

있다[2, 3]. 종양표지자의 참고범위를 어떻게 설정하느냐에 따라 종양에 대한 민감도와 특이도에 유의한 차이를 보이게 된다.

최근 건강검진이 보편화됨에 따라서 건강검진 수진자에서 여러 종양표지자들이 참고범위를 벗어나는 이상 소견이 발견되고 있다. 그러나 현재 사용하고 있는 종양표지자 참고범위는 외국 시약 회사에서 평가한 참고범위이거나 여러 연구에서 백인을 대상으로 설정한 기준치를 그대로 차용하고 있으며 한국인에 그대로 적용하는 것이 타당한지에 대한 검토가 별로 없다[4]. 따라서 참고범위를 벗어나는 종양표지자 측정값을 보이면서 종양이 발견되지 않을 경우 단순한 비특이적 결과로 해석하기에는 그 근거가 부족하다. 또한, 종양표지자를 측정하는 면역검사법은 동일한 항체를 사용하더라도 시약의 종류에 따라 다른 측정 결과를 보일 수 있어 참고범위나 기준치를 서로 공유할 수 없으므로[5, 6] 사용시약별로 참고범위를 평가하는 것이 필요하다.

연구자들은 건강검진 수진자들의 종양표지자 측정결과 및 설문결과를 이용하여 AFP, carcinoembryonic antigen (CEA), CA125, carbohydrate antigen (CA) 19-9, TPSA, cytokeratin fraction 21 (Cyfra21-1), neuron specific enolase (NSE)의 종양표지자 참고범위를 CLSI 지침[7]에 따라 설정하였다. 또한 연령별, 성별, 흡연 및 폐경 여부에 따라 차이가 있는지를 분석하고, 기존의 시약회사 권장 참고범위와 차이가 있는지를 비교하여 참고범위 설정의 의의를 평가하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2007년 1월부터 2월까지 강북삼성병원 수원 종합건강진단센터에 방문하여 설문지를 성실하게 작성한 후 혈액 내 종양표지자 검사를 받고, 검사결과의 연구목적 이용에 동의한 20세 이상 60세 이하 수진자들을 대상으로 하였다. 대상의 연령범위는 모든 종양표지자에서 20-60세이었으며, 연령 중앙값(median)은 AFP, CEA, CA19-9에서는 44세, CA125는 48세, Cyfra21-1은 37세, NSE는 36세이었다. 종양표지자의 종류별 대상의 수는 다음과 같았다: AFP, 1,364명(남자 695명, 여자 669명); CEA, 1,361명(남자 692명, 여자 669명); CA19-9, 1,361명(남자 692명, 여자 669명); Cyfra21-1, 865명(남자 490명, 여자 375명); NSE, 844명(남자 490명, 여자 354명); CA125, 여자 670명; TPSA, 남자 1,903명. 설문조사 결과 마약중독, 최근에 수술, 수혈을 받거나 입원경력이 있는 경우, 악성종양으로 진단받은 경우, 모유수유나 임신 중인 경우, 피임약을 비롯한 호르몬제 복

용력이 있는 수진자는 대상에서 제외하였다. 또한 설문조사에서 거의 매일 소주 2병 이상을 마신다고 응답한 수진자도 제외하였다.

2. 측정장비

Elecsys E170 (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany)을 이용하여 AFP, CEA, CA19-9, Cyfra21-1, NSE, CA125, TPSA를 측정하였다. Elecsys E170은 전기적 화학발광 면역분석법(electrochemiluminescence immunoassay)의 원리로 종양표지자를 측정한다.

3. 참고범위 설정

각 종양표지자의 측정값에서 1/3 법칙[7]에 따라 outlier를 제거하였다. Outlier를 제거한 후 측정값 혹은 log 변환값의 분포를 분석하여 정규분포일 경우 측정값의 평균±1.96SD를, 정규분포가 아닐 경우 2.5 percentile에서 97.5 percentile을 참고범위로 설정하였다. 모든 종양표지자에서 연령군별로 참고치의 평균값에 차이가 있는지 분석하였으며, AFP, CEA, CA19-9, cyfra21-1, NSE의 경우 성별로 참고치의 평균값에 유의한 차이가 있는지를 분석하였다. CA125는 폐경여부에 따라 폐암 표지자인 CEA, Cyfra21-1, NSE는 흡연여부에 따라 참고치 평균값의 차이가 있는지를 분석하였다.

4. 통계

SPSS 12.0을 이용하여 분석하였다. 빈도분석에서 평균값(mean), 표준편차(standard deviation, SD), percentile 등을 구하였고 Shapiro-Wilk검정으로 정규분포를 검토하였다. 세 군 이상 사이의 참고치 평균값의 비교는 one-way ANOVA법을 이용하였으며, 두 군 간 백분율(%)의 비교는 EpiCalc 2000 version 1.02을 이용하였다. 모든 통계분석에서 $P < 0.05$ 인 경우 통계적으로 유의하다고 판단하였다. 두 군 사이의 참고치의 평균값에 유의한 차이가 있는 지는 CLSI 지침[7]에 따라 다음 공식을 적용하여 계산한 z 값이 z^* 값보다 크거나 두 군의 표준편차의 비가 1.5 이상인 경우 유의한 차이가 있는 것으로 판정하였다. $z = (x_1 - x_2) / [(s_1^2/n_1) + (s_2^2/n_2)]^{1/2}$, $z^* = 3[(n_1 + n_2)/240]^{1/2}$ (x_1 , x_2 , 각 군 참고치의 평균값 혹은 log 변환 값의 평균값; s_1 , s_2 , 각 군의 표준편차 혹은 log 변환 값의 표준편차; n_1 , n_2 : 각 군의 수).

결 과

모든 종양표지자가 정규분포를 보이지 않아 로그 변환을 하여 정규분포 검정을 실시하였다. 그 결과 CEA, Cyfra21-1은 정규분포를 보였고, AFP, NSE, CA19-9, CA125, TPSA는 정규분포를 보이지 않았다. 따라서 AFP, NSE, CA19-9, CA125, TPSA는 2.5 percentile에서 97.5 percentile을 참고범위로 설정하였으며, CEA, Cyfra21-1의 경우 측정값의 평균±1.96SD

Table 1. Reference intervals of tumor markers established in this study

Tumor markers	Reference intervals*
AFP (ng/mL)	0.76-6.98
CEA ^{†,‡} (ng/mL)	0.00-4.51 Non-smoking: 0.00-3.92 Smoking: 0.00-5.66 Past-smoking: 0.00-4.34
CA19-9 [§] (U/mL)	0.60-30.61
CA125 ^{†,‡} (U/mL)	6.39-43.20 Pre-menopause: 7.67-64.47 Post-menopause: 5.32-23.94
Cyfra21-1 [†] (ng/mL)	0.07-3.59
TPSA [†] (ng/mL)	0.30-3.96
NSE [†] (ng/mL)	7.56-15.81 M: 8.09-16.05 F: 7.24-15.77

*Reference intervals of CEA and Cyfra21-1 were determined by the range of mean±1.96SD, while those of AFP, CA19-9, CA125, NSE, and TPSA were determined by the 2.5th and 97.5th percentiles of the underlying distribution of reference values. [†]Means of reference values of CEA, CA125, NSE were significantly different according to smoking state, menopausal state, and gender, respectively. [‡]Reference intervals of CEA, CA19-9, CA125, Cyfra21-1, and TPSA were significantly different according to age and reference intervals by age groups, which are described in Table 2.

Abbreviations: AFP, alpha fetoprotein; CEA, carcinoembryonic antigen; Cyfra, cytokeratin fragment; CA19-9, carbohydrate antigen 19-9; CA125, cancer antigen 125; NSE, neuron specific enolase.

Table 2. Reference intervals showing significant differences by age groups

Age (yr)	Reference intervals*				
	TPSA, ng/mL	CA125, U/mL	CEA, ng/mL	CA19-9, U/mL	Cyfra21-1, ng/mL
20-30	0.37-2.06 ^a (79)	6.70-63.96 ^a (66)	0.00-3.16 ^a (123)	0.60-31.42 ^{a,b} (123)	0.25-3.13 ^a (119)
31-40	0.33-2.98 ^a (509)	6.94-50.21 ^a (153)	0.00-3.73 ^b (452)	0.60-24.67 ^a (452)	0.13-3.33 ^a (416)
41-50	0.34-2.59 ^a (946)	6.85-75.49 ^a (178)	0.00-4.78 ^a (331)	0.60-28.02 ^a (331)	0.17-3.47 ^a (202)
51-60	0.27-4.15 ^b (369)	5.25-25.16 ^b (273)	0.00-5.13 ^a (455)	0.60-34.92 ^b (455)	0.04-4.56 ^b (128)

Numbers in the parentheses denote the numbers of subjects in each age group. *The same letters indicate non-significant difference among age groups based on one-way ANOVA test.

Abbreviations: TPSA, total prostate specific antigen; CEA, carcinoembryonic antigen; Cyfra, cytokeratin fragment; CA9-9, carbohydrate antigen 19-9; CA 125, cancer antigen 125.

를 참고범위로 설정하였다. 설정된 각 종양표지자의 참고범위를 Table 1에 정리하였다.

NSE는 성별로 참고치 평균값이 유의한 차이를 보여(11.72 vs. 10.78 ng/mL, $P<0.001$) 남녀 각각의 참고범위를 설정하였다. 20-30세, 31-40세, 41-50세, 51-60세로 나누어 연령군별로 분석한 결과 CEA, TPSA, CA19-9, CA125, Cyfra21-1에서 연령군별로 유의한 차이($P<0.005$)가 관찰되었다(Table 2). CA125의 경우 폐경 이전(pre-menstrual)군은 18.89 U/mL, 폐경 이후(post-menstrual)군은 12.62 U/mL의 참고치 평균값을 보였으며 두 평균값의 차이는 통계적으로 유의하였다($P<0.001$). CEA는 흡연군, 과거흡연군, 비흡연군 순으로 참고치 평균값이 유의하게 감소하였다(2.60 vs 2.12 vs 1.80 ng/mL, $P<0.001$). Cyfra21-1의 참고치 평균값은 one-way ANOVA 법에 의해 흡연군과 비흡연군 간에 유의한 차이가 있었으나, z값 검정에 의해서는 차이가 없었다.

AFP을 제외한 모든 종양표지자의 참고범위가 시약제조회사

Table 3. Proportions of subjects showing tumor marker values above upper reference limits established in this study and those recommended by manufacturers

Tumor markers	Proportions (%) above upper reference limit*		P value [†]
	Established in this study	Recommended by manufacturers	
AFP	2.3 (6.98 ng/mL)	2.3 (7.0 ng/mL)	0.80
CEA	2.1 (4.51 ng/mL)	1.8 (4.7 ng/mL)	0.49
CA19-9	2.5 (30.61 U/mL)	1.6 (34 U/mL)	0.11
CA125	2.4 (43.20 U/mL)	3.9 (35 U/mL)	0.12
Cyfra21-1	4.0 (3.59 ng/mL)	6.2 (3.3 ng/mL)	0.038
Total PSA	2.5 (3.96 ng/mL)	2.2 (4.1 ng/mL)	0.72
NSE	2.5 (15.81 ng/mL)	1.2 (16.3 ng/mL)	0.046

*Each upper reference limit is shown in the parenthesis. [†] $P<0.05$ is statistically significant.

Abbreviations: AFP, alpha fetoprotein; CEA, carcinoembryonic antigen; Cyfra, cytokeratin fragment; CA19-9, carbohydrate antigen 19-9; CA125, cancer antigen 125; NSE, neuron specific enolase.

에서 권장하는 참고범위와 일치하지 않았다. CA19-9 항목을 제외한 모든 항목의 시약제조회사 권장 참고 상한치는 97.5 percentile이 아닌 95 percentile 값이었다. 본 연구에서 설정된 각 종양표지자의 참고 상한치와 제조회사에서 권장하는 참고 상한치 이상을 보이는 대상의 백분율(%)을 각각 Table 3에 정리하였는데 Cyfra21-1과 NSE는 백분율 차이가 통계적으로 유의하였다.

고 찰

대부분의 종양표지자는 진단적 유용성보다는 추적검사로서의 유용성이 강조되고 있으며, 증상이 없는 일반인을 대상으로 하는 선별검사로서도 유용성과 비용효율성이 없는 것으로 보고되었다[2, 8-10]. 그러나, 종양표지자 검사의 목적을 조사한 연구에 의하면 54%에서 의심되는 종양을 선별하기 위해 혹은 발견된 종양의 기원을 알아내기 위해 종양표지자 검사를 시행하며 32%에서만 기존 종양의 추적검사를 위해 시행한다고 한다[10]. 국내 대다수의 건강검진센터에서도 종양표지자 검사를 종양에 대한 선별검사로서 널리 시행하고 있다. 따라서 어떤 참고치를 사용하느냐에 따라 불필요한 추가 검사를 시행하거나 조기진단의 기회를 놓칠 수도 있어 궁극적으로 의료비용을 증가시킬 수 있다. 물론 종양표지자 검사 결과만으로 추가검사 여부를 결정하지는 않지만 방사선학적 검사 등의 다양한 보조검사의 시행 없이 상대적으로 수가가 저렴한 혈중 종양표지자의 측정만 시행하는 영세한 건강검진프로그램도 있으므로 참고치 설정이 필요하다.

참고치(reference value)란 참고개체(reference individual) 혹은 참고표본군(reference sample group)으로부터 얻어진 어떤 물질의 측정값 혹은 관찰값으로 정의되며, 참고범위(reference interval)는 참고치 분포의 중앙범위 중 특정한 분율 내의 범위로 설정되고, 참고 하한치(lower reference limit)와 참고 상한치(upper reference limit) 사이의 참고치이다. 대개는 참고치 분포의 중앙 95%를 참고범위로 설정하며, 참고상한치만 의학적 중요성을 가질 경우 97.5 percentile까지로 설정한다[7]. 종양표지자의 경우 receiver-operator characteristic (ROC) 분석을 이용하여 양성과 악성 질병을 가장 잘 구분할 수 있는 기준치를 산출하기도 하지만 본 연구에서는 CLSI C28-A 지침[7]을 이용하여 참고범위를 설정하였다. 참고범위를 설정하기 위해 참고개체 혹은 참고 표본군의 선정은 참고범위의 설정에 가장 중요한 단계이며 건강인 중 잘 정의된 기준에 따라 선택해야 한다. 그러나 “건강”한 상태의 정의는 매우 다양하여 확

립된 정의가 없다. CLSI C28-A에 의하면 참고개체가 반드시 건강하고 젊은 성인일 필요는 없으며, 문진이나 신체검사, 혈액 검사 등을 통해 건강한 상태로 평가되었고 질병으로 진단되거나 질병이 의심되어 병원에 방문, 입원한 환자가 아닌 사람들을 참고개체로 선택할 것을 권장하고 있다. 또한, 뚜렷한 제외기준도 정해져 있지 않으며 참고범위를 평가하고자 하는 항목이나 목적에 따라 조정될 수 있다. 본 연구에서는 건강검진을 받은 60세 이상의 성인 수가 부족하여 20세에서 60세까지의 한국인 성인을 대상으로 하였다. 그러나, 노령인구가 많아지는 추세이고 본 연구에서도 TPSA, CA125, CA19-9, Cyfra21-1이 50세를 전후로 참고범위의 유의한 차이를 보여 50세 이상의 참고범위를 따로 설정하는 것도 필요할 것으로 생각된다. 특히, TPSA의 경우 연령별 참고치의 적용이 강조된다[11]. 또한 흡연, 고혈압, 당뇨처럼 건강검진 수진자에서 흔하게 관찰되는 조건은 포함시켰다. 그러나 최근 수술이나 수혈의 경력, 임신, 알코올 중독이 의심되는 경우 등의 일반적이지 않은 병력이 있는 수진자는 제외하였다.

성별로 참고범위를 분석한 결과 NSE와 CEA에서 성별로 유의한 차이가 관찰되었다. CEA는 흡연자에서 측정값의 증가가 보고되어[12] 흡연자가 많이 포함된 남자에서의 참고범위가 더 높았을 것이다. 예상한 대로 흡연군, 비흡연군, 과거흡연군으로 나누어 참고범위를 분석해 보았더니 선행 연구와 동일하게[12-14] 흡연군이 가장 높은 참고치의 평균값을 보였고, 군별로 유의한 차이를 보여 흡연여부에 따라 다른 참고범위를 적용하여 검사결과를 해석해야 할 것으로 생각된다. TPSA는 연령이 높을수록 전립선조직의 증가에 따른 TPSA혈중 농도의 증가가 관찰되므로 연령별 참고범위의 필요성이 일찍부터 대두되었으며[15], 본 연구에서도 20-50세 군과 51-60세 군 사이에 참고범위의 유의한 차이가 관찰되었다. CA125는 20-50세 군에 비해 51-60세 군이 유의하게 낮은 참고치 평균값을 보였으며, 이는 폐경 여부에 따른 차이의 결과로 생각되었다. 즉, 연령 증가에 따른 폐경의 증가로 자궁 내막 조직에서의 CA125생성이 감소되어 낮은 혈중 농도가 관찰되는 것으로 판단되며 이는 기존 연구와도 일치하는 결과이다[8, 16]. Cyfra21-1도 50세 전후로 참고치 평균값의 유의한 차이를 보였는데 이는 연령증가에 따라 Cyfra21-1의 혈중농도 증가가 관찰되었다는 Costey 등[18]의 보고와는 일치하였으나 연령과 Cyfra21-1의 혈중농도는 무관하다고 보고한 Deng 등[17]의 보고와는 상반되었다. 또한 흡연여부에 따른 참고범위의 유의한 차이가 없었는데 이는 기존의 보고와 일치하였다[18, 19]. CA19-9는 31-50세 군과 51-60세 군 사이에 유의한 차이가 관찰되어 각 연령군 내에서 성별

로도 나누어 분석해 보았으나 유의한 차이가 없었다. CA19-9는 연령에 따라 참고치가 증가했다는 보고도 있고[8] 그 반대로 연령과 유의한 관계가 없었다는 보고도 있는데[9], 본 연구에서는 20-30세 군과 나머지 군 사이에는 유의한 차이가 없어서 연령뿐 아니라 다른 인자의 영향도 있을 것으로 생각된다. 서로 다른 측정장비로 종양 표지자를 측정했을 때 그 결과의 차이가 20%에 달한다는 보고가 있었는데[3], 부정확한 정량보정(calibration), 특이도가 다른 항체의 사용, 측정방법의 차이가 원인으로 분석되었다[6]. 특히 CA19-9나 CA125와 같은 CA-시리즈의 종양표지자의 경우 전세계적으로 공용되는 표준물질이나 정도관리 물질이 없기 때문에 정확한 표준화가 불가능하여 측정 장비별 결과의 차이가 크다[3].

본 연구에서 평가한 참고범위를 시약제조회사에서 권장하는 참고범위와 비교해 본 결과, AFP를 제외한 모든 종양표지자의 참고범위가 일치하지 않았다. 특히 Cyfra21-1과 NSE는 참고상한치 이상에 해당되는 대상의 백분율이 두 개의 참고 상한치에 따라 유의한 차이를 보였다. 즉, 본 연구에서의 Cyfra21-1의 참고 상한치가 기존 참고 상한치보다 높아 참고 상한치 이상을 보이는 대상의 수가 더 작았으며 NSE는 그 반대이었는데, 이는 일부 수진자에서 추가검사의 불필요한 시행이나 누락의 가능성을 의미한다. 또한 본 연구에서 평가한 참고상한치 중 NSE는 성별, CA125는 연령과 폐경여부, CA19-9와 Cyfra21-1은 연령에 따라 참고범위의 유의한 차이를 보였으나 시약제조회사에서는 한가지 참고범위만을 제시하고 있었다. TPSA는 인종에 따라 참고범위가 다르다는 보고가 있었으나[20] 본 연구로부터 설정된 참고범위는 제조회사가 네덜란드와 독일에서 평가한 참고범위와 큰 차이가 없었다(3.96 vs 4.1 ng/mL). Elecsys 1010 장비로 CEA, CA19-9, Cyfra21-1의 참고범위를 평가한 연구[21]에서 참고 상한치를 95 percentile로 정했으며 그 값은 각각 4.4 ng/mL, 35 U/mL, 2.1 ng/mL이었는데, CA19-9의 경우 본 연구에서 97.5 percentile로 정한 CA19-9의 참고 상한치(30.61 U/mL)보다 높은 값을 보였다. 역시 제조회사 권장 참고치와 차이가 있었고 지역에 따른 참고범위 재설정 중요성을 보고하였다[22].

건강검진 수진자에서 종양표지자 수치가 참고범위를 벗어나지만 종양이 발견되지 않은 경우가 흔하게 관찰된다. 이러한 경우 참고범위가 적절한지를 검증하고 이전 결과와 비교하여 차이가 있을 경우 임상적으로 어떤 변화가 있는지를 조사하고 종양표지자 반감기에 대한 지식을 가지고 해석하고 추적검사 시기를 제안해야 하며 재검할 경우 동일한 측정방법과 시약으로 시행하는 것이 필요하다[3, 10]. 보고에 의하면[23] 이전 결과보

다 25% 이상 증가 혹은 감소했을 경우 임상적으로 유의하다고 한다. 결론적으로 본 연구에서 평가한 종양표지자 모두 제조회사 제시 참고범위와 차이를 보였고 연령별, 성별, 흡연이나 폐경 여부에 따라 별도의 참고범위를 사용할 필요성이 있었기 때문에 종양표지자의 참고범위의 검증 및 설정을 한 후 임상에 이용하는 것이 필요할 것이다.

요 약

배경 : 종양표지자의 참고범위를 어떻게 설정하느냐에 따라 종양에 대한 민감도와 특이도에 유의한 차이를 보이게 된다. 현재 사용하고 있는 종양표지자 참고범위는 외국 시약회사에서 평가한 참고범위이거나 여러 연구에서 백인을 대상으로 설정한 기준치를 그대로 차용하는 경우가 많으며 한국인에 그대로 적용하는 것이 타당한지에 대한 검토를 위해 한국 성인에서의 참고범위를 설정하고 그 의의를 평가하였다.

방법 : 2007년 1월부터 2월까지 한국의 한 종합건강진단센터에 방문한 20세 이상 60세 이하의 최대 1,364명의 수진자들을 대상으로 alpha fetoprotein (AFP), carcinoembryonic antigen (CEA), cancer antigen (CA) 125, carbohydrate antigen (CA) 19-9, total prostate specific antigen (TPSA), cytokeratin fragment (Cyfra)21-1, neuron specific enolase (NSE)의 종양표지자 참고범위를 CLSI지침에 따라 설정하였다.

결과 : AFP를 제외한 모든 종양표지자의 참고범위가 시약제조회사에서 권장하는 참고범위와 일치하지 않았다. CEA, TPSA, CA19-9, CA125, Cyfra21-1은 연령군별로 참고범위에 유의한 차이가 관찰되었다. NSE는 성별로(11.72 vs 10.78 ng/mL), CA125는 폐경 여부에 따라(18.89 U/mL vs 12.62 U/mL), CEA는 흡연여부에(2.60 vs 2.12 vs 1.80 ng/mL) 따라 참고치 평균값의 유의한 차이를 보였다.

결론 : 종양표지자의 참고범위에 대한 검증 및 평가에서 대부분이 제조회사에서 권장하는 참고범위와 약간씩 달랐고 일부 종목에서는 연령, 성별, 흡연이나 폐경 여부에 따라 차이가 있음을 발견하였다.

감사의 글

본 연구에 필요한 시약과 정보를 제공해 주신 한국 로슈진단(주)에 감사드립니다.

참고문헌

1. Bates S. Clinical application of serum tumor markers. *Ann Intern Med* 1991;115:623-38.
2. Sturgeon C. Practice guidelines for tumor marker use in the clinic. *Clin Chem* 2002;48:1151-9.
3. Sturgeon C, Hammond E, Ch'ng SL, Soletormos G, Hayes DF. National academy of clinical biochemistry: draft guidelines on quality requirements for the use of tumor markers. <http://www.aacc.org/AACC/members/nacb/IMPG/OnlineGuide/DraftGuidelines/TumorMarkers/>. Accessed 1st February 2008.
4. Lee MK, Park YK, Park AJ. Reevaluation of the reference range of prostate-specific antigen in Korean men. *J Clin Pathol & Quality Control* 2001;23:221-5. (이미경, 박윤경, 박애자. 한국인에서의 혈청 PSA 참고범위의 재평가. *임상병리와 정도관리* 2001;23:221-5).
5. Semjonow A, Brandt B, Oberpenning F, Roth S, Hertle L. Discordance of assay methods creates pitfalls for the interpretation of prostate-specific antigen values. *Prostate Suppl* 1996;7:3-16.
6. Sturgeon CM and Seth J. Why do immunoassays for tumour markers give differing results? --a view from the UK national external quality assessment schemes. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1996; 34:755-9.
7. How to define and determine reference intervals in the clinical laboratory; approved guideline- second edition (CLSI document C28-A). Wayne, PA: CLSI, 2000.
8. Kim JY, Seong CS, Jeong HS, Seung SL. Clinical efficacy of various tumor markers in medical screening. *Korean J Med* 2001;60:148-55. (김지연, 심성춘, 정현식, 이승세. 건강 검진 수진자에서 종양 표지자 측정의 임상적 효율성. *대한내과학회지* 2001;60:148-55.)
9. Kim JE, Lee KT, Lee JK, Paik SW, Rhee JC, Choi KW. Clinical usefulness of carbohydrate antigen 19-9 as a screening test for pancreatic cancer in an asymptomatic population. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19:182-6.
10. Sturgeon CM. Tumor markers in the laboratory: closing the guideline-practice gap. *Clin Biochem* 2001;34:353-9.
11. Ito K, Yamamoto T, Kubota Y, Suzuki K, Fukabori Y, Kurokawa K, et al. Usefulness of age-specific reference range of prostate-specific antigen for Japanese men older than 60 years in mass screening for prostate cancer. *Urology* 2000;56:278-82.
12. Stevenes D and Mackay IR. Increased carcinoembryonic antigen in heavy cigarette smokers. *Lancet* 1973;2:1238-9.
13. Engaras B, Hafstrom L, Kewenter J, Nilsson O, Wedel H. Standard serum concentrations and normal fluctuations of CEA, CA 50 and CA 242 during twelve months in men and women aged 60-64 years without malignant disease. *Eur J Surg* 1999;165:110-6.
14. Meriadec de Byans B, Ducimetiere P, Richard JL, Salard JL, Henry R. Variations in carcinoembryonic antigen levels correlated with tobacco consumption in normal subject. *Biomedicine* 1976;25:197-8.
15. DeAntoni EP, Crawford ED, Oesterling JE, Ross CA, Berger ER, McLeod DG, et al. Age- and race-specific reference ranges for prostate-specific antigen from a large community-based study. *Urology* 1996;48:234-9.
16. Bon GG, Kenemans P, Verstraeten R, van Kamp GJ, Hilgers J. Serum tumor marker immunoassays in gynecologic oncology: establishment of reference values. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:107-14.
17. Costey M, Mora J, Leon X, Lopez M, Orus C, Verges J, et al. CEA and Cyfra 21.1 study pre-treatment in 252 patients with head and neck carcinomas. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2004;55:338-42.
18. Deng YF, Chen P, Lin YZ, Le JZ, Wu XL, Yu MQ, et al. Analytical and clinical evaluation of CYFRA 21-1 by electrochemiluminescent immunoassay in head and neck squamous cell carcinoma. *J Laryngol Otol* 2003;117:190-4.
19. Kao CH, Hsieh JF, Ho YJ, Tsai SC, Lee JK. Cytokeratin fragment 19 (CYFRA 21-1) in healthy smokers. *Anticancer Res* 1999;19:4545-6.
20. Henderson RJ, Eastham JA, Culkin DJ, Kattan MW, Whatley T, Mata J, et al. Prostate-specific antigen (PSA) and PSA density: racial differences in men without prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997;89: 134-8.
21. Behbehani AI, Mathew A, Farghaly M, van Dalen A. Reference levels of the tumor markers carcinoembryonic antigen, the carbohydrate antigens 19-9 and 72-4, and cytokeratin fragment 19 using the Elecsys Relecsys 1010 analyzer in a normal population in Kuwait. The importance of the determination of local reference levels. *Int J Biol Markers* 2002;17:67-70.
22. Solétorros G, Schiøler V, Nielsen D, Skovsgaard T, Dombrowsky P. Interpretation of results for tumor markers on the basis of analytical imprecision and biological variation. *Clin Chem* 1993;39:2077-83.