터에서는 간세포암의 고위험군 여부와 무관하게 혈청 AFP 검사를 시행하는 실정이다[17]. 소규모 검사실에서는 간이검사법을 이용한 AFP 정성검사를 시행하는 경우가 많은데, 적절한 검사성능이 담보되지 못하면 간암의 조기검진이라는 사용목적에 적합한 결과를 보여주지 못하므로, 위양성에 의하여 불필요한 의료비용이 추가되거나 또는 위음성으로 인하여 추적관찰과 추가 검사의 기회를 놓치는 경우가 생길 수 있다.

간암의 고위험군이 아닌 사람들에서 혈청AFP를 측정하는 임상적 의의 여부와는 별개로, 국내 많은 건강검진기관에서 정성검사 방법으로 AFP 검사를 시행하고 있지만 이에 대한 평가가 체계적으로 이뤄진 적은 없었다. 이번 연구는 국내에서 판매되는 주요 AFP 정성검사 시약의 판정기준치 평가와 더불어, 간암 검진기관에서의 AFP 검사 실태를 포함하였다. 동일한 연구방법으로 2016년과 2018년에 걸쳐 평가함으로써 국내 간암 검진기관의 AFP 검사 현황 추이를 분석하고, AFP 정성검사 시약의 성능 적절성의 변화를 파악할 수 있었다. 판정기준치 평가 결과, 2016년의 경우 위양성률은 0.0-33.3%, 위음성률은 0.0-80.0%에 달했으며, 2018년 평가에서 명확하게 위양성으로 보이는 경우는 없었지만, 위음성률이 33.3-66.7%에 달했다. 2016년 1차 평가에서 HiSense AFP card 및 Genedia AFP Rapid II 시약은 level 1 ( $9.7 \pm 1.0$  ng/mL)에 대한 결과가 각각 100% 양성, 100% 음성으로 나타났는데, 두 시약의 판정기준치 (10 ng/mL)를 고려할 때 정확도(위양성 및 위음성 여부)를 판단하기 어려웠다. 다만, 2년에 걸친 네 차례의 평가 결과, 다수의 시약에서 위음성을 보이는 경우가 위양성의 경우보다 빈번하게 나타났고, 그 비율이 80%에 달하는 시약도 나타나 선별검사로서의 수행능에 부적합한 결과를 보였다. 위음성의 원인으로는 항원의 과잉효과(prozone effect)나 시약 판매 단계에서 제조번호(lot) 변경 시에 적절한 평가가 이뤄지지 않은 것 등이 가능하겠다. 이를 예방하기 위해서는, 각 제조사별로 시약의 제조번호가 바뀔 때마다 정량값을 알고 있는, 혹은 판정 기준치 근처의 양성검체로 검사하여 결과의 일관성이 유지되는지 확인하는 단계가 필요하며, 사용 기관에서도 자체적으로 시약 사용 중 정기적으로 정도관리를 통한 성

능평가를 진행하는 것이 권장된다. AFP 정성검사 키트를 제조하는 여러 체외진단기기 제조사가 있고 각 시약의 판정기준치가 상이하기 때문에 개별 의료기관에서는 내부정도관리 및 외부정도관리를 통해서 시약의 검사 성능이 적절하게 유지되는지 꾸준히 관리하는 것이 필요하다.

2년간의 변화 추이를 보면, 정성검사 시행 기관은 32기관에서 11기관으로 감소하였지만, AFP 검사를 직접 시행하는 기관도 75기관에서 27기관으로 줄어들었으므로, 정성검사 직접수행기관의 비율은 2016년과 2018년에 각각 42.7%와 40.7%로 비슷하게 유지되었다. 동일 기간 동안 AFP를 직접 검사하지 않고 외부의 전문수탁검사기관에 의뢰하여 시행하는 기관의 비율이 증가(70.8 → 80.6%) 했음을 확인할 수 있었다. 이는 전문수탁검사기관이 진단검사의학재단의 우수검사실 인증을 받거나 전문인력이 존재하여 상대적으로 정확한 AFP 검사결과를 내도록 관리하는 게 가능한 이유 등이 있겠다. 개별 기관에서는 암검진기관 교육 등을 받으면서 AFP 검사에 대한 이해도가 높아지고 자체적으로 정성검사를 수행하는 것보다 전문수탁기관에 의뢰하여 정량검사를 시행하는 방법을 선택한 기관이 증가되었다고도 분석할 수 있다. 전문수탁검사기관에는 진단검사의학 전문의가 근무하고, 내/외부정도관리가 비교적 잘 수행되는 것을 고려하면, 자체검사를 수행하는 게 어려운 경우에는 외부 전문검사기관으로 위탁하여 검사하는 것을 진지하게 고려할 필요가 있다. 외부로 위탁하여 AFP를 검사하는 경우에는 검체 채취 및 처리 등의 검사 전단계 과정을 올바르게 관리함으로써 위양성/위음성률을 줄일 수 있을 것이다.

회신기관 중 정성검사 시약으로 AFP를 검사하는 기관은 2016년 12.5% (32/257기관)에서 2018년 7.9% (11/139기관)로 소폭 감소하였지만, 자체검사기관 중 정성검사 시행비율은 42.7% (2016년)와 40.7% (2018년)로 비슷한 분포를 보였다.

2년 간격으로 총 네 차례에 걸쳐 시행한 주요 AFP 정성검사 시약 평가 결과, 제조사에서 제시하는 판정기준치에 합당한 결과를 모두 보이는 시약을 찾기는 어려웠다. 비록 제품에 따라 위음성이나 위양성의 가능성이 있어서 완벽한 분석능을 보이지는 못했지만 그래도 일부 제품은 의료진들이 검사제품의 성격을 잘 알고 주기적인 정도관리를 하면서 이용한다면 도움이 된다. Genedia AFP Rapid II 시약(판정기준치 10 ng/mL)은 2016년 2차 평가에서 평균농도 5.5 ng/mL의 평가용물질에 대해 100% 양성 결과를 보였으나 2018년 1차 평가에선 시험물질에 대해 모두 적절한 결과를 보였기에 간암검진에 도움이 될 것이라 판단하였다. 다만, 2018년에는 혼합혈청이 아닌 상품화 정도관리물질로만 AFP 정성검사 시약들의 판정기준치를 평가하였기에, 기질효과로 인하여 검사결과에 영향을 미칠 가능성을 배제할 수 없는 것은 이 연구의 제한점이라고 할 수 있겠다.

AFP 정성검사 기관들 중 내부정도관리 시행 빈도는 2016년 신빙

도조사에서 59.3% (19/32기관)였는데, 2018년 조사에서 54.5% (6/11기관)로 비슷하였다. 반면 AFP 정량검사 기관들의 내부정도관리 시행 비율은 2016년 93.0% (40/43기관), 2018년 100% (16/16기관)로, 정성검사 기관들의 내부정도관리 참여 비율보다 월등히 높았다.

또한, 간암 검진기관들에 대한 AFP 신빙도조사에서 평가결과가 만족스럽지 않은 기관들은 대체로 평소에 외부정도관리 프로그램에 참여하지 않는 기관들이 많았다. AFP 정성검사 기관들 중 외부정도관리 프로그램 참여 빈도는 2016년 신빙도조사에서 37.5% (12/32기관)였는데, 2018년 조사에서 0% (0/11기관)로 대폭 감소하였다. 다만, 2018년에 응답한 AFP 정성검사 기관들 중 2곳은 외부정도관리의 대체 방법으로 검사실 간 비교를 수행한다고 하였다. AFP 정량검사 기관들의 외부정도관리 프로그램 참여 비율은 2016년에 88.4% (38/43기관), 2018년에 87.5% (14/16기관)로, 정성검사 기관들의 외부정도관리 프로그램 참여 비율보다 월등히 높았다. AFP 정량검사 시행 기관들의 내/외부정도관리 시행 빈도가 정성검사 시행 기관들보다 높은 이유로는, 전문의와 임상병리사 등 검사 전담인력의 유무, 검사량에 따른 정량/정성 검사의 선택적 시행, 규모가 큰 의료기관에서 주로 정량검사를 시행하면서 정도관리에 대한 높은 이해, 진단검사의학재단의 우수검사실 인증 여부, 각종 관련 교육을 받은 전문인력 등의 요인이 관여했을 것으로 추정된다. AFP 정량검사 기관들에 비하여 정성검사 기관들의 정도관리 참여율이 상대적으로 낮았는데, 검사건수가 적은 기관일 지라도 암 검진의 특성을 고려하여 부적절한 측정값을 산출하지 않도록 노력하여야 할 것이다. 일관된 검사결과를 산출하는지 확인하기 위한 내부정도관리를 수행하고 정확한 측정값을 담보하기 위한 외부정도관리 프로그램에 참여할 것이 권장된다.

정도관리물질을 이용한 2016년 AFP 신빙도조사에서, level 2 물질의 정량값(평균±표준편차;  $70.9 \pm 9.0$  ng/mL)과 정성검사 시약의 판정기준치를 고려할 때 11.1% (5/45기관)의 정성검사 시행기관들이 음성으로 보고하여, 부적절한 결과로 판단되었다. 국내에서 시판되는 AFP 정성검사 시약의 판정 기준치가 10 ng/mL 또는 20 ng/mL인 것을 감안하면, level 2 정도관리물질에 대하여 음성 결과를 보인 기관들에서는 임상적으로 수행하는 AFP 검사결과도 위음성률이 높을 것으로 우려된다. Level 3 물질에 대하여 음성으로 보고한 두 기관은 모두 대한임상검사정도관리협회 중앙표지자 프로그램에 참여하지 않는 기관이었으며, 각각 ASAN Easy Test와 Humasis AFP Card 시약을 사용하여 간암표지자 검사를 시행하고 있었다.

2018년 신빙도 조사에서 level 2와 세 검체에서 모두 음성으로 보고한 한 기관은 ASAN Easy Test 시약으로 AFP를 검사 중이었는데 대한임상검사정도관리협회 중앙표지자 프로그램 신빙도조사에 참여하지 않고 있었다. 2016년 AFP 신빙도조사에서 두 기관,

2018년 조사에서 한 기관이 각각 100 ng/mL 이상의 고농도였던 level 3 물질에 대하여 음성으로 보고하였으며, 이 기관들은 모두 외부정도관리 프로그램에 참여하지 않고 있었다.

다양한 임상 환경에서 AFP 농도가 증가할 수 있으며[18, 19], AFP 농도의 지속적인 관찰이 임상적으로 유용하다는 점을 고려하면 정성검사보다는 정량검사를 시행하는 것이 추적검사에 바람직할 수 있다[20]. 하지만, 정량검사를 위한 의료장비가 없거나 외부위탁검사가 어려운 산간도서벽지와 같은 제한적인 환경에서는 여전히 AFP 정성검사가 유용할 수 있다. 따라서, 정성검사법으로 AFP를 검사할 때에는 시약의 성능이 적절하게 유지되는지 지속적으로 확인하는 과정이 요구된다[21].

저자들은 이번 연구를 통해 국내에서 사용 중인 AFP 정성검사 시약에 대한 판정기준치를 평가하였고, 간암 검진기관에서 시행하고 있는 AFP 검사의 실태를 조사하고 품질관리 현황을 파악하였다. 특히 AFP 정성검사를 수행하는 경우에는 내부정도관리 및 외부정도관리를 통하여 지속적으로 시약 성능을 관리할 필요가 있다. 이를 통해서 궁극적으로 간암 검진기관의 검사 질이 개선되고 국민 건강 증진에 기여할 것을 기대할 수 있다.

## 요 약

**배경:** 저자들은 알파태아단백(AFP) 정성검사 시약의 성능을 평가하고 국내 간암 검진기관들의 AFP 검사 현황을 파악하고자 하였다.

**방법:** 상품화정도관리물질 또는 혼합혈청을 이용하여 2년 동안 총 4회에 걸쳐 5-6개 회사의 AFP 정성검사 키트의 판정기준치를 평가했다. AFP 정성검사 키트는 Humasis AFP Card (Humasis, Korea), Asan Easy Test AFP (Asan Pharmaceutical, Korea), HiSens AFP card (HBI, Korea), Genedia AFP Rapid II (Green Cross MS, Korea), BioTracer (NanoEntek, Korea) 그리고 SD Bioline AFP (Alere, Korea) 등이었다. 국내 간암 검진기관의 AFP 검사 현황을 파악하기 위하여 2016년 600기관, 2018년 500기관을 대상으로 설문조사를 각각 시행하였다. 또한 2016년 400곳, 2018년 200곳의 간암 검진기관들에 대해 신빙도조사를 수행하였다.

**결과:** 총 네 차례의 AFP 정성검사 키트 평가에 사용한 물질들의 평균 농도는 9.7-275.5 ng/mL이었다. 판정기준치를 감안할 때 모든 경우에 적합한 성능을 보이는 AFP 정성검사 시약은 오직 하나였다. 2016년 설문조사에서 29.2% (75/275기관)가 AFP 검사를 직접 시행하였고, 그 중 42.7% (32/75기관)에서 정성검사를 시행하였다. 2018년 설문조사에서는 19.4% (27/139기관)가 AFP 검사를 직접 시행하였고, 그 중 40.7% (11/27기관)에서 정성검사를 시행하였다. AFP 정성검사 시행 기관들의 외부정도관리 프로그램 참여 비율은 2016년에 37.5% (12/32기관), 2018년에 0% (0/11기관)였다.

**결론:** AFP 정성검사 시약을 이용하여 간암 검진을 수행하는 기관에서는 내부정도관리 및 외부정도관리방법을 이용하여 시약의 성능이 적절히 유지되는지 확인해야 한다.

## 이해관계

저자들은 본 연구와 관련하여 어떠한 이해관계도 없음을 밝힙니다.

## 감사의 글

이 연구는 보건복지부 국민건강증진기금 사업비의 지원을 받아 수행되었습니다(No. NCC-1860450).

간암 검진기관 설문조사를 위한 기초자료를 제공한 국민건강보험공단과 국립암센터 측에 감사드리고, 신빙도조사용 물질 제조 및 발송에 협조한 대한임상검사정도관리협회 측에 감사드립니다.

## REFERENCES

1. Korean Liver Cancer Association and National Cancer Center. 2018 Korean Liver Cancer Association-National Cancer Center Korea practice guidelines for the management of hepatocellular carcinoma. *Gut Liver* 2019;13:227-99.
2. Ghouri YA, Mian I, Rowe JH. Review of hepatocellular carcinoma: Epidemiology, etiology, and carcinogenesis. *J Carcinog* 2017;16:1.
3. Bruix J and Sherman M. American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011;53:1020-2.
4. Marrero JA. Screening tests for hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis* 2005;9:235-51.
5. Kokudo N, Takemura N, Hasegawa K, Takayama T, Kubo S, Shimada M, et al. Clinical practice guidelines for hepatocellular carcinoma: The Japan Society of Hepatology 2017 (4th JSH-HCC guidelines) 2019 update. *Hepatol Res* 2019;49:1109-13.
6. Kim TH, Kim SY, Tang A, Lee JM. Comparison of international guidelines for noninvasive diagnosis of hepatocellular carcinoma: 2018 update. *Clin Mol Hepatol* 2019;25:245-63.
7. Toyoda H, Kumada T, Tada T, Sone Y, Kaneoka Y, Maeda A. Tumor markers for hepatocellular carcinoma: simple and significant predictors of outcome in patients with HCC. *Liver Cancer* 2015;4:126-36.
8. Kudo M and Okanoue T. Japan Society of Hepatology. Management of hepatocellular carcinoma in Japan: consensus-based clinical practice manual proposed by the Japan Society of Hepatology. *Oncology* 2007; 72 Suppl 1:2-15.
9. Kudo M. Management of hepatocellular carcinoma in Japan as a world-leading model. *Liver Cancer* 2018;7:134-47.
10. Farinati F, Marino D, De Giorgio M, Baldan A, Cantarini M, Cursaro C, et al. Diagnostic and prognostic role of alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma: both or neither? *Am J Gastroenterol* 2006;101:524-32.
11. Wong RJ, Ahmed A, Gish RG. Elevated alpha-fetoprotein: differential diagnosis - hepatocellular carcinoma and other disorders. *Clin Liver Dis* 2015;19:309-23.
12. Bergstrand CG and Czar B. Demonstration of a new protein fraction in serum from the human fetus. *Scand J Clin Lab Invest* 1956;8:174.
13. Terentiev AA and Moldogazieva NT. Alpha-fetoprotein: a renaissance. *Tumour Biol* 2013;34:2075-91.
14. Johnson PJ and Williams R. Serum alpha-fetoprotein estimations and doubling time in hepatocellular carcinoma: influence of therapy and possible value in early detection. *J Natl Cancer Inst* 1980;64:1329-32.
15. Sinn DH, Yi J, Choi MS, Kim YJ, Gwak GY, Lee JH, et al. Serum alpha-fetoprotein may have a significant role in the surveillance of hepatocellular carcinoma in hepatitis B endemic areas. *Hepatogastroenterology* 2015;62:327-32.
16. McMahon BJ, Bulkow L, Harpster A, Snowball M, Lanier A, Sacco F, et al. Screening for hepatocellular carcinoma in Alaska natives infected with chronic hepatitis B: a 16-year population-based study. *Hepatology* 2000;32:842-6.
17. Ko YS, Bae JH, Sinn DH, Gwak GY, Kang W, Paik YH, et al. The clinical significance of serum alpha-fetoprotein in diagnosing hepatocellular carcinoma in a health screening population. *Korean J Gastroenterol* 2017;69:232-8.
18. Sturgeon CM, Duffy MJ, Stenman UH, Lilja H, Br  nner N, Chan DW, et al. National Academy of Clinical Biochemistry laboratory medicine practice guidelines for use of tumor markers in testicular, prostate, colorectal, breast, and ovarian cancers. *Clin Chem* 2008;54:e11-79.
19. Di Bisceglie AM, Sterling RK, Chung RT, Everhart JE, Dienstag JL, Bonkovsky HL, et al. Serum alpha-fetoprotein levels in patients with advanced hepatitis C: results from the HALT-C Trial. *J Hepatol* 2005;43: 434-41.
20. Kanwal F and Singal AG. Surveillance for hepatocellular carcinoma: current best practice and future direction. *Gastroenterology* 2019;157: 54-64.
21. Kim HS, Kim YL, Shim JE. Annual report on the external quality assessment scheme for immunoassay tests in Korea (2015). *J Lab Med Qual Assur* 2016;38:194-213.