명세서

발명의 명칭: 암 진단 장치

기술분야

[1] 본 발명은 암을 진단하는 장치에 관한 것으로, 더욱 상세하게는 생물학적 시료로부터 추출한 저질량 이온에 대해 생물통계학적 분석을 통하여 암 진단을 위한 저질량 이온의 질량 스펙트럼을 확인하고, 이 저질량 이온 질량 스펙트럼을 이용하여 암을 진단할 수 있는 암 진단 장치에 관한 것이다.

[2]

배경기술

[3] 암은 세포가 무한히 증식해 정상적인 세포의 기능을 방해하는 질병으로, 폐암, 위암(gastric cancer, GC), 유방암(breast cancer, BRC), 대장암(colorectal cancer, CRC) 등이 대표적이나, 실질적으로는 어느 조직에서나 발생할 수 있다. 초창기 암 진단은 암 세포의 성장에 따른 생체 조직의 외적 변화에 근거하였으나, 근래에 들어 혈액, 당쇄(glyco chain), 디엔에이(DNA) 등 생물의 조직 또는 세포에 존재하는 미량의 생체 분자를 이용한 진단 및 검출이 시도되고 있다. 그러나 가장 보편적으로 사용되는 암 진단 방법은 생체 조직 검사를 통해 얻어진 조직 샘플을 이용하거나, 영상을 이용한 진단이다.

[4] 그 중 생체 조직 검사는 환자에게 큰 고통을 야기하며, 고비용이 들 뿐만 아니라, 진단까지 긴 시간이 소요되는 단점이 있다. 또한, 환자가 실제 암에 걸린 경우, 생체 조직 검사 과정 중 암의 전이가 유발될 수 있는 위험이 있으며, 생체 조직 검사를 통해 조직 샘플을 얻을 수 없는 부위의 경우, 외과적인 수술을 통해 의심되는 조직의 적출이 이루어지기 전에는 질병의 진단이 불가능한 단점이 있다.

[5] 영상을 이용한 진단에서는 엑스레이(X-ray) 영상, 질병 표적 물질이 부착된 조영제를 사용하여 획득한 핵자기 공명(nuclear magnetic resonance, NMR) 영상 등을 기반으로 암을 판정한다. 그러나, 이러한 영상 진단은 임상의 또는 판독의의 숙련도에 따라 오진의 가능성이 있으며, 영상을 얻는 기기의 정밀도에 크게 의존하는 단점이 있다. 더 나아가, 가장 정밀한 기기조차도 수 mm 이하의 종양은 검출이 불가능하여, 발병 초기 단계에서는 검출이 어려운 단점이 있다. 또한, 영상을 얻기 위해 환자 또는 질병 보유 가능자가 유전자의 돌연변이를 유발할 수 있는 고에너지의 전자기파에 노출되므로, 또 다른 질병을 야기할 수 있을 뿐만 아니라, 영상을 통한 진단 횟수에 제한이 있는 단점이 있다.

[6] 소화기 계통의 경우 통상적으로 내시경을 이용한 육안 영상 관찰을 통해 질병의 유무를 판단하나, 그 과정이 환자에게 무척 고통스러우며, 육안 영상 관찰을 통해 이상이 발견된 경우라 할지라도, 악성/양성 종양, 용종 등의 정확한 질병 판별을 위해서는 생체 조직 검사가 필수적으로 수행되어야 한다.

[7] 특히 CRC는 세계적으로 발병률이 3위 이내인 흔한 암이며, 치료의 가능성이 암의 진행 단계(stage)에 크게 좌우되는 암이다. 즉, 조기 진단을 통해 초기 단계에서 발견되는 경우 매우 높은 완치율을 가진다. 따라서, 무엇보다 정확한 조기 진단이 중요한 질병이나, 암이 진행됨에 따라 동반되는 이상 징후가 미미하여 대부분 출혈에 의한 분변의 색깔 변화로 병을 인지하는 것이 보통이며, 환자 또는 질병 보유 가능자가 검사를 받는다 하더라도 대장 내시경을 통한 관찰이 통상적이며, 정확한 질병 판별을 위해서는 생체 조직 검사가 필수적으로 수행되어야 한다. 요약하면, CRC의 경우 조기 진단이 중요하며, 대장 내시경 및 생체 조직 검사는 많은 시간, 비용, 불편, 고통 등을 수반하므로, 불필요한 대장 내시경 및 생체 조직 검사의 대상자 수를 획기적으로 줄일 수 있는 진단 방법이 필요하다.

[8] 따라서, 새로운 분자적 접근을 적용하여 초기 단계에서 CRC를 스크리닝할 수 있다면 환자들에게 매우 유용할 것이다. 유전체학(genomics), 단백질체학(proteomics) 및 분자병리학(molecular pathology)은 임상적으로 잠재적인 가치를 지닌 여러 바이오마커(biomarker) 후보들을 제공해 왔다. 암의 병기(stage) 및 환자별 맞춤 치료에 이들을 적극적으로 활용하는 것을 통해 치료 효과를 향상시킬 수 있을 것으로 사료되나, 임상 치료에 적용하기 위해서는 앞으로도 많은 연구가 선행되어야 한다.

[9] 근래의 CRC 스크리닝 검사는 대장 내시경을 사용하여 이상(gross abnormality) 여부를 판단하거나 분변에서 혈액을 탐지(fecal occult blood test, FOBT)하는 것을 통해 수행된다. 대장 내시경은 CRC 스크리닝 검사에서 표준적인 방법으로 활용되어 왔으나, 침습적이며, 수용 가능한 환자가 제한되어 있다. 따라서 최근에 많은 노력이 분변 검사에 집중되어 왔는데, 이는 비침습적이고, 장세척이 요구되지 않으며, 표본의 운반이 가능하기 때문이다. 분변 마커(marker)는 종양으로부터 새어 나오는 것, 분비되는 것, 또는 종양으로부터 박리되는 것으로 분류될 수 있다. 예를 들어 전통적인 FOBT에서 헤모글로빈(hemoglobin)은 CRC를 진단하기 위한 대규모 스크리닝 프로그램에서 새어 나오는 종류의 마커로 인식되어 왔으나, 이것을 포함하여 현재까지 알려진 마커들의 판별 능력은 만족스럽지 못하다.

[10] 한편, MALDI-TOF(matrix-assisted laser desorption/ionization-time of flight) 질량분석기(mass spectrometer)를 이용하면 혈액 내 질량 이온(mass ion)의 스펙트럼(spectrum)을 추출할 수 있다. 기존 단백질체 연구들에 이용된 질량 분석은 주로 800 내지 2500 m/z의 질량값 범위를 분석 대상으로 하였는데, 그 범위가 단백질이 트립신(trypsin)으로 잘려졌을 경우 펩타이드(peptide)의 질량값 영역이기 때문이다. 또한, MALDI-TOF 질량분석기를 이용하면 저질량 이온(low-mass ion)의 질량 스펙트럼도 추출할 수 있다. 그러나 약 800 m/z 이하의 저질량 대역은 분석 대상이 아닌 매트릭스(matrix)의 질량 이온들이 혼재하는 영역이기 때문에 그동안 이 영역에 대한 연구가 활발하지는 않았다.

[11] 추출된 저질량 이온의 질량 스펙트럼은 종래의 소프트웨어(software) 중 하나인 MarkerView™(버전 version 1.2, 이하 버전 생략)에 의해 분석될 수 있다. 본 발명자들은 CRC 환자군 및 정상 대조군(control, CONT)의 혈청(serum)으로부터 추출된 저질량 이온의 질량 스펙트럼을 MarkerView™를 이용하여 분석해 보았는데, 도 1을 참조하여 그 방법을 상세히 설명한다.

[12] 표 101의 CRC 환자군 133명과 표 102의 정상 대조군 153명으로 구성된 집합(Set A_1)으로부터 수집한 혈청을 시료로 하여 MALDI-TOF 질량분석기를 이용하여 추출한 T2D 파일 형식의 저질량 이온 질량 스펙트럼을 MarkerView™로 임포트(import)하였다(A11).

[13] 표 101

[Table 101]

CRC	Sex	Ageyear	Stage	Location	Cell Type	CEAng/mL
CRC-A1	M	77	I	A-colon	AC	1.8
CRC-A2	M	50	I	Rectum	AC	1.9
CRC-A3	F	47	I	S-colon	AC	0.7
CRC-A4	F	56	III	S-colon	AC	1.2
CRC-A5	F	82	I	A-colon	AC	1.1
CRC-A6	M	59	I	Rectum	AC	1.9
CRC-A7	M	73	I	Rectum	AC	3.6
CRC-A8	M	71	I	S-colon	AC	3.6
CRC-A9	M	50	I	S-colon	AC	2.5
CRC-A10	M	56	I	S-colon	AC	7.3
CRC-A11	M	61	I	Rectum	AC	7.7
CRC-A12	F	78	I	Rectum	AC	2.6
CRC-A13	M	64	I	S-colon	AC	1.8
CRC-A14	F	50	I	Rectum	AC	1.6
CRC-A15	F	59	I	Rectum	AC	1.6
CRC-A16	M	73	I	Rectum	AC	1.9
CRC-A17	M	65	I	S-colon	AC	14.0
CRC-A18	M	72	I	S-colon	AC	4.6
CRC-A19	M	82	I	Rectum	AC	3.2
CRC-A20	M	52	III	S-colon	AC	3.2
CRC-A21	F	59	III	S-colon	AC	1.7
CRC-A22	F	73	III	S-colon	AC	5.7
CRC-A23	M	70	III	S-colon	AC	3.6
CRC-A24	M	75	II	A-colon	AC	2.1
CRC-A25	F	81	II	S-colon	AC	4.1
CRC-A26	F	76	II	Rectum	AC	25.3
CRC-A27	F	71	II	A-colon	AC	1.6
CRC-A28	M	72	II	A-colon	AC	3.8

CRC-A29	F	82	II	S-colon	AC	1.8
CRC-A30	F	68	II	D-colon	AC	1.7
CRC-A31	M	71	II	S-colon	AC	3.6
CRC-A32	F	67	II	A-colon	AC	1.9
CRC-A33	M	45	II	D-colon	MAC	3.3
CRC-A34	M	60	II	S-colon	AC	2.8
CRC-A35	M	74	II	S-colon	AC	5.3
CRC-A36	M	57	II	Rectum	AC	7.3
CRC-A37	F	65	II	S-colon	AC	2.1
CRC-A38	M	77	II	A-colon	AC	1.5
CRC-A39	M	71	II	D-colon	AC	4.1
CRC-A40	F	66	II	Rectum	AC	4.3
CRC-A41	F	49	II	A-colon	AC	1.6
CRC-A42	F	79	II	A-colon	AC	2.9
CRC-A43	M	69	II	S-colon	AC	4.2
CRC-A44	M	66	II	S-colon	AC	12.0
CRC-A45	M	74	II	A-colon	AC	1.5
CRC-A46	M	69	II	T-colon	AC	1.2
CRC-A47	M	43	II	S-colon	AC	2.2
CRC-A48	F	67	II	A-colon	AC	1.4
CRC-A49	M	72	II	A-colon	AC	4.9
CRC-A50	F	67	II	A-colon	AC	7.3
CRC-A51	F	75	II	Rectum	AC	12.6
CRC-A52	M	68	II	D-colon	AC	4.7
CRC-A53	F	60	II	S-colon	AC	3.3
CRC-A54	M	74	II	S-colon	AC	9.0
CRC-A55	M	68	III	A-colon	AC	9.2
CRC-A56	F	55	III	Rectum	AC	2.1
CRC-A57	F	61	III	A-colon	AC	12.7
CRC-A58	M	59	III	S-colon	AC	2.7
CRC-A59	M	67	III	Rectum	AC	9.5

CRC-A60	M	48	III	S-colon	AC	1.3
CRC-A61	M	58	III	Rectum	AC	1.7
CRC-A62	F	50	III	S-colon	AC	4.8
CRC-A63	F	51	III	S-colon	AC	7.0
CRC-A64	F	74	III	T-colon	AC	2.5
CRC-A65	M	60	III	Rectum	AC	3.5
CRC-A66	M	52	III	S-colon	AC	2.5
CRC-A67	M	54	III	A-colon	AC	5.3
CRC-A68	M	82	III	S-colon	AC	2.4
CRC-A69	M	54	III	S-colon	AC	5.3
CRC-A70	F	79	III	Rectum	AC	14.1
CRC-A71	F	44	III	S-colon	AC	1.4
CRC-A72	M	66	III	Rectum	AC	1.2
CRC-A73	M	53	III	A-colon	AC	4.2
CRC-A74	M	64	III	T-colon	AC	1.8
CRC-A75	F	42	III	S-colon	AC	0.8
CRC-A76	M	49	III	Rectum	AC	2.7
CRC-A77	M	68	III	Rectum	AC	3.9
CRC-A78	M	51	III	S-colon	AC	5.2
CRC-A79	M	64	III	Rectum	AC	7.7
CRC-A80	M	42	III	S-colon	AC	2.8
CRC-A81	F	43	III	A-colon	AC	4.7
CRC-A82	M	66	III	S-colon	AC	9.1
CRC-A83	M	37	III	Rectum	AC	3.7
CRC-A84	F	81	III	Rectum	AC	8.4
CRC-A85	F	73	III	S-colon	AC	1.7
CRC-A86	M	54	III	Rectum	AC	6.4
CRC-A87	F	58	III	Rectum	AC	21.3
CRC-A88	F	42	III	Rectum	AC	0.7
CRC-A89	F	50	III	D-colon	AC	6.4
CRC-A90	M	56	III	S-colon	AC	7.3

CRC-A91	F	58	III	S-colon	AC	2.1
CRC-A92	F	70	IV	Rectum	AC	3.9
CRC-A93	M	68	IV	Rectum	AC	6.0
CRC-A94	M	53	IV	Rectum	AC	54.7
CRC-A95	F	63	IV	D-colon	AC	12.3
CRC-A96	F	63	IV	A-colon	AC	1.4
CRC-A97	M	63	II	D-colon	AC	4.9
CRC-A98	F	66	II	S-colon	AC	4.2
CRC-A99	M	48	II	Rectum	AC	28.4
CRC-A100	M	68	II	S-colon	AC	2.3
CRC-A101	M	48	II	S-colon	AC	4.8
CRC-A102	F	81	II	S-colon	AC	2.4
CRC-A103	M	56	II	A-colon	AC	34.6
CRC-A104	M	71	III	Rectum	AC	16.5
CRC-A105	M	66	III	S-colon	AC	689.8
CRC-A106	M	65	III	D-colon	AC	3.4
CRC-A107	F	65	III	S-colon	MAC	2.7
CRC-A108	F	51	III	Rectum	AC	1.4
CRC-A109	M	58	III	S-colon	AC	2.8
CRC-A110	F	48	III	A-colon	AC	0.9
CRC-A111	M	71	III	S-colon	AC	6.0
CRC-A112	M	68	III	A-colon	AC	2.7
CRC-A113	F	54	III	A-colon	AC	1.7
CRC-A114	M	66	IV	S-colon	AC	6.4
CRC-A115	F	72	IV	A-colon	AC	73.4
CRC-A116	F	69	IV	A-colon	AC	49.0
CRC-A117	M	75	IV	S-colon	AC	16.7
CRC-A118	F	49	III	S-colon	AC	1.0
CRC-A119	F	63	III	A-colon	AC	58.2
CRC-A120	M	74	III	A-colon	AC	2.8
CRC-A121	F	54	III	T-colon	AC	2.2

CRC-A122	M	68	III	Rectum	AC	22.5
CRC-A123	M	66	III	Rectum	MAC	1.2
CRC-A124	M	72	IV	Rectum	SC	8.2
CRC-A125	M	73	IV	Rectum	AC	52.2
CRC-A126	M	54	IV	A-colon	AC	2.0
CRC-A127	F	54	IV	S-colon	AC	29.8
CRC-A128	M	43	IV	Rectum	AC	36.4
CRC-A129	F	52	IV	A-colon	MAC	9.0
CRC-A130	M	48	IV	S-colon	AC	15.9
CRC-A131	M	62	IV	Rectum	AC	6.3
CRC-A132	M	77	I	D-colon	AC	6.4
CRC-A133	M	78	I	Rectum	AC	2.7

[14] AC: Adenocarcinoma

[15] CEA : Carcinoembryonic antigen

[16] MAC: Mucinous adenocarcinoma

[17]

[18] 표 102

[Table 102]

Control	Sex	Ageyear	CEAng/mL	Control	Sex	Ageyear	CEAng/mL
CONT-A1	M	39	1.3	CONT-A78	F	64	2.9
CONT-A2	F	70	1.2	CONT-A79	F	52	1.9
CONT-A3	M	66	1.3	CONT-A80	F	37	2.1
CONT-A4	M	53	0.8	CONT-A81	F	49	2.6
CONT-A5	F	69	1.0	CONT-A82	F	48	1.5
CONT-A6	F	68	1.8	CONT-A83	F	30	<0.5
CONT-A7	M	35	1.7	CONT-A84	F	56	1.4
CONT-A8	M	62	3.7	CONT-A85	F	50	1.2
CONT-A9	M	62	1.1	CONT-A86	F	49	2.1
CONT-A10	M	48	5.3	CONT-A87	F	38	0.6
CONT-A11	M	48	1.8	CONT-A88	F	59	1.6
CONT-A12	M	66	1.6	CONT-A89	F	51	1.0
CONT-A13	M	66	1.4	CONT-A90	F	41	1.8
CONT-A14	M	66	4.2	CONT-A91	F	48	1.2
CONT-A15	M	54	1.4	CONT-A92	F	39	0.5
CONT-A16	M	54	1.0	CONT-A93	F	51	1.1
CONT-A17	M	62	2.0	CONT-A94	F	44	1.5
CONT-A18	F	45	0.7	CONT-A95	F	38	1.5
CONT-A19	M	39	3.2	CONT-A96	F	48	1.9
CONT-A20	M	67	1.8	CONT-A97	F	70	4.8
CONT-A21	M	63	5.5	CONT-A98	F	54	2.8
CONT-A22	M	48	2.8	CONT-A99	F	38	2.8
CONT-A23	M	66	3.2	CONT-A100	F	50	1.1
CONT-A24	M	55	5.0	CONT-A101	F	54	1.8
CONT-A25	M	55	1.0	CONT-A102	M	49	1.2
CONT-A26	M	62	7.0	CONT-A103	F	38	0.9
CONT-A27	F	57	1.2	CONT-A104	F	44	-
CONT-A28	M	61	0.9	CONT-A105	M	52	-

CONT-A29	M	50	1.9	CONT-A106	F	45	-
CONT-A30	M	46	1.5	CONT-A107	F	54	-
CONT-A31	M	51	4.0	CONT-A108	F	51	3.1
CONT-A32	F	68	1.8	CONT-A109	M	54	6.4
CONT-A33	F	68	1.4	CONT-A110	M	46	1.1
CONT-A34	M	64	1.7	CONT-A111	M	47	1.8
CONT-A35	M	30	0.7	CONT-A112	M	49	1.7
CONT-A36	F	52	2.1	CONT-A113	F	55	<0.5
CONT-A37	F	59	1.2	CONT-A114	M	36	0.7
CONT-A38	M	53	1.6	CONT-A115	M	59	0.8
CONT-A39	F	69	1.2	CONT-A116	M	46	3.7
CONT-A40	F	68	1.0	CONT-A117	F	46	<0.5
CONT-A41	F	65	3.1	CONT-A118	F	50	0.9
CONT-A42	M	31	1.2	CONT-A119	M	58	-
CONT-A43	F	59	0.7	CONT-A120	M	34	1.7
CONT-A44	M	43	1.4	CONT-A121	M	53	2.9
CONT-A45	M	66	2.3	CONT-A122	M	45	3.7
CONT-A46	M	48	4.2	CONT-A123	M	47	4.5
CONT-A47	F	41	2.1	CONT-A124	F	34	0.6
CONT-A48	F	65	3.8	CONT-A125	F	58	1.5
CONT-A49	F	67	1.5	CONT-A126	F	54	-
CONT-A50	F	45	0.6	CONT-A127	M	35	1.8
CONT-A51	M	30	1.0	CONT-A128	M	49	1.4
CONT-A52	M	55	1.2	CONT-A129	M	48	3.2
CONT-A53	M	54	2.1	CONT-A130	F	34	<0.5
CONT-A54	M	69	2.8	CONT-A131	M	45	4.4
CONT-A55	M	53	1.8	CONT-A132	F	45	0.8
CONT-A56	F	47	1.7	CONT-A133	M	52	-
CONT-A57	M	31	1.7	CONT-A134	F	44	-
CONT-A58	M	53	3.2	CONT-A135	F	46	-
CONT-A59	F	49	1.4	CONT-A136	M	58	-

CONT-A60	M	62	1.7	CONT-A137	M	45	4.3
CONT-A61	M	31	2.3	CONT-A138	M	61	1.4
CONT-A62	M	40	0.8	CONT-A139	M	42	2.7
CONT-A63	F	49	1.4	CONT-A140	M	48	3.0
CONT-A64	F	33	1.7	CONT-A141	M	53	1.9
CONT-A65	M	51	3.4	CONT-A142	F	54	2.3
CONT-A66	M	52	2.0	CONT-A143	F	39	1.3
CONT-A67	F	66	1.3	CONT-A144	F	55	1.3
CONT-A68	M	56	1.9	CONT-A145	M	53	-
CONT-A69	F	65	1.4	CONT-A146	F	46	-
CONT-A70	M	50	1.4	CONT-A147	F	45	-
CONT-A71	M	54	1.3	CONT-A148	F	63	-
CONT-A72	M	68	1.6	CONT-A149	F	51	-
CONT-A73	M	59	2.5	CONT-A150	M	51	-
CONT-A74	F	51	2.1	CONT-A151	F	52	-
CONT-A75	F	39	0.8	CONT-A152	F	52	-
CONT-A76	F	40	1.5	CONT-A153	F	70	-
CONT-A77	F	50	1.9				

[19]

[20] 임포트 조건으로 표 103의 조건들을 사용하였다.

[21]

[22] 표 103

[Table 103]

Mass tolerance	100 ppm
Minimum required response	10.0
Maximum number of peaks	10000

[23]

[24] 다음, 임포트한 피크 강도(peak intensity)들을 정규화(normalization)하였다(A12). MarkerView™에는 다수의 정규화 방법이 존재하는데, "Normalization Using Total Area Sums" 방법을 사용하여 정규화를 수행하였다. 이 방법에서는 각 시료별 강도의 소계를 구하고, 시료별 소계들의 평균을 구한 후, 각 시료별 강도의 소계가 이 평균과 일치하도록 각 피크 강도에

시료별 배율 인자(scaling factor)를 곱한다. 즉, 이와 같이 정규화한 후에는 각 시료별 강도의 소계가 동일해진다.

[25] 다음, 정규화한 피크 강도들을 파레토 스케일링(Pareto scaling)하였다(A13). 즉, 정규화한 각 피크 강도에서 질량 이온별 평균값을 뺀 후 표준편차의 제곱근으로 나누어 피크 강도들을 파레토 스케일링하였다.

[26] 다음, 파레토 스케일링한 피크 강도들에 대해 주성분 분석 기반 선형 판별 분석(principal component analysis-based linear discriminant analysis, PCA-DA)을 수행하여 판별 점수(discriminant score, DS)를 계산하였다(A14). 즉, 두 단계로 주성분 분석을 수행하여 각 질량 이온별 가중치(weighting factor)인 인자적재값(factor loading)을 구하고, 파레토 스케일링된 강도에 이 인자적재값을 곱한 후 그 결과 값을 모두 더하여 각 시료별 판별 점수를 계산하였다. 표 103의 임포트 조건에서 피크의 최대 개수를 10,000개로 하였고, 충분히 많은 시료들을 함께 임포트하였으므로, 본 계산에서 인자적재값은 10,000개가 계산되었으며, 따라서 10,000개의 항을 더하여 한 개의 판별 점수가 계산되었다.

[27] 다음, 계산된 판별 점수가 양수인지 여부를 판단하여(A15), 양수인 경우 양성으로(A16), 음수인 경우 음성으로 판정하였다(A17). 즉, CRC에 적용되어 양수인 경우 CRC 환자군으로, 음수인 경우 정상 대조군으로 판정하였다.

[28] 도 2는 이미 임상적으로 판정된 CRC 환자군 133명과 정상 대조군 153명으로 구성된 집합에 대해 도 1의 방법으로 계산한 판별 점수의 분포를 나타낸다. 도 2에 나타낸 판별 점수에 따른 판정 결과를 혼동 행렬(confusion matrix)을 이용하여 정리하면 표 104와 같다.

[29]

[30] 표 104

[Table 104]

				Sensitivity	98.50%
Set A_1	True CRC	True CONT		Specificity	98.69%
Predicted CRC	131	2		PPV	98.50%
Predicted CONT	2	151		NPV	98.69%

[31]

[32] 도 2 및 표 104를 통하여 알 수 있는 바와 같이, 종래 기술인 MarkerView™의 주성분 분석 기반 선형 판별 분석 방법을 통하여 민감도(sensitivity), 특이도(specificity), 양성예측도(positive predictive value, PPV), 음성예측도(negative predictive value, NPV)가 모두 98% 이상인 매우 우수한 판별 결과를 얻을 수 있었다.

[33] 그러나 이를 임상에서 사용할 수 있으려면 우선 식의 강건성(robustness)이

반드시 검증되어야 한다. 즉, 이미 한 번 측정했고 판별식을 구성했던 집합에 대하여 추가적으로 수회 반복 측정한 질량 스펙트럼들에 대해서도 여전히 좋은 판별 결과를 나타내어야 하며, 판별식을 구성할 때 고려하지 않았던 새로운 CRC 환자군 및 정상 대조군에 대해서도 동일한 판별식으로 좋은 판별 결과를 얻을 수 있어야 한다. 질량 스펙트럼을 반복 측정하는 과정에는 혈청을 얼리고 녹이는 과정이 포함되거나, 혈청을 새로 메탄올(methanol)/클로로포름(chloroform)과 혼합하여 추출하는 과정이 포함되기도 한다. 이와 같은 과정들은 질량 스펙트럼에 대한 통계 분석에 있어서 외란들(disturbances)로 볼 수 있는데, 이러한 외란들에 둔감한 판별식을 구성해야만 임상에 적용될 수 있다.

[34] 요컨대, 도 1, 2 및 표 104를 참조하여 설명한 종래의 주성분 분석 기반 선형 판별 분석 방법은 특정 시료들로 구성된 집합에 개별적으로 적용되는 경우에는, 즉 개별 훈련 집합(training set)에 대한 판별에서는 매우 우수한 판별 결과를 나타내기도 하나, 검증 집합(validation set)에서의 판별 결과는 만족스럽지 않았다(표 124, 126 참조). 훈련 집합에 대해서는 매우 우수한 판별 결과를 보임에도 불구하고 판별식이 강건성을 갖지 못한 이유는 판별식을 구성하고 있는 10,000개의 질량 이온들 중 상당한 개수의 질량 이온들이 CRC 환자군과 정상 대조군의 판별을 위해서는 최소한 불필요하며, 때로는 훈련 집합의 판별에서는 문제를 일으키지 않았으나 검증 집합의 판별에서는 잠재적으로 판별 결과를 혼동시킬 수 있는 질량 이온들을 포함하고 있기 때문으로 추정된다. 따라서 이와 같이 최소한 불필요하며, 또는 잠재적으로 판별 결과에 혼동을 줄 수 있는 질량 이온들을 적극적으로 제거하는 과정을 통해 우수하며 강건한 판별 결과를 얻기 위해 필수 불가결한 질량 이온들만을 찾아내는 작업이 필요할 것으로 사료된다.

[35]

[36] 한편, BRC는 매해 발생률과 유병률에 있어서 여성암 중 갑상선암 다음으로 높은 증가율을 보이고 있다. BRC는 높은 발생률에 비해 생존율 역시 갑상선암 다음으로 높은데 그 이유로는 효과적인 약제의 개발 외에도 BRC에 대한 인식의 변화와 무엇보다도 조기 검진 방법인 유방촬영술(mammography)의 기여가 크다고 할 수 있다. BRC도 다른 암종과 마찬가지로 조기 발견 및 치료로 생존율을 높일 수 있다. 림프절 전이가 없는 작은 크기의 BRC의 경우에는 생존율이 90%까지도 보고가 되고 있으나 특히 BRC이 다른 부위로 전이가 된 상태에서 발견되었을 경우에는 생존율이 10% 정도로 낮아진다. BRC를 조기에 발견하기 위해서는 자가 검진 외에도 의사의 진찰과 영상의학적 유방 검사가 필수적인데, 유방촬영술의 민감도는 60-70%로 낮으며 특히 젊은 여성에서 많은 치밀 유방의 경우에는 진단율이 현격히 감소되는 단점이 있다. 이런 여성들의 경우 유방 초음파가 권고되나 유방 초음파는 검사자의 기술에 대한 의존도가 높다는 단점이 있고, 그 외에 유방 MRI(magnetic resonance imaging)가 진단에 사용되고 있으나 고가의 비용으로 인해 검진용으로는 사용하기 어려우며 이

또한, 위양성율(false positive rate)이 높다는 단점이 있다.

[37] 따라서 새로운 분자적 접근을 적용하여 초기 단계에서 BRC를 스크리닝할 수 있다면 환자들에게 매우 유용할 것이다. 유전체학(genomics), 단백질체학(proteomics) 및 분자병리학(molecular pathology)은 임상적으로 잠재적인 가치를 지닌 여러 바이오마커(biomarker) 후보들을 제공해 왔다. 암의 병기(stage) 및 환자별 맞춤 치료에 이들을 적극적으로 활용하는 것을 통해 치료 효과를 향상시킬 수 있을 것으로 사료되나, 임상 치료에 적용하기 위해서는 앞으로도 많은 연구가 선행되어야 한다.

[38] 한편, MALDI-TOF(matrix-assisted laser desorption/ionization-time of flight) 질량분석기(mass spectrometer)를 이용하면 혈액 내 질량 이온(mass ion)의 스펙트럼(spectrum)을 추출할 수 있다. 기존 단백질체 연구들에 이용된 질량 분석은 주로 800 내지 2500 m/z의 질량값 범위를 분석 대상으로 하였는데, 그 범위가 단백질이 트립신(trypsin)으로 잘려졌을 경우 펩타이드(peptide)의 질량값 영역이기 때문이다. 또한, MALDI-TOF 질량분석기를 이용하면 저질량 이온(low-mass ion)의 질량 스펙트럼도 추출할 수 있다. 그러나 약 800 m/z 이하의 저질량 대역은 분석 대상이 아닌 매트릭스(matrix)의 질량 이온들이 혼재하는 영역이기 때문에 그동안 이 영역에 대한 연구가 활발하지는 않았다.

[39] 추출된 저질량 이온의 질량 스펙트럼은 종래의 소프트웨어(software) 중 하나인 MarkerView™(버전 version 1.2, 이하 버전 생략)에 의해 분석될 수 있다. 본 발명자들은 BRC 환자군 및 정상 대조군(control, CONT)의 혈청(serum)으로부터 추출된 저질량 이온의 질량 스펙트럼을 MarkerView™를 이용하여 분석해 보았는데, 도 3을 참조하여 그 방법을 상세히 설명한다.

[40] 표 201의 BRC 환자군 54명과 표 202의 정상 대조군 49명으로 구성된 집합(Set C_1)으로부터 수집한 혈청을 시료로 하여 MALDI-TOF 질량분석기를 이용하여 추출한 T2D 파일 형식의 저질량 이온 질량 스펙트럼을 MarkerView™로 임포트(import)하였다(B11).

[41]

[42] 표 201

[Table 201]

BRC	Sex	Agey ear	Node	ER	ER%	PR	PR%	HER2	Tumor Size cm
BRC-C1	F	48	-[a]	5	33-66%	6	33-66%	2	-
BRC-C2	F	35	-	6	33-66%	6	33-66%	1	-
BRC-C3	F	45	pN1a	5	33-66%	5	33-66%	0	1.5
BRC-C4	F	61	-	0	0%	0	0%	2	-
BRC-C5	F	70	pN0(sn)	0	0%	0	0%	1	<0.1
BRC-C6	F	58	ypN0	3	<10%	3	10-33%	3	0.5
BRC-C7	F	49	ypN0(i+)	0	0%	0	0%	2	1.9
BRC-C8	F	49	ypN2a	0	0%	0	0%	1	2.5
BRC-C9	F	39	pN1a	6	33-66%	7	>66%	1	2.2
BRC-C10	F	48	ypN2a	6	33-66%	4	<10%	3	5.8
BRC-C11	F	39	-	0	0%	0	0%	1	-
BRC-C12	F	56	pN1a	6	33-66%	6	33-66%	0	2.8
BRC-C13	F	59	pN0(sn)	6	33-66%	2	<10%	1	2.3
BRC-C14	F	31	pN1a	5	33-66%	4	10-33%	1	2.2
BRC-C15	F	46	pN3a	6	33-66%	6	33-66%	1	3.5
BRC-C16	F	56	-	7	>66%	4	10-33%	1	-
BRC-C17	F	55	-	0	0%	0	0%	2	-
BRC-C18	F	46	pN0	0	0%	0	0%	0	1.5
BRC-C19	F	60	ypN0	0	0%	0	0%	3	1.9
BRC-C20	F	49	pN0(sn)	5	33-66%	2	<10%	2	1.5
BRC-C21	F	55	pN1mi	0	0%	0	0%	3	1.8
BRC-C22	F	65	pN0	6	33-66%	6	33-66%	0	1.7
BRC-C23	F	35	ypN2a	6	66%	4	10-33%	2	2.6
BRC-C24	F	46	pN1a	6	33-66%	6	33-66%	3	2.5
BRC-C25	F	45	pN0(sn)	6	33-66%	6	33-66%	1	0.8
BRC-C26	F	42	pN0(sn)	3	10-33%	6	33-66%	0	1
BRC-C27	F	58	pN0(sn)	6	33-66%	6	33-66%	1	1.5
BRC-C28	F	62	pN1a	0	0%	0	0%	2	2.2

BRC-C29	F	61	-	0	0%	0	0%	1	-
BRC-C30	F	60	-	-	-	-	-	-	-
BRC-C31	F	51	-	-	-	-	-	-	-
BRC-C32	F	42	pN0	7	>66%	7	>66%	2	-
BRC-C33	F	43	pN0(sn)	3	10-33%	4	10-33%	0	2.3
BRC-C34	F	60	pN0(sn)	0	0%	0	0%	1	2.3
BRC-C35	F	61	-	6	33-66%	0	0%	2	-
BRC-C36	F	61	pN0(sn)	0	0%	2	<10%	2	1.8
BRC-C37	F	49	-	-	-	-	-	-	-
BRC-C38	F	45	ypN0	0	0%	0	0%	0	0.9
BRC-C39	F	59	pN0	0	0%	0	0%	3	1.1
BRC-C40	F	43	pN1	0	0%	0	0%	0	1.5
BRC-C41	F	46	pN1	8	100%	8	100%	0	1.3
BRC-C42	F	48	pN0	6	50-60%	5	10-20%	3	1.3
BRC-C43	F	39	pN0	0	0%	0	0%	0	2.2
BRC-C44	F	66	pN0	8	95%	8	95%	0	1.7
BRC-C45	F	39	ypN0	0	0%	0	0%	0	DCIS
BRC-C46	F	37	pN0	7	70-80%	8	80%	3	1.5
BRC-C47	F	64	pN0	8	95%	8	95%	0	0.5
BRC-C48	F	44	ypN1	7	90%	8	95%	0	2
BRC-C49	F	50	pN2	8	95%	8	100%	0	1.1
BRC-C50	F	47	pN0	7	70%	7	50-60%	1	0.5
BRC-C51	F	44	pN1	8	90%	8	95%	1	0.6
BRC-C52	F	50	pN0	0	0%	0	0%	2	2.2
BRC-C53	F	53	pN0	7	95%	8	95%	0	1.1
BRC-C54	F	65	pN0	8	95%	7	40%	0	1.5

[43]

[44] 표 202

[Table 202]

Control	Sex	Ageyear	CEAng/mL
CONT-C1	F	70	1.2
CONT-C2	F	69	1
CONT-C3	F	68	1.8
CONT-C4	F	45	0.7
CONT-C5	F	57	1.2
CONT-C6	F	68	1.8
CONT-C7	F	68	1.4
CONT-C8	F	52	2.1
CONT-C9	F	59	1.2
CONT-C10	F	68	1
CONT-C11	F	65	3.1
CONT-C12	F	59	0.7
CONT-C13	F	41	2.1
CONT-C14	F	65	3.8
CONT-C15	F	67	1.5
CONT-C16	F	45	0.6
CONT-C17	F	47	1.7
CONT-C18	F	49	1.4
CONT-C19	F	49	1.4
CONT-C20	F	33	1.7
CONT-C21	F	66	1.3
CONT-C22	F	65	1.4
CONT-C23	F	51	2.1
CONT-C24	F	39	0.8
CONT-C25	F	66	1.6
CONT-C26	F	50	2.6
CONT-C27	F	53	2.6
CONT-C28	F	60	3.7
CONT-C29	F	66	1.1

CONT-C30	F	68	5.5
CONT-C31	F	56	1.3
CONT-C32	F	51	1.9
CONT-C33	F	51	1.6
CONT-C34	F	52	1.4
CONT-C35	F	56	1.7
CONT-C36	F	52	1.7
CONT-C37	F	60	1.8
CONT-C38	F	58	0.7
CONT-C39	F	58	3.1
CONT-C40	F	54	1.6
CONT-C41	F	60	1.1
CONT-C42	F	43	-
CONT-C43	F	40	-
CONT-C44	F	60	-
CONT-C45	F	46	-
CONT-C46	F	67	-
CONT-C47	F	49	-
CONT-C48	F	43	-
CONT-C49	F	57	-

[45] CEA : Carcinoembryonic antigen

[46] 임포트 조건으로 표 203의 조건들을 사용하였다.

[47]

[48] 표 203

[Table 203]

Mass tolerance	100 ppm
Minimum required response	10.0
Maximum number of peaks	10000

[49]

[50] 다음, 임포트한 피크 강도(peak intensity)들을 정규화(normalization)하였다(B12). MarkerView™에는 다수의 정규화 방법이

존재하는데, "Normalization Using Total Area Sums" 방법을 사용하여 정규화를 수행하였다. 이 방법에서는 각 시료별 강도의 소계를 구하고, 시료별 소계들의 평균을 구한 후, 각 시료별 강도의 소계가 이 평균과 일치하도록 각 피크 강도에 시료별 배율 인자(scaling factor)를 곱한다. 즉, 이와 같이 정규화한 후에는 각 시료별 강도의 소계가 동일해진다.

[51] 다음, 정규화한 피크 강도들을 파레토 스케일링(Pareto scaling)하였다(B13). 즉, 정규화한 각 피크 강도에서 질량 이온별 평균값을 뺀 후 표준편차의 제곱근으로 나누어 피크 강도들을 파레토 스케일링하였다.

[52] 다음, 파레토 스케일링한 피크 강도들에 대해 주성분 분석 기반 선형 판별 분석(principal component analysis-based linear discriminant analysis, PCA-DA)을 수행하여 판별 점수(discriminant score, DS)를 계산하였다(B14). 즉, 두 단계로 주성분 분석을 수행하여 각 질량 이온별 가중치(weighting factor)인 인자적재값(factor loading)을 구하고, 파레토 스케일링된 강도에 이 인자적재값을 곱한 후 그 결과 값을 모두 더하여 각 시료별 판별 점수를 계산하였다. 표 203의 임포트 조건에서 피크의 최대 개수를 10,000개로 하였고, 충분히 많은 시료들을 함께 임포트하였으므로, 본 계산에서 인자적재값은 10,000개가 계산되었으며, 따라서 10,000개의 항을 더하여 한 개의 판별 점수가 계산되었다.

[53] 다음, 계산된 판별 점수가 양수인지 여부를 판단하여(B15), 양수인 경우 양성으로(B16), 음수인 경우 음성으로 판정하였다(B17). 즉, BRC에 적용되어 양수인 경우 BRC 환자군으로, 음수인 경우 정상 대조군으로 판정하였다.

[54] 도 4는 이미 임상적으로 판정된 BRC 환자군 54명과 정상 대조군 49명으로 구성된 집합에 대해 도 3의 방법으로 계산한 판별 점수의 분포를 나타낸다. 도 4에 나타낸 판별 점수에 따른 판정 결과를 혼동 행렬(confusion matrix)을 이용하여 정리하면 표 204와 같다.

[55]

[56] 표 204

[Table 204]

				Sensitivity	100.0%
Set A_1	True BRC	True CONT		Specificity	100.0%
Predicted BRC	54	0		PPV	100.0%
Predicted CONT	0	49		NPV	100.0%

[57]

[58] 도 4 및 표 204를 통하여 알 수 있는 바와 같이, 종래 기술인 MarkerView™의 주성분 분석 기반 선형 판별 분석 방법을 통하여 민감도(sensitivity), 특이도(specificity), 양성예측도(positive predicitive value, PPV) 및

음성예측도(negative predicitive value, NPV)가 모두 100%인 완벽한 판별 결과를 얻을 수 있었다.

[59] 그러나 이를 임상에서 사용할 수 있으려면 우선 식의 강건성(robustness)이 반드시 검증되어야 한다. 즉, 이미 한 번 측정했고 판별식을 구성했던 집합에 대하여 추가적으로 수회 반복 측정한 질량 스펙트럼들에 대해서도 여전히 좋은 판별 결과를 나타내어야 하며, 판별식을 구성할 때 고려하지 않았던 새로운 BRC 환자군 및 정상 대조군에 대해서도 동일한 판별식으로 좋은 판별 결과를 얻을 수 있어야 한다. 질량 스펙트럼을 반복 측정하는 과정에는 혈청을 얼리고 녹이는 과정이 포함되거나, 혈청을 새로 메탄올(methanol)/클로로포름(chloroform)과 혼합하여 추출하는 과정이 포함되기도 한다. 이와 같은 과정들은 질량 스펙트럼에 대한 통계 분석에 있어서 외란들(disturbances)로 볼 수 있는데, 이러한 외란들에 둔감한 판별식을 구성해야만 임상에 적용될 수 있다.

[60] 요컨대, 도 3, 4 및 표 204를 참조하여 설명한 종래의 주성분 분석 기반 선형 판별 분석 방법은 특정 시료들로 구성된 집합에 개별적으로 적용되는 경우에는, 즉 개별 훈련 집합(training set)에 대한 판별에서는 매우 우수한 판별 결과를 나타내기도 하나, 검증 집합(validation set)에서의 판별 결과는 만족스럽지 않았다(표 224, 226 참조). 훈련 집합에 대해서는 매우 우수한 판별 결과를 보임에도 불구하고 판별식이 강건성을 갖지 못한 이유는 판별식을 구성하고 있는 10,000개의 질량 이온들 중 상당한 개수의 질량 이온들이 BRC 환자군과 정상 대조군의 판별을 위해서는 최소한 불필요하며, 때로는 훈련 집합의 판별에서는 문제를 일으키지 않았으나 검증 집합의 판별에서는 잠재적으로 판별 결과를 혼동시킬 수 있는 질량 이온들을 포함하고 있기 때문으로 추정된다. 따라서 이와 같이 최소한 불필요하며, 또는 잠재적으로 판별 결과에 혼동을 줄 수 있는 질량 이온들을 적극적으로 제거하는 과정을 통해 우수하며 강건한 판별 결과를 얻기 위해 필수 불가결한 질량 이온들만을 찾아내는 작업이 필요할 것으로 사료된다.

[61]

[62] 한편, GC는 국내에서 가장 많이 발생하는 암(18.3%)이며 남성에서는 1위 여성에서는 BRC, 갑상선암에 이어 세 번째로 발생 빈도가 높다(주요 암종 발생분율, 2003년-2005년, 통계청). 일반인들을 대상으로 한 내시경 검진과 일반인들의 인식 변화로 인해 조기에 발견되는 빈도가 점차 증가하고 있으나 아직도 암 관련 사망률에 있어서는 폐암, 간암 다음으로 높은 빈도(22%)를 차지하고 있다(2006년 사망원인통계연보, 통계청).

[63] 수술적 치료가 완치에 근간이 되는 치료법이며 최근에 조기 GC의 빈도는 약 50%인데 조기 GC의 완치율은 90%를 상회하고 있지만 전이성 혹은 재발성 GC의 경우는 조기 GC과 달리 예후가 극히 불량하여 중앙 생존 기간(median survival time)이 1년을 넘지 못하고 5년 생존율에 있어서도 5% 미만의 결과를 나타내고 있다.

[64] 고식적 항암 화학 요법(palliative chemotherapy)은 최적의 지지 요법(best supportive care)과 비교한 제 3 상 연구에서 생존 기간의 연장뿐 아니라 삶의 질 향상에도 효과가 있다는 연구 결과들로부터 전이성 혹은 재발성 GC의 표준 치료법이라 할 수 있다.

[65] 1990년 이후 5-fluorouracil(5-FU)과 Platinum 제제의 치료는 현재까지도 가장 널리 사용되고 있는 전이성 GC 치료제이며, 신약의 개발로 효과를 높이고 부작용을 최소화하기 위한 다양한 조합의 임상 연구에 irinotecan, oxaliplatin, paclitaxel, docetaxel, capecitabine 등이 시도되고 있다. 5-FU를 근간으로 하는 항암 화학 요법에 비해 월등히 뛰어난 성과를 보여주는 연구는 아직까지 보고되고 있지 않다. ECF(epirubicin, cisplatin and 5-fluorouracil)는 효과는 뛰어나나 높은 독성의 부작용을 동반한다.

[66] 최근 이러한 한계를 극복하고자 여러 연구들이 다양한 방법으로 진행되고 있으며, 생체 표지자 발견을 위한 노력은 이에 근간이 된다. 생체 표지자는 암의 조기 진단에 사용될 수 있을 뿐 아니라 전이성 암종의 치료에 있어 목표가 되는 타깃으로 사용될 수 있다. 기존 항암제와 더불어 표적 치료제의 사용은 CRC, 폐암, BRC, 췌장암 등에서 효과를 나타내고 있으며 GC에 있어서도 많은 개발과 연구가 필요하다고 할 수 있다.

[67] 따라서 새로운 분자적 접근을 적용하여 초기 단계에서 GC를 스크리닝할 수 있다면 환자들에게 매우 유용할 것이다. 유전체학(genomics), 단백질체학(proteomics) 및 분자병리학(molecular pathology)은 임상적으로 잠재적인 가치를 지닌 여러 바이오마커(biomarker) 후보들을 제공해 왔다. 암의 병기(stage) 및 환자별 맞춤 치료에 이들을 적극적으로 활용하는 것을 통해 치료 효과를 향상시킬 수 있을 것으로 사료되나, 임상 치료에 적용하기 위해서는 앞으로도 많은 연구가 선행되어야 한다.

[68] 한편, MALDI-TOF(matrix-assisted laser desorption/ionization-time of flight) 질량분석기(mass spectrometer)를 이용하면 혈액 내 질량 이온(mass ion)의 스펙트럼(spectrum)을 추출할 수 있다. 기존 단백질체 연구들에 이용된 질량 분석은 주로 800 내지 2500 m/z의 질량값 범위를 분석 대상으로 하였는데, 그 범위가 단백질이 트립신(trypsin)으로 잘려졌을 경우 펩타이드(peptide)의 질량값 영역이기 때문이다. 또한, MALDI-TOF 질량분석기를 이용하면 저질량 이온(low-mass ion)의 질량 스펙트럼도 추출할 수 있다. 그러나 약 800 m/z 이하의 저질량 대역은 분석 대상이 아닌 매트릭스(matrix)의 질량 이온들이 혼재하는 영역이기 때문에 그동안 이 영역에 대한 연구가 활발하지는 않았다.

[69] 추출된 저질량 이온의 질량 스펙트럼은 종래의 소프트웨어(software) 중 하나인 MarkerView™(버전 version 1.2, 이하 버전 생략)에 의해 분석될 수 있다. 본 발명자들은 GC 환자군 및 정상 대조군(control, CONT)의 혈청(serum)으로부터 추출된 저질량 이온의 질량 스펙트럼을 MarkerView™를 이용하여 분석해 보았는데, 도 5를 참조하여 그 방법을 상세히 설명한다.

[70] 표 301의 GC 환자군 49명과 표 302의 정상 대조군 84명으로 구성된 집합(Set E_1)으로부터 수집한 혈청을 시료로 하여 MALDI-TOF 질량분석기를 이용하여 추출한 T2D 파일 형식의 저질량 이온 질량 스펙트럼을 MarkerView™로 임포트(import)하였다(C11).

[71]

[72] 표 301

[Table 301]

GC	Sex	Ageyear	CEAng/mL	Stage	GC	Sex	Ageyear	CEAng/mL	Stage
GC-E1	M	62	5.41	I	GC-E26	M	64	-	III
GC-E2	M	58	-	I	GC-E27	M	53	-	III
GC-E3	M	62	1.34	I	GC-E28	M	61	-	III
GC-E4	M	48	-	I	GC-E29	F	52	3.36	IV
GC-E5	M	51	-	I	GC-E30	M	65	0.99	IV
GC-E6	M	44	-	I	GC-E31	M	41	-[a]	IV
GC-E7	F	44	-	I	GC-E32	M	78	4.93	IV
GC-E8	M	61	-	I	GC-E33	M	79	1.11	IV
GC-E9	M	76	-	I	GC-E34	M	76	2.37	IV
GC-E10	M	51	-	I	GC-E35	M	54	117.13	IV
GC-E11	F	60	1.2	II	GC-E36	M	58	2.24	IV
GC-E12	M	73	-	II	GC-E37	M	67	>1500	IV
GC-E13	F	57	-	II	GC-E38	F	71	1.92	IV
GC-E14	M	78	-	II	GC-E39	M	34	3.57	IV
GC-E15	M	75	-	II	GC-E40	M	69	1.39	IV
GC-E16	F	67	-	II	GC-E41	M	49	1.67	IV
GC-E17	M	50	-	II	GC-E42	F	34	13.44	IV
GC-E18	F	60	-	II	GC-E43	M	50	-	IV
GC-E19	F	47	-	II	GC-E44	M	55	-	IV
GC-E20	F	62	8.3	III	GC-E45	M	66	-	IV
GC-E21	M	64	-	III	GC-E46	F	40	-	IV
GC-E22	M	58	6.89	III	GC-E47	M	61	-	IV
GC-E23	F	47	2.86	III	GC-E48	M	70	-	IV
GC-E24	F	55	-	III	GC-E49	M	39	-	IV
GC-E25	F	46	-	III					

[73] CEA : Carcinoembryonic antigen

[74]

[75] 표 302

[Table 302]

Control	Sex	Ageyear	CEAng/mL	Control	Sex	Ageyear	CEAng/mL
CONT-E1	M	39	1.3	CONT-E43	M	48	4.2
CONT-E2	F	70	1.2	CONT-E44	F	41	2.1
CONT-E3	M	66	1.3	CONT-E45	F	65	3.8
CONT-E4	M	53	0.8	CONT-E46	M	64	2.4
CONT-E5	F	69	1	CONT-E47	M	53	3.3
CONT-E6	F	68	1.8	CONT-E48	M	63	0.9
CONT-E7	M	35	1.7	CONT-E49	M	57	1.5
CONT-E8	M	62	3.7	CONT-E50	F	66	1.6
CONT-E9	M	62	1.1	CONT-E51	M	60	1.5
CONT-E10	M	48	5.3	CONT-E52	M	57	2.2
CONT-E11	M	48	1.8	CONT-E53	M	53	1.9
CONT-E12	M	66	1.6	CONT-E54	M	60	0.8
CONT-E13	M	66	1.4	CONT-E55	F	50	2.6
CONT-E14	M	66	4.2	CONT-E56	F	53	2.6
CONT-E15	M	54	1.4	CONT-E57	M	64	1.5
CONT-E16	M	54	1	CONT-E58	F	60	3.7
CONT-E17	M	62	2	CONT-E59	M	58	1.2
CONT-E18	F	45	0.7	CONT-E60	F	66	1.1
CONT-E19	M	39	3.2	CONT-E61	M	57	2.9
CONT-E20	M	67	1.8	CONT-E62	F	68	5.5
CONT-E21	M	63	5.5	CONT-E63	M	56	1.7
CONT-E22	M	48	2.8	CONT-E64	M	51	3.4
CONT-E23	M	55	5	CONT-E65	F	56	1.3
CONT-E24	M	55	1	CONT-E66	M	57	1.5
CONT-E25	M	62	7	CONT-E67	M	61	4.2
CONT-E26	F	57	1.2	CONT-E68	F	51	1.9
CONT-E27	M	61	0.9	CONT-E69	F	51	1.6
CONT-E28	M	50	1.9	CONT-E70	F	52	1.4

CONT-E29	M	46	1.5	CONT-E71	F	56	1.7
CONT-E30	M	51	4	CONT-E72	F	52	1.7
CONT-E31	F	68	1.8	CONT-E73	M	63	1
CONT-E32	F	68	1.4	CONT-E74	F	60	1.8
CONT-E33	M	64	1.7	CONT-E75	F	58	0.7
CONT-E34	F	52	2.1	CONT-E76	M	65	4.1
CONT-E35	F	59	1.2	CONT-E77	M	52	2.2
CONT-E36	M	53	1.6	CONT-E78	M	50	-[a]
CONT-E37	F	68	1	CONT-E79	F	72	-
CONT-E38	F	65	3.1	CONT-E80	F	57	-
CONT-E39	M	31	1.2	CONT-E81	M	50	-
CONT-E40	F	59	0.7	CONT-E82	F	70	-
CONT-E41	M	43	1.4	CONT-E83	F	42	-
CONT-E42	M	66	2.3	CONT-E84	F	51	-

[76] 임포트 조건으로 표 303의 조건들을 사용하였다.

[77]

[78] 표 303

[Table 303]

Mass tolerance	100 ppm
Minimum required response	10.0
Maximum number of peaks	10000

[79]

[80] 다음, 임포트한 피크 강도(peak intensity)들을 정규화(nomalization)하였다(C12). MarkerView™에는 다수의 정규화 방법이 존재하는데, "Normalization Using Total Area Sums" 방법을 사용하여 정규화를 수행하였다. 이 방법에서는 각 시료별 강도의 소계를 구하고, 시료별 소계들의 평균을 구한 후, 각 시료별 강도의 소계가 이 평균과 일치하도록 각 피크 강도에 시료별 배율 인자(scaling factor)를 곱한다. 즉, 이와 같이 정규화한 후에는 각 시료별 강도의 소계가 동일해진다.

[81] 다음, 정규화한 피크 강도들을 파레토 스케일링(Pareto scaling)하였다(C13). 즉, 정규화한 각 피크 강도에서 질량 이온별 평균값을 뺀 후 표준편차의 제곱근으로 나누어 피크 강도들을 파레토 스케일링하였다.

[82] 다음, 파레토 스케일링한 피크 강도들에 대해 주성분 분석 기반 선형 판별 분석(principal component analysis-based linear discriminant analysis, PCA-DA)을

수행하여 판별 점수(discriminant score, DS)를 계산하였다(C14). 즉, 두 단계로 주성분 분석을 수행하여 각 질량 이온별 가중치(weighting factor)인 인자적재값(factor loading)을 구하고, 파레토 스케일링된 강도에 이 인자적재값을 곱한 후 더하여 각 시료별 판별 점수를 계산하였다. 표 303의 임포트 조건에서 피크의 최대 개수를 10,000개로 하였고, 충분히 많은 시료들을 함께 임포트하였으므로, 본 계산에서 인자적재값은 10,000개가 계산되었으며, 따라서 10,000개의 항을 더하여 한 개의 판별 점수가 계산되었다.

[83] 다음, 계산된 판별 점수가 양수인지 여부를 판단하여(C15), 양수인 경우 양성으로(C16), 음수인 경우 음성으로 판정하였다(C17). 즉, GC에 적용되어 양수인 경우 GC 환자군으로, 음수인 경우 정상 대조군으로 판정하였다.

[84] 도 6은 이미 임상적으로 판정된 GC 환자군 49명과 정상 대조군 84명으로 구성된 집합에 대해 도 5의 방법으로 계산한 판별 점수의 분포를 나타낸다. 도 6에 나타낸 판별 점수에 따른 판정 결과를 혼동 행렬(confusion matrix)을 이용하여 정리하면 표 304와 같다.

[85]

[86] 표 304

[Table 304]

				Sensitivity	97.96%
Set E_1	True GC	True CONT		Specificity	100.0%
Predicted GC	48	0		PPV	100.0%
Predicted CONT	1	84		NPV	98.82%

[87]

[88] 도 6 및 표 304를 통하여 알 수 있는 바와 같이, 종래 기술인 MarkerView™의 주성분 분석 기반 선형 판별 분석 방법을 통하여 민감도(sensitivity), 특이도(specificity), 양성예측도(positive predictive value, PPV) 및 음성예측도(negative predictive value, NPV)가 모두 97% 이상인 매우 우수한 판별 결과를 얻을 수 있었다.

[89] 그러나 이를 임상에서 사용할 수 있으려면 우선 식의 강건성(robustness)이 반드시 검증되어야 한다. 즉, 이미 한 번 측정했고 판별식을 구성했던 집합에 대하여 추가적으로 수회 반복 측정한 질량 스펙트럼들에 대해서도 여전히 좋은 판별 결과를 나타내어야 하며, 판별식을 구성할 때 고려하지 않았던 새로운 GC 환자군 및 정상 대조군에 대해서도 동일한 판별식으로 좋은 판별 결과를 얻을 수 있어야 한다. 질량 스펙트럼을 반복 측정하는 과정에는 혈청을 얼리고 녹이는 과정이 포함되거나, 혈청을 새로 메탄올(methanol)/클로로포름(chloroform)과 혼합하여 추출하는 과정이 포함되기도 한다. 이와 같은 과정들은 질량 스펙트럼에 대한 통계 분석에 있어서 외란들(disturbances)로 볼 수 있는데,

이러한 외란들에 둔감한 판별식을 구성해야만 임상에 적용될 수 있다.

[90] 요컨대, 도 5, 6 및 표 304를 참조하여 설명한 종래의 주성분 분석 기반 선형 판별 분석 방법은 특정 시료들로 구성된 집합에 개별적으로 적용되는 경우에는, 즉 개별 훈련 집합(traning set)에 대한 판별에서는 매우 우수한 판별 결과를 나타내기도 하나, 검증 집합(validation set)에서의 판별 결과는 만족스럽지 않았다(표 329, 331 참조). 훈련 집합에 대해서는 매우 우수한 판별 결과를 보임에도 불구하고 판별식이 강건성을 갖지 못한 이유는 판별식을 구성하고 있는 10,000개의 질량 이온들 중 상당한 개수의 질량 이온들이 GC 환자군과 정상 대조군의 판별을 위해서는 최소한 불필요하며, 때로는 훈련 집합의 판별에서는 문제를 일으키지 않았으나 검증 집합의 판별에서는 잠재적으로 판별 결과를 혼동시킬 수 있는 질량 이온들을 포함하고 있기 때문으로 추정된다. 따라서 이와 같이 최소한 불필요하며, 또는 잠재적으로 판별 결과에 혼동을 줄 수 있는 질량 이온들을 적극적으로 제거하는 과정을 통해 우수하며 강건한 판별 결과를 얻기 위해 필수 불가결한 질량 이온들만을 찾아내는 작업이 필요할 것으로 사료된다.

[91]

발명의 상세한 설명

기술적 과제

[92] 본 발명은, 생물학적 시료로부터 추출한 저질량 이온에 대해 생물통계학적 분석을 통하여 암을 진단하기 위한 저질량 이온 질량 스펙트럼을 확인하고, 이 저질량 이온 질량 스펙트럼을 이용하여 암을 진단할 수 있는 암 진단 장치를 제공한다.

[93] 본 발명은, CRC 환자 및 비환자 시료에 대해 강건한 판별 결과를 주는 판별식을 제안하고자, 판별식을 도출하였던 CRC 환자 및 비환자 집합에 대해 추가로 수회 반복 측정한 질량 스펙트럼과 새로운 CRC 환자 및 비환자 집합에 대해 수회 반복 측정한 질량 스펙트럼 모두에 대해 85% 이상의 민감도, 특이도, 양성예측도, 음성예측도를 나타내는 판별식을 제안하고, 이를 구성하는 저질량 이온들을 확인하여 CRC를 진단할 수 있는 암 진단 장치를 제공한다.

[94] 본 발명은, BRC 환자 및 비환자 시료에 대해 강건한 판별 결과를 주는 판별식을 제안하고자, 판별식을 도출하였던 BRC 환자 및 비환자 집합에 대해 추가로 수회 반복 측정한 질량 스펙트럼과 새로운 BRC 환자 및 비환자 집합에 대해 수회 반복 측정한 질량 스펙트럼 모두에 대해 85% 이상의 민감도, 특이도, 양성예측도, 음성예측도를 나타내는 판별식을 제안하고, 이를 구성하는 저질량 이온들을 확인하여 BRC를 진단할 수 있는 암 진단 장치를 제공한다.

[95] 본 발명은, GC 환자 및 비환자 시료에 대해 강건한 판별 결과를 주는 판별식을 제안하고자, 판별식을 도출하였던 GC 환자 및 비환자 집합에 대해 추가로 수회 반복 측정한 질량 스펙트럼과 새로운 GC 환자 및 비환자 집합에 대해 수회 반복 측정한 질량 스펙트럼 모두에 대해 약 80~90% 이상의 민감도, 특이도,

양성예측도, 음성예측도를 나타내는 판별식을 제안하고, 이를 구성하는 저질량 이온들을 확인하여 GC를 진단할 수 있는 암 진단 장치를 제공한다.

[96]

과제 해결 수단

[97] 전술한 과제를 해결하기 위한 본 발명에 따른 암 진단 장치는, 다수의 암 환자 및 비환자 케이스들의 생물학적 시료로부터 저질량 이온(low-mass ion)의 질량 스펙트럼을 검출하는 저질량 이온 검출부; 상기 저질량 이온의 질량 스펙트럼 패턴을 비교 분석하여 암 진단 정보를 판정하는 암 진단부; 및 상기 암 진단부로부터 판정된 암 진단 정보를 출력 가능한 형태로 변환하여 표시하는 디스플레이부를 포함한다.

[98] 상기 저질량 이온 검출부는; 상기 생물학적 시료로부터 저질량 이온의 피크 강도(peak intensity)를 검출하여 상기 저질량 이온의 질량 스펙트럼을 추출할 수 있다.

[99] 상기 저질량 이온 검출부는; 질량분석기를 포함할 수 있다.

[100] 상기 암 진단부는; 훈련 후보 집합인 상기 암 환자 및 비환자 케이스들의 저질량 이온 질량 스펙트럼들을 정렬하는 제1정렬수단; 정렬된 상기 질량 스펙트럼에 대해 생물통계학적 분석을 수행하여 판별 점수를 계산하는 제1판별점수 계산수단; 상기 판별 점수에 따라 민감도(sensitivity) 및 특이도(specificity)를 계산하고, 이를 기준으로 제1훈련집합을 선정하여 저질량 이온별 인자적재값(factor loading)을 계산하는 인자적재값 계산수단; 후보 조건을 만족하는 후보 저질량 이온들 중 판별 성능을 기반으로 하여 암 진단용 저질량 이온들을 선택하는 암진단용이온 선정수단; 판별 대상 생물학적 시료의 저질량 이온 질량 스펙트럼을 상기 제1훈련집합에 정렬하는 제2정렬수단; 상기 판별 대상의 저질량 이온의 피크 강도와 상기 인자적재값으로부터 판별 점수를 계산하는 제2판별점수 계산수단; 및 상기 판별 점수에 따라 상기 판별 대상을 암의 양성 또는 음성으로 판정하는 암 판정수단을 포함할 수 있다.

[101] 상기 제1판별점수 계산수단은; 상기 훈련 후보 집합의 상기 저질량 이온 질량 스펙트럼들의 상기 피크 강도들을 정규화(normalization)하는 정규화 모듈; 상기 정규화한 피크 강도들을 스케일링(scaling)하는 스케일링 모듈; 및 상기 스케일링된 피크 강도들에 대해 상기 생물통계학적 분석을 수행하여 상기 판별 점수를 계산하는 판별점수계산 모듈을 포함할 수 있다.

[102] 상기 스케일링 모듈은; 파레토 스케일링(Pareto scaling)을 수행하는 것이 바람직하다.

[103] 상기 판별점수계산 모듈은; 주성분 분석 기반 선형 판별 분석(principal component analysis-based linear discriminant analysis, PCA-DA)을 사용하여 상기 생물통계학적 분석을 수행할 수 있다.

[104] 상기 판별점수계산 모듈은; 상기 주성분 분석 기반 선형 판별 분석에 의해

획득된 인자적재값과 상기 스케일링된 피크 강도를 함께 사용하여 상기 판별 점수를 계산할 수 있다.

[105] 상기 인자적재값 계산수단은; 상기 정렬된 질량 스펙트럼에 대해 생물통계학적 분석을 수행하고, 상기 생물통계학적 분석 결과를 기초로 상기 암 환자 및 비환자 케이스들 중 훈련 조건을 만족하는 훈련 케이스들을 제1훈련집합으로 선택하는 제1훈련집합 선택수단을 포함하며, 상기 제1훈련집합으로부터 인자적재값을 계산할 수 있다.

[106] 상기 제1훈련집합 선택수단은; 상기 생물통계학적 분석 결과에 따른 민감도가 문턱값(threshold) N_1 이상이고, 특이도가 문턱값 N_2 이상일 때의 암 환자 및 비환자 케이스들을 상기 제1훈련집합으로 설정할 수 있다. 상기 문턱값 N_1과 N_2는 1인 것이 바람직하다.

[107] 상기 제2판별점수 계산수단은; 상기 판별 대상의 상기 저질량 이온 질량 스펙트럼의 상기 피크 강도들을 정규화하는 정규화 모듈; 상기 정규화한 피크 강도들을 스케일링하는 스케일링 모듈; 및 상기 스케일링된 피크 강도와 상기 인자적재값을 통해 상기 판별 점수를 계산하는 판별점수계산 모듈을 포함할 수 있다.

[108] 상기 스케일링 모듈은; 파레토 스케일링을 수행하는 것이 바람직하다.

[109] 상기 판별점수계산 모듈은; 상기 암 진단용 저질량 이온들의 상기 스케일링된 피크 강도와 상기 인자적재값을 통해 상기 판별 점수를 계산할 수 있다.

[110] 상기 암 판정수단은; 상기 판별 점수에 따라 상기 판별 대상을 암의 양성 또는 음성으로 판정하되, 상기 판별 점수가 기준값 S보다 크면 양성으로 상기 판별 대상의 암 정보를 판단하고, 상기 판별 점수가 기준값 S보다 작으면 음성으로 상기 판별 대상의 암 정보를 판단할 수 있다. 상기 기준값 S는 0인 것이 바람직하다.

[111] 상기 암 판정수단은; 상기 판별 대상의 생물학적 시료를 반복적으로 측정하여 검출한 다수의 상기 저질량 이온 질량 스펙트럼에 대해 계산된 다수의 상기 판별 점수의 평균값으로 상기 판별 대상의 상기 암 정보를 판단할 수 있다.

[112] 상기 암진단용이온 선정수단은; 상기 선택된 상기 제1훈련집합으로부터 후보 조건을 만족하는 후보 저질량 이온들을 후보이온집합으로 선택하는 후보이온집합 선택수단; 및 상기 선택된 상기 후보이온집합의 상기 후보 저질량 이온의 개별 또는 조합별 판별 성능을 기반으로 하여 암 진단용 저질량 이온들을 최종이온집합으로 선택하는 최종이온집합 선택수단을 포함할 수 있다.

[113] 상기 후보이온집합 선택수단은; 상기 훈련 케이스 각각에 대한 상기 저질량 이온의 상기 피크 강도와, 상기 생물통계학적 분석을 통해 획득된 상기 저질량 이온별 인자적재값의 곱의 절댓값이 문턱값 T_1보다 큰 제1저질량 이온들을 상기 훈련 케이스별로 선택하는 제1저질량이온 선택모듈을 포함할 수 있다. 상기 문턱값 T_1은 0.1인 것이 바람직하다.

[114] 상기 후보이온집합 선택수단은; 상기 제1저질량 이온들 중 상기 훈련 케이스들

전체의 문턱값 T_2 퍼센트 이상의 케이스들에서 공통으로 나타나는 제2저질량 이온들을 상기 후보이온집합으로 선택하는 후보이온집합 예비선택모듈을 포함할 수 있다. 상기 문턱값 T_2는 50인 것이 바람직하다.

[115] 상기 후보이온집합 선택수단은; 상기 제2저질량 이온들을 이용해 상기 훈련 케이스별로 암에 대한 양성 또는 음성을 나타내는 판별 점수를 계산하고, 상기 판별 점수에 따른 민감도 및 특이도를 계산하는 민감도 및 특이도 계산모듈; 및 상기 민감도가 문턱값 N_3보다 작거나, 상기 특이도가 문턱값 N_4보다 작은 경우 상기 T_1 및 상기 T_2 중 적어도 하나를 변경하고, 상기 과정을 반복하여 상기 후보이온집합으로 선택하는 후보이온집합 최종선택모듈을 더 포함할 수 있다. 상기 문턱값 N_3 및 N_4는 0.9인 것이 바람직하다.

[116] 상기 최종이온집합 선택수단의 상기 판별 성능의 기준은; 상기 후보 저질량 이온 중 민감도와 특이도의 합이 기준값보다 큰 이온들을 선택하거나 상기 후보 저질량 이온들로 구성되는 조합별 민감도와 특이도의 합이 비교 대상 조합들 중 가장 큰 조합을 선택하는 제1기준을 포함할 수 있다.

[117] 상기 최종이온집합 선택수단의 상기 판별 성능의 기준은; 상기 후보 저질량 이온들의 조합들 중 상기 후보 저질량 이온들의 개수가 비교 대상 조합들 중 가장 적은 조합을 선택하는 제2기준을 더 포함할 수 있다.

[118] 상기 최종이온집합 선택수단의 상기 판별 성능의 기준은; 상기 후보 저질량 이온들의 조합들 중 진양성(true positive) 케이스의 최소 판별 점수와 진음성(ture negative) 케이스의 최대 판별 점수의 차가 비교 대상 조합들 중 가장 큰 조합을 선택하는 제3기준을 더 포함하며, 상기 판별 점수는 상기 후보 저질량 이온들의 상기 스케일링된 피크 강도와 상기 인자적재값을 통해 계산되며, 암에 대한 양성 또는 음성을 나타내는 것이 바람직하다.

[119] 상기 최종이온집합 선택수단은; 상기 후보이온집합에 포함된 상기 후보 저질량 이온들을 상기 민감도가 상기 특이도보다 높은 고민감도 저질량 이온들을 포함하며 상기 고민감도 저질량 이온들을 상기 민감도와 상기 특이도의 합의 내림차순으로 정렬한 고민감도 집합{Sns_1, Sns_2, Sns_3 … Sns_I}과, 상기 특이도가 상기 민감도보다 높은 고특이도 저질량 이온들을 포함하며 상기 고특이도 저질량 이온들을 상기 민감도와 상기 특이도의 합의 내림차순으로 정렬한 고특이도 집합{Spc_1, Spc_2, Spc_3 … Spc_J}으로 구분하는 이온 구분모듈; 상기 고민감도 집합에서 상위 L개의 상기 고민감도 저질량 이온들{Sns_1, Sns_2, Sns_3 … Sns_L}과 상기 고특이도 집합에서 상위 L개의 상기 고특이도 저질량 이온들{Spc_1, Spc_2, Spc_3 … Spc_L} 중 2개 이상의 저질량 이온들로 구성되는 후보 조합들 중 상기 제1기준, 상기 제2기준 및 상기 제3기준 중 적어도 하나 이상에 의한 상기 판별 성능의 기준에 의해 선택된 조합을 바이오마커 그룹으로 선정하는 바이오마커그룹 예비선정모듈; 상기 바이오마커 그룹과, 상기 고민감도 집합에서 차상위 M개의 상기 고민감도 저질량 이온들과 상기 고특이도 집합에서 차상위 M개의 상기 고특이도 저질량 이온들 중 적어도 하나

이상의 저질량 이온을 상기 바이오마커 그룹에 추가한 후보 조합들 중 상기 제1기준, 상기 제2기준 및 상기 제3기준 중 적어도 하나 이상에 의한 상기 판별 성능의 기준에 의해 선택된 조합을 상기 바이오마커 그룹으로 재선정하는 바이오마커그룹 재선정모듈; 및 상기 고민감도 집합 및 상기 고특이도 집합에 차상위 저질량 이온이 존재하지 않을 때까지 상기 재선정 과정을 반복하여 상기 바이오마커 그룹을 최종 선정하는 바이오마커그룹 최종선정모듈을 포함할 수 있다.

[120] 상기 최종이온집합 선택수단은; 상기 후보이온집합에서 상기 바이오마커그룹 최종선정모듈에서 얻어진 상기 바이오마커 그룹으로 선정 완료된 조합의 저질량 이온들을 제외한 잔류 후보이온집합을 대상으로 상기 세 바이오마커 그룹 선정 과정을 반복 수행하여 추가 바이오마커 그룹을 선정하되, 상기 고민감도 집합 또는 상기 고특이도 집합에 상기 L개 미만의 질량 이온이 남을 때까지 상기 추가 바이오마커 그룹을 더 선정하는 바이오마커그룹 추가선정모듈; 및 상기 바이오마커 그룹과 상기 추가 바이오마커 그룹들 중 진양성 및 진음성 판정의 정확도(accuracy)를 기준으로 상위 K개의 바이오마커 그룹들의 조합의 저질량 이온들을 상기 암 진단용 저질량 이온으로 선택하는 암진단용저질량이온 최종선택모듈을 더 포함할 수 있다. 상기 L값은 2이고, 상기 M값은 1이며, 상기 K값은 1 내지 3 중 어느 하나의 자연수인 것이 바람직하다.

[121] 상기 최종이온집합 선택수단은, 상기 제1훈련집합에 대해 독립적인 제2훈련집합을 상기 제1훈련집합에 추가한 훈련 집합을 대상으로 저질량 이온 선택 과정을 진행하는 것이 바람직하다.

[122] 상기 다수의 암 환자 케이스들은; 대장암 환자 케이스들, 유방암 환자 케이스들 및 위암 환자 케이스들 중 어느 하나의 암 환자 케이스들을 포함할 수 있다.

[123] 상기 저질량 이온 검출부는; 다수의 대장암 환자 및 비환자 케이스들의 생물학적 시료로부터 질량분석기를 사용하여 상기 저질량 이온의 피크 강도를 검출하여 상기 저질량 이온의 질량 스펙트럼을 추출하고, 상기 암 진단부는; 훈련 후보 집합인 상기 대장암 환자 및 비환자 케이스들의 저질량 이온 질량 스펙트럼들을 정렬하는 제1정렬수단; 정렬된 상기 질량 스펙트럼에 대해 생물통계학적 분석을 수행하여 판별 점수를 계산하는 제1판별점수 계산수단; 상기 판별 점수에 따라 민감도 및 특이도를 계산하고, 이를 기준으로 제1훈련집합을 선정하여 저질량 이온별 인자적재값을 계산하는 인자적재값 계산수단; 후보 조건을 만족하는 후보 저질량 이온들 중 판별 성능을 기반으로 하여 대장암 진단용 저질량 이온들을 선택하는 대장암진단용이온 선정수단; 판별 대상 생물학적 시료의 저질량 이온 질량 스펙트럼을 상기 제1훈련집합에 정렬하는 제2정렬수단; 상기 판별 대상의 저질량 이온의 피크 강도와 상기 인자적재값으로부터 판별 점수를 계산하는 제2판별점수 계산수단; 및 상기 판별 점수에 따라 상기 판별 대상을 대장암의 양성 또는 음성으로 판정하는 대장암 판정수단을 포함하되, 상기 대장암진단용이온 선정수단은; 상기 다수의 대장암

환자 및 비환자 케이스들을, 다수의 대장암 환자 케이스들과 다수의 정상인 케이스들로 구성되는 제1종 판별 케이스들과, 상기 다수의 대장암 환자 케이스들과 다수의 대장암 이외의 암 환자 케이스들로 구성되는 제2종 판별 케이스들로 구분하고, 상기 제1종 판별 케이스들과 상기 제2종 판별 케이스들에 대해 각각 실행되어, 상기 대장암 진단용 저질량 이온들이, 상기 제1종 판별 케이스에 대한 제1종 대장암 진단용 저질량 이온들과 상기 제2종 판별 케이스에 대한 제2종 대장암 진단용 저질량 이온들로 구분될 수 있다.

[124] 상기 제1종 대장암 진단용 저질량 이온들의 질량값은 18.0260, 22.9797, 74.0948, 76.0763, 102.0916, 105.1078, 106.0899, 107.0477, 118.0822, 123.0395, 137.0423, 137.0729, 147.0573, 147.1058, 169.0653, 181.0656, 190.0849, 191.0848, 191.3324, 195.0785, 212.3195, 231.0667, 235.0053, 256.0939, 266.9557, 267.9501, 288.2033, 291.0997, 295.0663, 300.1297, 301.1269, 316.2288, 317.2311, 335.1862, 340.2241, 343.2451, 345.2583, 357.0666, 357.2784, 366.2310, 368.2551, 369.3302, 377.0570, 379.1438, 379.4765, 383.0529, 384.1745, 388.2688, 401.0531, 423.0313, 428.1878, 454.2090, 465.3014, 466.1923, 468.1851, 469.2831, 477.1721, 478.1678, 480.1715, 482.3220, 483.3258, 496.8683, 497.7636, 503.8719, 508.3407, 510.3265, 512.3119, 513.3177, 518.2931, 518.8555, 519.2967, 519.8598, 525.3449, 534.2739, 537.2800, 538.3306, 540.2629, 540.8144, 542.8457, 544.8692, 548.2856, 566.8375, 581.1957, 582.1888, 583.2242, 656.0270, 667.3291, 709.3519, 710.3581, 711.3617, 712.3683, 713.3798, 991.6196, 992.6209, 1016.6113, 1020.4817, 1206.5305, 1207.5571, 1465.6184, 1466.6096, 1467.5969, 2450.9701, 2451.9662 및 2452.9546 m/z (단, 오차 범위는 ±0.1 m/z)로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 질량값인 것이 바람직하다.

[125] 상기 제2종 판별 케이스들 중 상기 다수의 대장암 이외의 암 환자 케이스들은 유방암 환자 케이스들, 비호지킨림프종(non-Hodgkin lymphoma, NHL) 환자 케이스들 및 위암 환자 케이스들 중 적어도 하나 이상의 암 환자 케이스들을 포함하되, 상기 제2종 대장암 진단용 저질량 이온들의 질량값은 60.0476, 138.0540, 172.6653, 173.1158, 179.1451, 191.1277, 279.0855, 280.0895, 280.2642, 281.1440, 296.2574, 312.3248, 332.3224, 333.3324, 369.3406, 465.3161, 486.6356, 488.6882, 544.8908, 551.3287, 566.8737, 707.3475 및 733.3569 m/z (단, 오차 범위는 ±0.1 m/z)로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 질량값인 것이 바람직하다.

[126] 상기 판별 점수는 상기 제1종 저질량 이온들에 의한 제1종 판별 점수와 상기 제2종 저질량 이온들에 의한 제2종 판별 점수를 포함하며, 상기 제1종 판별 점수가 CS_{11}보다 크고, 상기 제2종 판별 점수가 CS_{21}보다 큰 경우에는 상기 판별 대상을 대장암 양성으로 판단하고, 상기 제1종 판별 점수가 CS_{12}보다 작거나 상기 제2종 판별 점수가 CS_{22}보다 작은 경우에는 상기 판별 대상을 대장암 음성으로 판단할 수 있다. 상기 CS_{11}, CS_{12}, CS_{21} 및 CS_{22}는 0인 것이 바람직하다.

[127] 상기 대장암진단용이온 선정수단을 이용해 획득한 대장암 환자와 정상인을 구분하는 저질량 이온군에는 피브리노겐(fibrinogen) 또는 피브리노겐 알파 체인(fibrinogen alpha chain)이 포함될 수 있다.

[128] 상기 대장암 환자와 정상인을 구분하는 저질량 이온군에는 트랜스타이레틴(transthyretin)이 포함될 수 있다.

[129] 상기 저질량 이온 검출부는; 다수의 유방암 환자 및 비환자 케이스들의 생물학적 시료로부터 질량분석기를 사용하여 상기 저질량 이온의 피크 강도를 검출하여 상기 저질량 이온의 질량 스펙트럼을 추출하고, 상기 암 진단부는; 훈련 후보 집합인 상기 유방암 환자 및 비환자 케이스들의 저질량 이온 질량 스펙트럼들을 정렬하는 제1정렬수단; 정렬된 상기 질량 스펙트럼에 대해 생물통계학적 분석을 수행하여 판별 점수를 계산하는 제1판별점수 계산수단; 상기 판별 점수에 따라 민감도 및 특이도를 계산하고, 이를 기준으로 제1훈련집합을 선정하여 저질량 이온별 인자적재값을 계산하는 인자적재값 계산수단; 후보 조건을 만족하는 후보 저질량 이온들 중 판별 성능을 기반으로 하여 유방암 진단용 저질량 이온들을 선택하는 유방암진단용이온 선정수단; 판별 대상 생물학적 시료의 저질량 이온 질량 스펙트럼을 상기 제1훈련집합에 정렬하는 제2정렬수단; 상기 판별 대상의 저질량 이온의 피크 강도와 상기 인자적재값으로부터 판별 점수를 계산하는 제2판별점수 계산수단; 및 상기 판별 점수에 따라 상기 판별 대상을 유방암의 양성 또는 음성으로 판정하는 유방암 판정수단을 포함하되, 상기 유방암진단용이온 선정수단은; 상기 다수의 유방암 환자 및 비환자 케이스들을 제1종 판별 케이스들로 구성하거나, 상기 다수의 유방암 환자 및 비환자 케이스들을, 다수의 유방암 환자 케이스들과 다수의 정상인 케이스들로 구성되는 제2종 판별 케이스들과, 상기 다수의 유방암 환자 케이스들과 다수의 유방암 이외의 암 환자 케이스들로 구성되는 제3종 판별 케이스들로 구분하고, 상기 제1종 판별 케이스들과, 상기 제2종 판별 케이스들 및 상기 제3종 판별 케이스들에 대해 각각 실행되어, 상기 유방암 진단용 저질량 이온들이, 상기 제1종 판별 케이스에 대한 제1종 유방암 진단용 저질량 이온들과, 상기 제2종 판별 케이스에 대한 제2종 유방암 진단용 저질량 이온들 및 상기 제3종 판별 케이스에 대한 제3종 유방암 진단용 저질량 이온들로 구분될 수 있다.

[130] 상기 제1종 판별 케이스들 중 상기 유방암 비환자 케이스들은 정상인 케이스들, 대장암 환자 케이스들, 비호지킨림프종(non-Hodgkin lymphoma, NHL) 환자 케이스들 및 위암 환자 케이스들 중 적어도 하나 이상의 케이스들을 포함하되, 상기 제1종 유방암 진단용 저질량 이온들의 질량값은 74.0937, 74.1155, 76.0728, 136.1067, 173.4872, 193.0665, 208.0565, 212.0949, 231.0726, 258.1364, 279.0841, 280.0847, 282.2777, 313.2638, 331.2024, 332.3181, 401.0588, 427.3441, 432.9954, 452.2269, 476.6038, 490.3427, 498.3237, 499.3265, 512.3145, 562.3074, 583.2323, 584.2415, 646.3851 m/z (단, 오차 범위는 ±0.1 m/z)로 이루어진 그룹으로부터

선택된 하나 이상의 질량값인 것이 바람직하다.

[131] 상기 제2종 유방암 진단용 저질량 이온들의 질량값은 38.9779, 46.0647, 74.1164, 76.0733, 97.0686, 122.0777, 123.0821, 130.1539, 185.7723, 191.1175, 208.0530, 212.0960, 225.1870, 229.0005, 231.0675, 244.0962, 281.0913, 284.3205, 313.2618, 332.3150, 342.2482, 368.2624, 398.3034, 416.0901, 424.3216, 426.3389, 428.1885, 497.3194, 513.3193, 532.6918, 538.3428, 540.3250, 570.3234, 580.3281, 581.2310, 581.3377, 610.3273, 616.3286, 618.3352, 646.3959, 725.3469, 757.1117 m/z (단, 오차 범위는 ±0.1 m/z)로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 질량값인 것이 바람직하다.

[132] 상기 제3종 판별 케이스들 중 상기 다수의 유방암 이외의 암 환자 케이스들은 대장암 환자 케이스들, 비호지킨림프종 환자 케이스들 및 위암 환자 케이스들 중 적어도 하나 이상의 암 환자 케이스들을 포함하되, 상기 제3종 유방암 진단용 저질량 이온들의 질량값은 38.9736, 38.9892, 44.0491, 44.0656, 74.0938, 87.0991, 104.1316, 104.3161, 105.1091, 136.1021, 155.1798, 156.0412, 172.3072, 178.1330, 182.0738, 189.9525, 192.1294, 193.0660, 196.0871, 212.3221, 217.0923, 222.0231, 228.0348, 231.0726, 234.0422, 260.1013, 279.0843, 280.0849, 282.2791, 289.2960, 298.3425, 313.2630, 316.3269, 331.2036, 332.3169, 333.3233, 337.1047, 424.3272, 426.3406, 432.9948, 433.9894, 446.0196, 454.3014, 469.2924, 478.8688, 479.8724, 480.3180, 483.3301, 487.3152, 488.3287, 488.6580, 496.4331, 496.7718, 497.7764, 502.8741, 511.3367, 518.8776, 520.8826, 534.2829, 535.2882, 542.8770, 544.7878, 544.8728, 546.3358, 559.2911, 568.1146, 583.2284, 731.3330, 733.3526, 734.3563, 735.3665, 757.0995, 757.3512, 1465.5872, 1466.5971 m/z (단, 오차 범위는 ±0.1 m/z)로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 질량값인 것이 바람직하다.

[133] 상기 판별 점수는 상기 제1종 저질량 이온들에 의한 제1종 판별 점수이며, 상기 판별 점수가 BS_{11}보다 큰 경우에는 상기 판별 대상을 유방암 양성으로 판단하고, 상기 판별 점수가 BS_{12}보다 작은 경우에는 상기 판별 대상을 유방암 음성으로 판단할 수 있다. 상기 BS_{11} 및 BS_{12}는 0인 것이 바람직하다.

[134] 상기 판별 점수는 상기 제2종 저질량 이온들에 의한 제2종 판별 점수와 상기 제3종 저질량 이온들에 의한 제3종 판별 점수를 포함하며, 상기 제2종 판별 점수가 BS_{21}보다 크고 상기 제3종 판별 점수가 BS_{31}보다 큰 경우에는 상기 판별 대상을 유방암 양성으로 판단하고, 상기 제2종 판별 점수가 BS_{22}보다 작거나 상기 제3종 판별 점수가 BS_{32}보다 작은 경우에는 상기 판별 대상을 유방암 음성으로 판단할 수 있다. 상기 BS_{21}, BS_{22}, BS_{31} 및 BS_{32}는 0인 것이 바람직하다.

[135] 상기 저질량 이온 검출부는; 다수의 위암 환자 및 비환자 케이스들의 생물학적 시료로부터 질량분석기를 사용하여 상기 저질량 이온의 피크 강도를 검출하여 상기 저질량 이온의 질량 스펙트럼을 추출하고, 상기 암 진단부는; 훈련 후보 집합인 상기 위암 환자 및 비환자 케이스들의 저질량 이온 질량 스펙트럼들을 정렬하는 제1정렬수단; 정렬된 상기 질량 스펙트럼에 대해 생물통계학적 분석을

수행하여 판별 점수를 계산하는 제1판별점수 계산수단; 상기 판별 점수에 따라 민감도 및 특이도를 계산하고, 이를 기준으로 제1훈련집합을 선정하여 저질량 이온별 인자적재값을 계산하는 인자적재값 계산수단; 후보 조건을 만족하는 후보 저질량 이온들 중 판별 성능을 기반으로 하여 위암 진단용 저질량 이온들을 선택하는 위암진단용이온 선정수단; 판별 대상 생물학적 시료의 저질량 이온 질량 스펙트럼을 상기 제1훈련집합에 정렬하는 제2정렬수단; 상기 판별 대상의 저질량 이온의 피크 강도와 상기 인자적재값으로부터 판별 점수를 계산하는 제2판별점수 계산수단; 및 상기 판별 점수에 따라 상기 판별 대상을 위암의 양성 또는 음성으로 판정하는 위암 판정수단을 포함하되, 상기 위암진단용이온 선정수단은; 상기 다수의 위암 환자 및 비환자 케이스들을, 다수의 위암 환자 케이스들과 다수의 정상인 케이스들로 구성되는 제1종 판별 케이스들과, 상기 다수의 위암 환자 케이스들과 다수의 대장암 환자 케이스들로 구성되는 제2종 판별 케이스들과, 상기 다수의 위암 환자 케이스들과 다수의 유방암 환자 케이스들로 구성되는 제3종 판별 케이스들과, 상기 다수의 위암 환자 케이스들과 다수의 비호지킨림프종(non-Hodgkin lymphoma, NHL) 환자 케이스들로 구성되는 제4종 판별 케이스들로 구분하거나, 상기 다수의 위암 환자 및 비환자 케이스들을, 상기 제1종 판별 케이스들과 상기 다수의 위암 환자 및 정상인 케이스들과 다수의 대장암, 유방암 및 비호지킨림프종 환자 케이스들로 구성되는 제5종 판별 케이스들로 구분하고, 상기 제1종 판별 케이스들, 상기 제2종 판별 케이스들, 상기 제3종 판별 케이스들, 상기 제4종 판별 케이스들 및 상기 제5종 판별 케이스들에 대해 각각 실행되어, 상기 위암 진단용 저질량 이온들이, 상기 제1종 판별 케이스에 대한 제1종 위암 진단용 저질량 이온들, 상기 제2종 판별 케이스에 대한 제2종 위암 진단용 저질량 이온들, 상기 제3종 판별 케이스에 대한 제3종 위암 진단용 저질량 이온들, 상기 제4종 판별 케이스에 대한 제4종 위암 진단용 저질량 이온들 및 상기 제5종 판별 케이스에 대한 제5종 위암 진단용 저질량 이온들로 구분될 수 있다.

[136] 상기 제1종 위암 진단용 저질량 이온들의 질량값은 22.9851, 87.0959, 123.0842, 314.2151, 324.1365, 366.2424, 488.6538, 490.3374, 526.3426, 532.3719, 576.2893, 606.2658, 616.1397, 1466.5612 m/z (단, 오차 범위는 ±0.1 m/z)로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 질량값인 것이 바람직하다.

[137] 상기 제2종 위암 진단용 저질량 이온들의 질량값은 18.0260, 22.9830, 38.9752, 72.0788, 86.1216, 122.0584, 137.0721, 144.1092, 156.0171, 172.3740, 172.6583, 207.0729, 265.2034, 356.1278, 380.1643, 381.0949, 401.0680, 431.9882, 442.3197, 445.0278, 458.3228, 489.3564, 489.5293, 490.2775, 490.3586, 525.3611, 528.3633, 535.2970, 553.3205, 557.4392, 584.2675, 585.2726, 587.2805, 710.3687, 946.4028, 1466.6433 m/z (단, 오차 범위는 ±0.1 m/z)로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 질량값인 것이 바람직하다.

[138] 상기 제3종 위암 진단용 저질량 이온들의 질량값은 22.9852, 74.0764, 104.1387,

105.1157, 106.0555, 148.0788, 173.4924, 176.1198, 184.1123, 212.1032, 217.9461, 226.0798, 228.0046, 284.3291, 299.1308, 299.3423, 314.2316, 338.1143, 377.0710, 387.9830, 426.3417, 427.3321, 430.3313, 432.9929, 456.2963, 459.2425, 480.3312, 481.3399, 482.3368, 487.3295, 488.3316, 490.3400, 496.8846, 506.9148, 509.3577, 532.3532, 534.2973, 535.3013, 537.3199, 550.3255, 560.3121, 562.3203, 574.3090, 580.3417, 583.2274, 584.2345, 584.3355, 585.2423, 600.3366, 616.1446 m/z (단, 오차 범위는 ±0.1 m/z)로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 질량값인 것이 바람직하다.

[139] 상기 제4종 위암 진단용 저질량 이온들의 질량값은 18.0264, 22.9798, 23.0539, 38.9638, 38.9937, 46.0666, 86.1328, 112.0850, 123.0738, 129.0710, 155.1762, 164.0701, 165.0955, 175.1219, 176.1298, 178.1388, 179.1466, 192.1245, 201.2036, 204.1077, 212.3577, 213.0575, 229.0033, 232.0822, 234.0749, 235.0331, 240.0907, 251.9799, 274.0827, 284.3265, 314.2277, 326.3916, 383.0532, 417.0381, 429.3172, 430.3169, 434.2556, 456.3015, 459.2257, 460.9913, 489.3314, 490.3361, 491.3348, 532.2725, 534.2841, 569.3303 m/z (단, 오차 범위는 ±0.1 m/z)로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 질량값인 것이 바람직하다.

[140] 상기 제5종 위암 진단용 저질량 이온들의 질량값은 38.9674, 76.0758, 123.0414, 156.0432, 163.1135, 164.0712, 184.1062, 184.1375, 190.1141, 193.0672, 215.0444, 228.0389, 230.0004, 256.3291, 257.2950, 265.9579, 267.9562, 289.2849, 295.1666, 301.1386, 315.2230, 330.2485, 342.2497, 346.2809, 368.2644, 369.2702, 370.2806, 371.2848, 396.0400, 412.1977, 428.1904, 442.3155, 443.2100, 445.0283, 498.3276, 510.2755, 511.3414, 513.3220, 530.3908, 532.2863, 548.3441, 552.3114, 553.3178, 571.3341, 573.2402, 584.2661, 666.3899, 683.3451, 684.3511, 708.3570, 711.3711, 723.3455, 725.3580, 726.3760, 741.3357 m/z (단, 오차 범위는 ±0.1 m/z)로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 질량값인 것이 바람직하다.

[141] 상기 판별 점수는 상기 제1종 저질량 이온들에 의한 제1종 판별 점수, 상기 제2종 저질량 이온들에 의한 제2종 판별 점수, 상기 제3종 저질량 이온들에 의한 제3종 판별 점수 및 상기 제4종 저질량 이온들에 의한 제4종 판별 점수를 포함하며, 상기 제1종 판별 점수가 GS_{11}보다 크고, 상기 제2종 판별 점수가 GS_{21} 보다 크고, 상기 제3종 판별 점수가 GS_{31}보다 크고, 상기 제4종 판별 점수가 GS_{41} 보다 큰 경우에는 상기 판별 대상을 위암 양성으로 판단하고, 상기 제1종 판별 점수가 GS_{12}보다 작거나, 상기 제2종 판별 점수가 GS_{22}보다 작거나, 상기 제3종 판별 점수가 GS_{32}보다 작거나, 상기 제4종 판별 점수가 GS_{42}보다 작은 경우에는 상기 판별 대상을 위암 음성으로 판단할 수 있다. 상기 GS_{11}, GS_{12}, GS_{21}, GS_{22}, GS_{31}, GS_{32} GS_{41} 및 GS_{42}는 0인 것이 바람직하다.

[142] 상기 판별 점수는 상기 제1종 저질량 이온들에 의한 제1종 판별 점수와 상기 제5종 저질량 이온들에 의한 제5종 판별 점수를 포함하며, 상기 제1종 판별 점수가 GS_{11}보다 크고 상기 제5종 판별 점수가 GS_{51}보다 큰 경우에는 상기 판별

대상을 위암 양성으로 판단하고, 상기 제1종 판별 점수가 GS_{12}보다 작거나 상기 제5종 판별 점수가 GS_{52}보다 작은 경우에는 상기 판별 대상을 위암 음성으로 판단할 수 있다. 상기 GS_{11}, GS_{12}, GS_{51} 및 GS_{52}는 0인 것이 바람직하다.

[143]

발명의 효과

[144] 본 발명에 따른 암 진단 장치는, CRC 진단의 경우 분석 비용이 매우 낮으며, 분석 시간이 짧고, 대규모 분석이 가능하다는 장점이 있다. 과정을 간략히 설명하면, 혈액 내 저질량 이온의 질량 스펙트럼을 측정하고, 그 중 CRC 진단용 저질량 이온들의 질량값에 대응하는 피크 강도들을 추출하여 간단한 계산을 거치면 바로 CRC에 대한 양성/음성 정보를 제공할 수 있다.

[145] 또한, 판별 성능이 우수하고 강건하여, CRC를 대상으로 한 경우 훈련 집합뿐 아니라 검증 집합의 판별에서도 민감도, 특이도, 양성예측도, 음성 예측도가 모두 85% 이상임을 확인하였다. 또한, CRC 환자 및 비환자 집합을 다른 질병의 환자 및 비환자 집합으로 변경하는 것을 통해 다양한 질병에 유용하게 적용될 수 있다.

[146] 또한, CRC를 대상으로 한 경우 분변을 분석 시료로 하는 FOBT와 비교하면, 혈액을 분석 시료로 사용할 수 있으므로 다른 검사와 더불어 분석할 수 있어, 종래의 기술에 비하여 편리하고 신속하게 CRC 정보를 제공할 수 있다. CRC 진단용 저질량 이온들을 사용하는 경우 기존 FOBT의 판별 성능과 비교하면 특이도 측면에서는 필적하는 성능을 보이고 민감도 측면에서는 월등히 우수한 성능을 나타냄을 확인하였다.

[147] 본 발명에 따른 암 진단 장치는, BRC 진단의 경우에도 분석 비용이 매우 낮으며, 분석 시간이 짧고, 대규모 분석이 가능하다는 장점이 있다. 과정을 간략히 설명하면, 혈액 내 저질량 이온의 질량 스펙트럼을 측정하고, 그 중 BRC 진단용 저질량 이온들의 질량값에 대응하는 피크 강도들을 추출하여 간단한 계산을 거치면 바로 BRC에 대한 양성/음성 정보를 제공할 수 있다.

[148] 또한, 판별 성능이 우수하고 강건하여, BRC를 대상으로 한 경우 훈련 집합뿐 아니라 검증 집합의 판별에서도 민감도, 특이도, 양성예측도, 음성 예측도가 모두 85% 이상임을 확인하였다. 또한, BRC 환자 및 비환자 집합을 다른 질병의 환자 및 비환자 집합으로 변경하는 것을 통해 다양한 질병에 유용하게 적용될 수 있다.

[149] 본 발명에 따른 암 진단 장치는, GC 진단의 경우에도 분석 비용이 매우 낮으며, 분석 시간이 짧고, 대규모 분석이 가능하다는 장점이 있다. 과정을 간략히 설명하면, 혈액 내 저질량 이온의 질량 스펙트럼을 측정하고, 그 중 GC 진단용 저질량 이온들의 질량값에 대응하는 피크 강도들을 추출하여 간단한 계산을 거치면 바로 GC에 대한 양성/음성 정보를 제공할 수 있다.

[150] 또한, 판별 성능이 우수하고 강건하여, GC를 대상으로 한 경우 훈련 집합뿐

아니라 검증 집합의 판별에서도 민감도, 특이도, 양성예측도, 음성 예측도가 모두 약 80~90% 이상임을 확인하였다. 또한, GC 환자 및 비환자 집합을 다른 질병의 환자 및 비환자 집합으로 변경하는 것을 통해 다양한 질병에 유용하게 적용될 수 있다.

[151]

도면의 간단한 설명

[152] 도 1 내지 6은 종래 기술을 설명하기 위한 도면으로,

[153] 도 1은 종래 기술에 따라 저질량 이온 질량 스펙트럼을 사용하여 CRC를 판정하는 과정을 설명하는 순서도,

[154] 도 2는 종래 기술에 따라 CRC 환자군 133명과 정상 대조군 153명으로 구성된 집합을 판정한 결과를 도시한 그래프,

[155] 도 3은 종래 기술에 따라 저질량 이온 질량 스펙트럼을 사용하여 BRC를 판정하는 과정을 설명하는 순서도,

[156] 도 4는 종래 기술에 따라 BRC 환자군 54명과 정상 대조군 49명으로 구성된 집합을 판정한 결과를 도시한 그래프,

[157] 도 5는 종래 기술에 따라 저질량 이온 질량 스펙트럼을 사용하여 GC를 판정하는 과정을 설명하는 순서도,

[158] 도 6은 종래 기술에 따라 GC 환자군 49명과 정상 대조군 84명으로 구성된 집합을 판정한 결과를 도시한 그래프이다.

[159]

[160] 도 7 내지 13은 본 발명의 바람직한 일 실시 예에 따른 암 진단 장치를 설명하기 위한 도면으로,

[161] 도 7은 본 발명의 바람직한 일 실시 예에 따른 암 진단 장치를 나타낸 블록도.

[162] 도 8은 도 7의 암 진단부를 더욱 상세히 나타낸 블록도,

[163] 도 9는 도 8의 제1판별점수 계산수단을 더욱 상세히 나타낸 블록도,

[164] 도 10은 도 8의 제2판별점수 계산수단을 더욱 상세히 나타낸 블록도,

[165] 도 11은 도 8의 암진단용이온 선정수단을 더욱 상세히 나타낸 블록도,

[166] 도 12는 도 11의 후보이온집합 선택수단을 더욱 상세히 나타낸 블록도,

[167] 도 13은 도 11의 최종이온집합 선택수단을 더욱 상세히 나타낸 블록도이다.

[168]

[169] 도 14 내지 25는 본 발명의 바람직한 일 실시 예에 따른 CRC를 진단하기 위한 암 진단 장치를 설명하기 위한 도면으로서,

[170] 도 14는 본 발명의 CRC를 진단하기 위한 도 7의 암 진단부를 더욱 상세히 나타낸 블록도,

[171] 도 15는 본 발명에 따른 민감도와 특이도가 소정의 값을 갖는 제1훈련집합 A_0를 선정하고 질량 이온별 가중치를 계산하는 과정을 설명하는 순서도,

[172] 도 16은 판별 대상 시료에 판별식을 적용하는 과정을 설명하는 순서도,

[173] 도 17은 제1훈련집합 A_{01}에서 계산한 질량 이온별 가중치로 집합 A_1을 판정한 결과를 도시한 그래프,

[174] 도 18은제1훈련집합 A_{02}에서 계산한 질량 이온별 가중치로 집합 A_1을 판정한 결과를 도시한 그래프,

[175] 도 19는 본 발명에 따른 예비 판별식을 구성하는 과정을 설명하는 순서도,

[176] 도 20은 제1종 예비 판별식으로 집합 A_1을 판정한 결과를 도시한 그래프,

[177] 도 21은제2종 예비 판별식으로 집합 A_1을 판정한 결과를 도시한 그래프,

[178] 도 22는 본 발명에 따른 최종 판별식을 구성하는 과정을 설명하는 순서도,

[179] 도 23은 집합 A의 5회 반복 측정한 질량 스펙트럼들에 대해 본 발명의 최종 판별식에 따라 판별 점수를 계산한 후 평균 판별 점수(mean DS)를 구하여 판정한 결과를 도시한 그래프,

[180] 도 24는 본 발명의 최종 판별식에 따라 평균 판별 점수를 계산하여 5회 반복 측정한 집합 B를 판정한 결과를 도시한 그래프,

[181] 도 25a는 본 발명에 따른 방법에 의하여 확인된 제1종 CRC 진단용 저질량 이온들의 질량값 중 1465.6184 m/z을 동정한 결과를 도시한 그래프,

[182] 도 25b는 본 발명에 따른 방법에 의하여 확인된 제1종 CRC 진단용 저질량 이온들의 질량값 중 2450.9701 m/z을 동정한 결과를 도시한 그래프이다.

[183]

[184] 도 26 내지 37은 본 발명의 바람직한 일 실시 예에 따른 BRC를 진단하기 위한 암 진단 장치를 설명하기 위한 도면으로,

[185] 도 26은 본 발명의 BRC를 진단하기 위한 도 7의 암 진단부를 더욱 상세히 나타낸 블록도,

[186] 도 27은 본 발명에 따른 민감도와 특이도가 소정의 값을 갖는 제1훈련집합 C_0를 선정하고 질량 이온별 가중치를 계산하는 과정을 설명하는 순서도,

[187] 도 28은 판별 대상 시료에 판별식을 적용하는 과정을 설명하는 순서도,

[188] 도 29는 제1훈련집합 C_{01}에서 계산한 질량 이온별 가중치로 집합 C_1을 판정한 결과를 도시한 그래프,

[189] 도 30은제1훈련집합 C_{03}에서 계산한 질량 이온별 가중치로 집합 C_1을 판정한 결과를 도시한 그래프,

[190] 도 31은 본 발명에 따른 예비 판별식을 구성하는 과정을 설명하는 순서도,

[191] 도 32는 제1종 예비 판별식으로 집합 C_1을 판정한 결과를 도시한 그래프,

[192] 도 33은제2종 예비 판별식으로 집합 C_1을 판정한 결과를 도시한 그래프,

[193] 도 34는제3종 예비 판별식으로 집합 C_1을 판정한 결과를 도시한 그래프,

[194] 도 35는 본 발명에 따른 최종 판별식을 구성하는 과정을 설명하는 순서도,

[195] 도 36은 집합 C의 5회 반복 측정한 질량 스펙트럼들에 대해 본 발명의 제1종 최종 판별식에 따라, 또한, 제2종 및 제3종 최종 판별식에 따라 판별 점수를 계산한 후 평균 판별 점수(mean DS)를 구하여 판정한 결과를 도시한 그래프,

[196] 도 37은 본 발명의 제1종 최종 판별식에 따라, 또한, 제2종 및 제3종 최종

판별식에 따라 평균 판별 점수를 계산하여 5회 반복 측정한 집합 D를 판정한 결과를 도시한 그래프이다.

[197]

[198] 도 38 내지 54는 본 발명의 바람직한 일 실시 예에 따른 GC를 진단하기 위한 암 진단 장치를 설명하기 위한 도면으로,

[199] 도 38은 본 발명의 GC를 진단하기 위한 도 7의 암 진단부를 더욱 상세히 나타낸 블록도,

[200] 도 39는 본 발명에 따른 민감도와 특이도가 소정의 값을 갖는 제1훈련집합 E_0를 선정하고 질량 이온별 가중치를 계산하는 과정을 설명하는 순서도,

[201] 도 40은 판별 대상 시료에 판별식을 적용하는 과정을 설명하는 순서도,

[202] 도 41은 제1훈련집합 E_{01}에서 계산한 질량 이온별 가중치로 집합 E_1을 판정한 결과를 도시한 그래프,

[203] 도 42는 제1훈련집합 E_{02}에서 계산한 질량 이온별 가중치로 집합 E_1을 판정한 결과를 도시한 그래프,

[204] 도 43은 제1훈련집합 E_{03}에서 계산한 질량 이온별 가중치로 집합 E_1을 판정한 결과를 도시한 그래프,

[205] 도 44는 제1훈련집합 E_{04}에서 계산한 질량 이온별 가중치로 집합 E_1을 판정한 결과를 도시한 그래프,

[206] 도 45는 제1훈련집합 E_{05}에서 계산한 질량 이온별 가중치로 집합 E_1을 판정한 결과를 도시한 그래프,

[207] 도 46은 본 발명에 따른 예비 판별식을 구성하는 과정을 설명하는 순서도,

[208] 도 47은 제1종 예비 판별식으로 집합 E_1을 판정한 결과를 도시한 그래프,

[209] 도 48은 제2종 예비 판별식으로 집합 E_1을 판정한 결과를 도시한 그래프,

[210] 도 49는 제3종 예비 판별식으로 집합 E_1을 판정한 결과를 도시한 그래프,

[211] 도 50은 제4종 예비 판별식으로 집합 E_1을 판정한 결과를 도시한 그래프,

[212] 도 51은 제5종 예비 판별식으로 집합 E_1을 판정한 결과를 도시한 그래프,

[213] 도 52는 본 발명에 따른 최종 판별식을 구성하는 과정을 설명하는 순서도,

[214] 도 53은 집합 E의 5회 반복 측정한 질량 스펙트럼들에 대해 본 발명의 제1종 및 제5종 최종 판별식에 따라 판별 점수를 계산한 후 평균 판별 점수(mean DS)를 구하여 판정한 결과를 도시한 그래프,

[215] 도 54는 본 발명의 제1종 및 제5종 최종 판별식에 따라 평균 판별 점수를 계산하여 5회 반복 측정한 집합 F를 판정한 결과를 도시한 그래프이다.

[216]

발명의 실시를 위한 최선의 형태

[217] 1. 용어의 정의

[218] 본 발명에서, "생물학적 시료"는 전혈(whole blood), 혈청, 혈장(plasma), 요, 분변, 객담(sputum), 타액, 조직, 세포, 세포 추출물, 체외 세포 배양물 등과 같은

시료들을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 아래에 기술되는 실시 예에서는 환자 또는 비환자의 혈청을 생물학적 시료로 사용하였다.

[219] 본 발명에서, "피크 강도"는 MALDI-TOF 질량분석기로부터 얻어지는 값을 말하며, 피크에 해당하는 질량 이온의 양과 상관 관계를 가진다.

[220] 본 발명에서, "정규화"는 데이터(data)의 범위를 일치시키거나 분포를 유사하게 만들어 주는 것을 말하며, 평균값(mean), 중간값(median) 등을 이용하여 정규화할 수 있으나 이에 제한되지 않고, 경우에 따라 다양한 공지의 방법들이 적용될 수 있다. 본 실시 예에서는 각 시료별 피크 강도들의 소계를 구하고, 시료별 소계들의 평균을 구한 후, 각 시료별 피크 강도들의 소계가 이 평균과 일치하도록 각 피크 강도에 시료별 배율 인자를 곱하는 방식으로 정규화하였다. 즉, 이와 같이 정규화한 후에는 각 시료별 피크 강도들의 소계가 동일해진다.

[221] 본 발명에서, "파레토 스케일링"은 정규화한 각 피크 강도에서 질량 이온별 평균값을 뺀 후 표준편차의 제곱근으로 나누는 것을 말한다. 보다 일반적인 스케일링 방법인 오토스케일링(autoscaling)에서는 표준편차로 나누는 것을 통해 데이터의 크기 정보를 완전히 상쇄시키는 것에 비해, 파레토 스케일링에서는 데이터의 크기 정보를 부분적으로 유지하는 것을 통해 노이즈(noise)의 증폭을 피할 수 있다는 장점이 있다.

[222] 본 발명에서, "가중치"는 가중치를 곱한 후의 데이터의 수치적 크기가 통계적 관점에서의 중요성에 비례하도록 조정하는 인자를 말하는데, 아래에 기술되는 실시 예에서 주성분 분석 기반 선형 판별 분석의 결과로 획득되는 질량 이온별 인자적재값을 가중치의 일례라 할 수 있다.

[223] 본 발명에서, "저질량 이온"은 MALDI-TOF 질량분석기 등을 이용하여 획득한 질량값이 1500 m/z보다 작은 이온을 의미한다. CRC 진단용 저질량 이온들 중 일부는 이 범위보다 더 높은 질량값을 가지기도 하나, 대부분이 이 범위 내에 들어오므로 이 경우에도 저질량 이온이라는 명칭을 그대로 사용하려고 한다. 즉, 1500 m/z이라는 한계는 확정적인 값이 아니라 대략적인 값의 의미로 사용된 것이다.

[224] 본 발명에서, MALDI-TOF 질량분석기에 의해 측정된 질량값은 "±0.05 m/z"의 오차 범위를 포함한다. 실험 환경에 따라 질량값 측정치에 다소의 오차가 발생할 수 있기 때문이다. 예를 들어, 청구범위에 기재된 1467.5969 m/z의 질량값은 실제로 1467.5469 m/z 내지 1467.6469 m/z의 범위를 갖는 것으로 이해되어야 한다. 실험 환경에 따라 오차 범위는 "±0.1 m/z"일 수 있다.

[225] 본 발명에서, MALDI-TOF 질량분석기에 의해 측정된 질량값은 MALDI-TOF 질량분석기의 포지티브 모드(positive mode)에서 획득된 질량값임에 유의한다.

[226] 본 발명에서, 가중치 벡터(vector)의 부호는 판별 점수가 양수인 경우 양성으로 판정되고 음수인 경우 음성으로 판정되도록 조정한다. 주성분 분석에서의 인자적재값 벡터는 수학적으로 고유벡터(eigenvector)에 해당하는데, 이 벡터의 부호는 임의로 정할 수 있다. 즉, 계산된 질량 이온별 인자적재값에 전체적으로

-1을 곱하여 부호를 변경한다고 하여도 수학적으로는 동일한 고유치 문제(eigenvalue problem)에 대한 동등한 해라고 할 수 있으나, 판별 점수가 음수인 경우를 양성으로 양수인 경우를 음성으로 판정하게 된다. 본 발명에서는 판별 점수가 양수인 경우 양성으로 판정되고 음수인 경우 음성으로 판정되도록 고유벡터의 부호를 조정하였으나, 본 발명의 범위가 이에 제한되지 않음에 유의한다.

[227] 또한, 본 발명에서,"판별 점수"라 함은 생물학적 시료로부터 추출한 질량 스펙트럼에 대해 생물통계학적 분석을 통해 계산된 값으로, 이것을 기반으로 하여 특정 암의 양성 또는 음성을 판정할 수 있다. 판정 방식은 계산된 판별 점수가 특정 기준값보다 큰지 여부를 판단하는 간단한 방식이 사용될 수도 있고, 계산된 판별 점수를 입력으로 하여 판정 결과를 출력으로 주는 함수가 사용될 수 있다.

[228] 본 발명의 실시 예에서는 판별 점수라는 용어를 특정하여 사용하였으나, 본 발명에서 정의하는 상기 판별 점수는 판별 레벨(level), 판별값(value) 등의 다양한 형태의 용어로 기재될 수 있다. 따라서, 본 발명에서 정의하는 판별 점수라는 용어는 사전적 의미의 판별 점수라는 용어에 한정되지 않으며, 본 발명의 정의에 따라 판별 점수를 의미하는 상기 판별 레벨과 판별값, 또는 이와 유사한 다양한 용어들을 모두 포함하는 것으로 해석되어야 한다.

[229] 또한, 본 발명에서, "판별 성능"이라 함은 기본적으로 민감도, 특이도, 양성예측도, 음성예측도 및 정확도 등의 지표를 수치로 나타낸 것을 의미한다. 또한, 이 지표들의 함수로 계산되는 값을 의미하기도 한다. 예를 들어, 민감도, 특이도, 양성예측도, 음성예측도 및 정확도 등의 각각의 값이 판별 성능으로 사용될 수 있으며, 또는 민감도와 특이도의 합, 민감도와 양성예측도의 합, 음성예측도와 정확도의 합 등의 2이상의 합이 판별 성능으로 사용될 수도 있다.

[230]

[231] 이하, 실시 예를 통하여 본 발명을 보다 상세히 설명한다. 기술되는 실시 예는 본 발명을 예시적으로 설명하기 위한 것이며 본 발명의 권리범위가 실시 예에 한정되는 것은 아님을 밝혀둔다.

[232]

[233] 도 7 내지 13은 본 발명의 바람직한 일 실시 예에 따른 암 진단 장치를 설명하기 위한 도면이다.

[234] 먼저, 도 7은 본 발명의 바람직한 일 실시 예에 따른 암 진단 장치를 나타낸 블록도로서, 도시된 바와 같이 본 발명에 따른 암 진단 장치는, 다수의 암 환자 및 비환자 케이스들의 생물학적 시료로부터 저질량 이온의 질량 스펙트럼을 검출하는 저질량 이온 검출부(1000); 상기 저질량 이온의 질량 스펙트럼 패턴을 비교 분석하여 암 진단 정보를 판정하는 암 진단부(2000); 및 상기 암 진단부(2000)로부터 판정된 암 진단 정보를 출력 가능한 형태로 변환하여 표시하는 디스플레이부(3000)를 포함한다.

[235] 상기 저질량 이온 검출부(1000)는; 상기 생물학적 시료로부터 저질량 이온의 피크 강도를 검출하여 상기 저질량 이온의 질량 스펙트럼을 추출할 수 있다. 또한, 상기 저질량 이온 검출부(1000)는; 질량분석기를 포함할 수 있다.

[236] 상기 디스플레이부(3000)는; 모니터 화면, 휴대 단말기의 액정 화면 등의 디바이스에 상기 판정된 암 진단 정보를 문자, 숫자, 도형 등의 다양한 형태로 변환하여 표시할 수 있다.

[237] 도 8은 도 7의 암 진단부를 더욱 상세히 나타낸 블록도로서, 도시된 바와 같이 상기 암 진단부(2000)는; 훈련 후보 집합인 상기 암 환자 및 비환자 케이스들의 저질량 이온 질량 스펙트럼들을 정렬하는 제1정렬수단(2100); 정렬된 상기 질량 스펙트럼에 대해 생물통계학적 분석을 수행하여 판별 점수를 계산하는 제1판별점수 계산수단(2200); 상기 판별 점수에 따라 민감도 및 특이도를 계산하고, 이를 기준으로 제1훈련집합을 선정하여 저질량 이온별 인자적재값을 계산하는 인자적재값 계산수단(2300); 후보 조건을 만족하는 후보 저질량 이온들 중 판별 성능을 기반으로 하여 암 진단용 저질량 이온들을 선택하는 암진단용이온 선정수단(2400); 판별 대상 생물학적 시료의 저질량 이온 질량 스펙트럼을 상기 제1훈련집합에 정렬하는 제2정렬수단(2500); 상기 판별 대상의 저질량 이온의 피크 강도와 상기 인자적재값으로부터 판별 점수를 계산하는 제2판별점수 계산수단(2600); 및 상기 판별 점수에 따라 상기 판별 대상을 암의 양성 또는 음성으로 판정하는 암 판정수단(2700)을 포함할 수 있다.

[238] 상기 인자적재값 계산수단(2300)은; 상기 정렬된 질량 스펙트럼에 대해 생물통계학적 분석을 수행하고, 상기 생물통계학적 분석 결과를 기초로 상기 암 환자 및 비환자 케이스들 중 훈련 조건을 만족하는 훈련 케이스들을 제1훈련집합으로 선택하는 제1훈련집합 선택수단(2310)을 포함할 수 있으며, 상기 제1훈련집합으로부터 인자적재값을 계산할 수 있다.

[239] 상기 제1훈련집합 선택수단(2310)은; 상기 생물통계학적 분석 결과에 따른 민감도가 문턱값 N_1 이상이고, 특이도가 문턱값 N_2 이상일 때의 암 환자 및 비환자 케이스들을 상기 제1훈련집합을 설정할 수 있다. 여기서, 상기 문턱값 N_1과 N_2는 1인 것이 바람직하다.

[240] 상기 암 판정수단(2700)은; 상기 판별 점수에 따라 상기 판별 대상을 암의 양성 또는 음성으로 판정하되, 상기 판별 점수가 기준값 S보다 크면 양성으로 상기 판별 대상의 암 정보를 판단하고, 상기 판별 점수가 기준값 S보다 작으면 음성으로 상기 판별 대상의 암 정보를 판단할 수 있다. 여기서, 상기 기준값 S는 0인 것이 바람직하다.

[241] 상기 암 판정수단(2700)은; 상기 판별 대상의 생물학적 시료를 반복적으로 측정하여 검출한 다수의 상기 저질량 이온 질량 스펙트럼에 대해 계산된 다수의 상기 판별 점수의 평균값으로 상기 판별 대상의 상기 암 정보를 판단할 수 있다.

[242] 도 9는 도 8의 제1판별점수 계산수단을 더욱 상세히 나타낸 블록도로서, 도시된 바와 같이 상기 제1판별점수 계산수단(2200)은; 상기 훈련 후보 집합의 상기

저질량 이온 질량 스펙트럼들의 상기 피크 강도들을 정규화하는 정규화 모듈(2210); 상기 정규화한 피크 강도들을 스케일링하는 스케일링 모듈(2220); 및 상기 스케일링된 피크 강도들에 대해 상기 생물통계학적 분석을 수행하여 상기 판별 점수를 계산하는 판별점수계산 모듈(2230)을 포함할 수 있다.

[243] 상기 스케일링 모듈(2220)은; 파레토 스케일링을 수행할 수 있다. 상기 판별점수계산 모듈(2230)은; 주성분 분석 기반 선형 판별 분석을 사용하여 상기 생물통계학적 분석을 수행할 수 있다. 상기 판별점수계산 모듈(2230)은; 상기 주성분 분석 기반 선형 판별 분석에 의해 획득된 인자적재값과 상기 스케일링된 피크 강도를 함께 사용하여 상기 판별 점수를 계산할 수 있다.

[244] 도 10은 도 8의 제2판별점수 계산수단을 더욱 상세히 나타낸 블록도로서, 도시된 바와 같이 상기 제2판별점수 계산수단(2600)은; 상기 판별 대상의 상기 저질량 이온 질량 스펙트럼의 상기 피크 강도들을 정규화하는 정규화 모듈(2610); 상기 정규화한 피크 강도들을 스케일링하는 스케일링 모듈(2620); 및 상기 스케일링된 피크 강도와 상기 인자적재값을 통해 상기 판별 점수를 계산하는 판별점수계산 모듈(2630)을 포함할 수 있다.

[245] 상기 스케일링 모듈(2620)은; 파레토 스케일링을 수행할 수 있다. 상기 판별점수계산 모듈(2630)은; 상기 암 진단용 저질량 이온들의 상기 스케일링된 피크 강도와 상기 인자적재값을 통해 상기 판별 점수를 계산할 수 있다.

[246] 도 11은 도 8의 암진단용이온 선정수단을 더욱 상세히 나타낸 블록도로서, 도시된 바와 같이 상기 암진단용이온 선정수단(2400)은; 상기 선택된 상기 제1훈련집합으로부터 후보 조건을 만족하는 후보 저질량 이온들을 후보이온집합으로 선택하는 후보이온집합 선택수단(2410); 및 상기 선택된 상기 후보이온집합의 상기 후보 저질량 이온의 개별 또는 조합별 판별 성능을 기반으로 하여 암 진단용 저질량 이온들을 최종이온집합으로 선택하는 최종이온집합 선택수단(2420)을 포함할 수 있다.

[247] 상기 최종이온집합 선택수단(2420)의 상기 판별 성능의 기준은; 상기 후보 저질량 이온 중 민감도와 특이도의 합이 기준값보다 큰 이온들을 선택하거나 상기 후보 저질량 이온들로 구성되는 조합별 민감도와 특이도의 합이 비교 대상 조합들 중 가장 큰 조합을 선택하는 제1기준을 포함할 수 있다.

[248] 상기 최종이온집합 선택수단(2420)의 상기 판별 성능의 기준은; 상기 후보 저질량 이온들의 조합들 중 상기 후보 저질량 이온들의 개수가 비교 대상 조합들 중 가장 적은 조합을 선택하는 제2기준을 더 포함할 수 있다.

[249] 상기 최종이온집합 선택수단(2420)의 상기 판별 성능의 기준은; 상기 후보 저질량 이온들의 조합들 중 진양성(true positive) 케이스의 최소 판별 점수와 진음성(true negative) 케이스의 최대 판별 점수의 차가 비교 대상 조합들 중 가장 큰 조합을 선택하는 제3기준을 더 포함하며, 상기 판별 점수는 상기 후보 저질량 이온들의 상기 스케일링된 피크 강도와 상기 인자적재값을 통해 계산되며, 암에 대한 양성 또는 음성을 나타낼 수 있다.

[250] 상기 최종이온집합 선택수단(2420)은, 상기 제1훈련집합에 대해 독립적인 제2훈련집합을 상기 제1훈련집합에 추가한 훈련 집합을 대상으로 저질량 이온 선택 과정을 진행할 수 있다.

[251] 도 12는 도 11의 후보이온집합 선택수단을 더욱 상세히 나타낸 블록도로서, 도시된 바와 같이 상기 후보이온집합 선택수단(2410)은; 상기 훈련 케이스 각각에 대한 상기 저질량 이온의 상기 피크 강도와, 상기 생물통계학적 분석을 통해 획득된 상기 저질량 이온별 인자적재값의 곱의 절댓값이 문턱값 T_1보다 큰 제1저질량 이온들을 상기 훈련 케이스별로 선택하는 제1저질량이온 선택모듈(2411)을 포함할 수 있다. 여기서, 상기 문턱값 T_1은 0.1인 것이 바람직하다.

[252] 상기 후보이온집합 선택수단(2410)은; 상기 제1저질량 이온들 중 상기 훈련 케이스들 전체의 문턱값 T_2 퍼센트 이상의 케이스들에서 공통으로 나타나는 제2저질량 이온들을 상기 후보이온집합으로 선택하는 후보이온집합 예비선택모듈(2412)을 포함할 수 있다. 여기서, 상기 문턱값 T_2는 50인 것이 바람직하다.

[253] 상기 후보이온집합 선택수단(2410)은; 상기 제2저질량 이온들을 이용해 상기 훈련 케이스별로 암에 대한 양성 또는 음성을 나타내는 판별 점수를 계산하고, 상기 판별 점수에 따른 민감도 및 특이도를 계산하는 민감도 및 특이도 계산모듈(2413); 및 상기 민감도가 문턱값 N_3보다 작거나, 상기 특이도가 문턱값 N_4보다 작은 경우 상기 T_1 및 상기 T_2 중 적어도 하나를 변경하고, 상기 과정을 반복하여 상기 후보이온집합을 선택하는 후보이온집합 최종선택모듈(2414)을 더 포함할 수 있다. 여기서, 상기 문턱값 N_3 및 N_4는 0.9인 것이 바람직하다.

[254] 도 13은 도 11의 최종이온집합 선택수단을 더욱 상세히 나타낸 블록도로서, 도시된 바와 같이 상기 최종이온집합 선택수단(2420)은; 상기 후보이온집합에 포함된 상기 후보 저질량 이온들을 상기 민감도가 상기 특이도보다 높은 고민감도 저질량 이온들을 포함하며 상기 고민감도 저질량 이온들을 상기 민감도와 상기 특이도의 합의 내림차순으로 정렬한 고민감도 집합{Sns_1, Sns_2, Sns_3 … Sns_I}과, 상기 특이도가 상기 민감도보다 높은 고특이도 저질량 이온들을 포함하며 상기 고특이도 저질량 이온들을 상기 민감도와 상기 특이도의 합의 내림차순으로 정렬한 고특이도 집합 {Spc_1, Spc_2, Spc_3 … Spc_J}으로 구분하는 이온 구분모듈(2421); 상기 고민감도 집합에서 상위 L개의 상기 고민감도 저질량 이온들{Sns_1, Sns_2, Sns_3 … Sns_L}과 상기 고특이도 집합에서 상위 L개의 상기 고특이도 저질량 이온들{Spc_1, Spc_2, Spc_3 … Spc_L} 중 2개 이상의 저질량 이온들로 구성되는 후보 조합들 중 상기 제1기준, 상기 제2기준 및 상기 제3기준 중 적어도 하나 이상에 의한 상기 판별 성능의 기준에 의해 선택된 조합을 바이오마커 그룹으로 선정하는 바이오마커그룹 예비선정모듈(2422); 상기 바이오마커 그룹과, 상기 고민감도 집합에서 차상위 M개의 상기 고민감도 저질량 이온들과 상기 고특이도 집합에서 차상위 M개의 상기 고특이도 저질량 이온들 중 적어도

하나 이상의 저질량 이온을 상기 바이오마커 그룹에 추가한 후보 조합들 중 상기 제1기준, 상기 제2기준 및 상기 제3기준 중 적어도 하나 이상에 의한 상기 판별 성능의 기준에 의해 선택된 조합을 상기 바이오마커 그룹으로 재선정하는 바이오마커그룹 재선정모듈(2423); 및 상기 고민감도 집합 및 상기 고특이도 집합에 차상위 저질량 이온이 존재하지 않을 때까지 상기 재선정 과정을 반복하여 상기 바이오마커 그룹을 최종 선정하는 바이오마커그룹 최종선정모듈(2424)을 포함할 수 있다.

[255] 상기 최종이온집합 선택수단(2420)은; 상기 후보이온집합에서 상기 바이오마커그룹 최종선정모듈(2424)에서 얻어진 상기 바이오마커 그룹으로 선정 완료된 조합의 저질량 이온들을 제외한 잔류 후보이온집합을 대상으로 상기 세 바이오마커 그룹 선정 과정을 반복 수행하여 추가 바이오마커 그룹을 선정하되, 상기 고민감도 집합 또는 상기 고특이도 집합에 상기 L개 미만의 질량 이온이 남을 때까지 상기 추가 바이오마커 그룹을 더 선정하는 바이오마커그룹 추가선정모듈(2425); 및 상기 바이오마커 그룹과 상기 추가 바이오마커 그룹들 중 진양성 또는 진음성 판정의 정확도(accuracy)를 기준으로 상위 K개의 바이오마커 그룹들의 조합의 저질량 이온들을 상기 암 진단용 저질량 이온으로 선택하는 암진단용저질량이온 최종선택모듈(2426)을 더 포함할 수 있다. 여기서, 상기 L값은 2이고, 상기 M값은 1이며, 상기 K값은 1 내지 3 중 어느 하나의 자연수인 것이 바람직하다.

[256] 상기 다수의 암 환자 케이스들은; 대장암 환자 케이스들, 유방암 환자 케이스들 및 위암 환자 케이스들 중 어느 하나의 암 환자 케이스들을 포함할 수 있다.

[257]

발명의 실시를 위한 형태

[258] 2. 대장암을 진단하기 위한 암 진단 장치의 실시 예

[259]

[260] 도 14는 본 발명의 CRC를 진단하기 위한 도 7의 암 진단부를 더욱 상세히 나타낸 블록도이다.

[261] 도시된 바와 같이 본 발명에 따른 암 진단부는, 훈련 후보 집합인 상기 대장암 환자 및 비환자 케이스들의 저질량 이온 질량 스펙트럼들을 정렬하는 제1정렬수단(4100); 정렬된 상기 질량 스펙트럼에 대해 생물통계학적 분석을 수행하여 판별 점수를 계산하는 제1판별점수 계산수단(4200); 상기 판별 점수에 따라 민감도 및 특이도를 계산하고, 이를 기준으로 제1훈련집합을 선정하여 저질량 이온별 인자적재값을 계산하는 인자적재값 계산수단(4300); 후보 조건을 만족하는 후보 저질량 이온들 중 판별 성능을 기반으로 하여 대장암 진단용 저질량 이온들을 선택하는 대장암진단용이온 선정수단(4400); 판별 대상 생물학적 시료의 저질량 이온 질량 스펙트럼을 상기 제1훈련집합에 정렬하는 제2정렬수단(4500); 상기 판별 대상의 저질량 이온의 피크 강도와 상기

인자적재값으로부터 판별 점수를 계산하는 제2판별점수 계산수단(4600); 및 상기 판별 점수에 따라 상기 판별 대상을 대장암의 양성 또는 음성으로 판정하는 대장암 판정수단(4700)을 포함하되, 상기 대장암진단용이온 선정수단(4400)은; 상기 다수의 대장암 환자 및 비환자 케이스들을, 다수의 대장암 환자 케이스들과 다수의 정상인 케이스들로 구성되는 제1종 판별 케이스들과, 상기 다수의 대장암 환자 케이스들과 다수의 대장암 이외의 암 환자 케이스들로 구성되는 제2종 판별 케이스들로 구분하고, 상기 제1종 판별 케이스들과 상기 제2종 판별 케이스들에 대해 각각 실행되어, 상기 대장암 진단용 저질량 이온들이 상기 제1종 판별 케이스에 대한 제1종 대장암 진단용 저질량 이온들과 상기 제2종 판별 케이스에 대한 제2종 대장암 진단용 저질량 이온들로 구분되도록 한다.

[262] 이를 위하여, 저질량 이온 검출부(1000)는; 다수의 대장암 환자 및 비환자 케이스들의 생물학적 시료로부터 질량분석기를 사용하여 상기 저질량 이온의 피크 강도를 검출하여 상기 저질량 이온의 질량 스펙트럼을 추출한다.

[263] 아울러, 상기 CRC를 진단하기 위한 암 진단부의 더욱 세세한 구성 요소들은, 전술한 상기 암 진단 장치에서의 도9 내지 도13을 통하여 설명한 구성 요소들과 대동소이하므로, 여기서 이에 대한 세세한 구성의 도시 및 설명은 생략하기로 하고, 이하 본 발명의 일 실시 예에 대하여 상세히 설명한다.

[264] 본 발명의 암 진단 장치는 도 14에 도시된 바와 같이 하드웨어로 구성되거나 또는 프로그램 구조에 의한 소프트웨어로 구성될 수도 있으며, 이하에서는 일 예로서 첨부된 순서도의 프로세스를 참조하여 소프트웨어로 구성된 CRC를 진단하기 위한 암 진단 장치에 대하여 상세히 설명하기로 한다.

[265]

[266] (2-1) 시료 준비 - 혈청 수집 대상

[267] 전술한 표 101의 133명의 CRC 환자군, 전술한 표 102의 153명의 정상 대조군, 표 105의 111명의 BRC 환자군, 표 106의 36명의 비호지킨림프종(non-Hodgkin lymphoma, NHL) 환자군 및 표 107의 29명의 GC 환자군으로부터 혈청을 수집하였다

[268]

[269] 표 105

[Table 105]

BRC	Sex	Agey ear	Node	ER	ER%	PR	PR%	HER 2	Tumor Size cm
BRC-A1	F	48	-	5	33-66%	6	33-66%	2	-
BRC-A2	F	35	-	6	33-66%	6	33-66%	1	-
BRC-A3	F	45	pN1a	5	33-66%	5	33-66%	0	1.5
BRC-A4	F	61	-	0	0%	0	0%	2	-
BRC-A5	F	70	pN0(sn)	0	0%	0	0%	1	<0.1
BRC-A6	F	58	ypN0	3	<10%	3	10-33%	3	0.5
BRC-A7	F	49	ypN0(i+)	0	0%	0	0%	2	1.9
BRC-A8	F	49	ypN2a	0	0%	0	0%	1	2.5
BRC-A9	F	39	pN1a	6	33-66%	7	>66%	1	2.2
BRC-A10	F	48	ypN2a	6	33-66%	4	<10%	3	5.8
BRC-A11	F	39	-	0	0%	0	0%	1	-
BRC-A12	F	56	pN1a	6	33-66%	6	33-66%	0	2.8
BRC-A13	F	59	pN0(sn)	6	33-66%	2	<10%	1	2.3
BRC-A14	F	31	pN1a	5	33-66%	4	10-33%	1	2.2
BRC-A15	F	46	pN3a	6	33-66%	6	33-66%	1	3.5
BRC-A16	F	56	-	7	>66%	4	10-33%	1	-
BRC-A17	F	55	-	0	0%	0	0%	2	-
BRC-A18	F	46	pN0	0	0%	0	0%	0	1.5
BRC-A19	F	60	ypN0	0	0%	0	0%	3	1.9
BRC-A20	F	49	pN0(sn)	5	33-66%	2	<10%	2	1.5
BRC-A21	F	55	pN1mi	0	0%	0	0%	3	1.8
BRC-A22	F	65	pN0	6	33-66%	6	33-66%	0	1.7
BRC-A23	F	35	ypN2a	6	66%	4	10-33%	2	2.6
BRC-A24	F	46	pN1a	6	33-66%	6	33-66%	3	2.5
BRC-A25	F	45	pN0(sn)	6	33-66%	6	33-66%	1	0.8
BRC-A26	F	42	pN0(sn)	3	10-33%	6	33-66%	0	1
BRC-A27	F	58	pN0(sn)	6	33-66%	6	33-66%	1	1.5

BRC-A28	F	62	pN1a	0	0%	0	0%	2	2.2
BRC-A29	F	61	-	0	0%	0	0%	1	-
BRC-A30	F	60	-	-	-	-	-	-	-
BRC-A31	F	51	-	-	-	-	-	-	-
BRC-A32	F	42	pN0	7	>66%	7	>66%	2	-
BRC-A33	F	43	pN0(sn)	3	10-33%	4	10-33%	0	2.3
BRC-A34	F	60	pN0(sn)	0	0%	0	0%	1	2.3
BRC-A35	F	61	-	6	33-66%	0	0%	2	-
BRC-A36	F	61	pN0(sn)	0	0%	2	<10%	2	1.8
BRC-A37	F	49	-	-	-	-	-	-	-
BRC-A38	F	44	pN0	6	33-66%	7	>66%	1	1.2
BRC-A39	F	72	pN0(sn)	0	0%	0	0%	0	1.8
BRC-A40	F	48	pN0(sn)	5	33-66%	4	10-33%	1	0.8
BRC-A41	F	44	pN0	5	33-66%	7	>66%	1	2
BRC-A42	F	41	pN2a	5	33-66%	6	33-66%	1	4
BRC-A43	F	58	pN0	6	33-66%	0	0%	2	<0.1
BRC-A44	F	42	-	5	33-66%	6	33-66%	2	-
BRC-A45	F	44	pN1a	4	10-33%	2	<10%	2	5.5
BRC-A46	F	62	pN0(sn)	7	>66%	0	0%	0	2
BRC-A47	F	47	pN0	6	33-66%	6	33-66%	2	2.4
BRC-A48	F	52	pN1a	6	33-66%	0	0%	3	1.8
BRC-A49	F	44	pN0(sn)	6	33-66%	0	0%	0	2
BRC-A50	F	49	pN0(sn)	2	<10%	2	<10%	3	0.4
BRC-A51	F	46	pN0(sn)	6	33-66%	5	33-66%	1	0.7
BRC-A52	F	58	pN0(sn)	7	>66%	5	33-66%	1	2.3
BRC-A53	F	64	pN1a	6	33-66%	7	>66%	1	2
BRC-A54	F	47	-	6	33-66%	6	33-66%	2	-
BRC-A55	F	74	pN1a	6	33-66%	6	33-66%	1	1.8
BRC-A56	F	64	pN0(sn)	0	0%	0	0%	1	2.2
BRC-A57	F	40	ypN1a	6	33-66%	6	33-66%	1	3.5
BRC-A58	F	43	pN0	6	33-66%	6	33-66%	2	2.5

BRC-A59	F	43	ypN0	0	0%	0	0%	2	-
BRC-A60	F	42	pN0	0	0%	0	0%	0	2.3
BRC-A61	F	37	pN0(i+)	6	33-66%	6	33-66%	1	1
BRC-A62	F	50	pN1a	6	33-66%	6	33-66%	1	1
BRC-A63	F	57	pN0(sn)	6	33-66%	96	33-66%	1	1.4
BRC-A64	F	38	ypN0	0	0%	0	0%	1	2
BRC-A65	F	67	-	6	33-66%	2	<10%	1	-
BRC-A66	F	42	pN0(sn)	6	33-66%	6	33-66%	2	0.5
BRC-A67	F	46	pN0(sn)	6	33-66%	6	33-66%	1	1
BRC-A68	F	48	pN2a	4	10-33%	4	10-33%	3	2.5
BRC-A69	F	58	pN0	2	<10%	0	0	1	0.5
BRC-A70	F	53	pN0(sn)	0	0%	0	0%	3	<0.1
BRC-A71	F	56	-	0	0%	0	0%	0	-
BRC-A72	F	45	pN0(sn)	6	33-66%	6	33-66%	2	<0.1
BRC-A73	F	59	pN0(sn)	5	33-66%	0	0%	2	1.4
BRC-A74	F	40	ypN1a	2	<10%	0	0%	0	0.3
BRC-A75	F	34	pN0(sn)	2	<10%	0	0%	2	2
BRC-A76	F	69	-	6	33-66%	6	33-66%	1	-
BRC-A77	F	52	-	-	-	-	-	-	-
BRC-A78	F	67	-	-	-	-	-	-	-
BRC-A79	F	61	-	6	33-66%	2	<10%	0	-
BRC-A80	F	38	pN1a	6	33-66%	5	33-66%	1	-
BRC-A81	F	60	pN0	6	33-66%	3	10-33%	1	1
BRC-A82	F	55	pN2a	5	33-66%	0	0%	2	2.2
BRC-A83	F	46	ypN0	5	33-66%	2	<10%	1	1.5
BRC-A84	F	67	pN0	6	33-66%	6	33-66%	1	2.8
BRC-A85	F	46	pN1a	6	33-66%	6	33-66%	2	0.7
BRC-A86	F	39	pN1mi	6	33-66%	6	33-66%	2	2.5
BRC-A87	F	50	pN0(sn)	4	10-33%	5	33-66%	0	1
BRC-A88	F	31	pN1mi(sn)	6	33-66%	6	33-66%	1	1

BRC-A89	F	46	pN0	6	33-66%	7	>66%	1	1.2
BRC-A90	F	44	pN0(sn)	6	33-66%	7	>66%	1	2.5
BRC-A91	F	40	pN0	0	0%	0	0%	0	-
BRC-A92	F	40	-	6	33-66%	6	33-66%	1	-
BRC-A93	F	56	-	7	>66%	0	0	0	0.6
BRC-A94	F	48	pN1a	0	0%	0	0%	0	3
BRC-A95	F	39	pN0(sn)	6	33-66%	6	33-66%	1	3.5
BRC-A96	F	40	ypN1a	6	33-66%	4	10-33%	2	3
BRC-A97	F	48	pN0(sn)	6	33-66%	6	33-66%	0	2.5
BRC-A98	F	59	-	7	>66%	2	<10%	1	-
BRC-A99	F	46	-	0	0%	0	0%	2	-
BRC-A100	F	37	pN3a	6	33-66%	6	33-66%	2	0.6
BRC-A101	F	38	pN0(sn)	6	33-66%	6	33-66%	2	0.3
BRC-A102	F	66	pN1a	6	33-66%	6	33-66%	0	1.5
BRC-A103	F	58	pN0(sn)	0	0%	0	0%	2	1.7
BRC-A104	F	42	pN3a	5	33-66%	6	33-66%	0	1.8
BRC-A105	F	52	pN0	6	33-66%	6	33-66%	0	0.7
BRC-A106	F	46	pN0(sn)	0	0%	2	<10%	1	1.5
BRC-A107	F	42	pN0(sn)	4	10-33%	6	33-66%	1	0.6
BRC-A108	F	48	-	-	-	-	-	-	-
BRC-A109	F	47	pN0	6	33-66%	2	<10%	2	3
BRC-A110	F	59	pN1a	6	33-66%	4	10-33%	1	1.8

BRC-A111	F	56	-	0	0%	0	0%	3	-

[270]

[271] 표 106

[Table 106]

NHL	Sex	Ageyear	Stage	Involved Site	Subtype	IPI
NHL-A1	M	65	3	multiple	DLBL	3
NHL-A2	M	63	2	stomach	DLBL	1
NHL-A3	M	65	3	multiple	DLBL	3
NHL-A4	M	65	3	multiple	Follicular L	2
NHL-A5	M	64	2	stomach	DLBL	2
NHL-A6	M	52	3	multiple	DLBL	2
NHL-A7	M	52	2	spleen, pancreatic LN	DLBL	1
NHL-A8	M	52	3	multiple	DLBL	2
NHL-A9	M	42	2	multiple	DLBL	2
NHL-A10	M	44	1	stomach	DLBL	1
NHL-A11	M	44	2	cervical LN, tonsil	DLBL	0
NHL-A12	M	40	4	multiple	DLBL	3
NHL-A13	M	39	1	nasal cavity	NK/T cell L	1
NHL-A14	M	41	1	inguinal LN	ALCL	0
NHL-A15	F	57	4	multiple	DLBL	3
NHL-A16	F	38	2	tonsil, neck LN	DLBL	0
NHL-A17	F	56	1	breast	DLBL	0
NHL-A18	M	71	4	multiple	Mantle cell L	3
NHL-A19	M	70	2	neck area LN	DLBL	1
NHL-A20	M	80	2	stomach	PTCL	1
NHL-A21	F	39	2	tonsil, neck LN	DLBL	0
NHL-A22	F	38	4	multiple	DLBL	3
NHL-A23	F	38	1	stomach	DLBL	0
NHL-A24	M	67	4	multiple	DLBL	2
NHL-A25	M	67	3	multiple	Burkitt's L	3
NHL-A26	F	73	1	nasal cavity	DLBL	2

NHL-A27	F	73	3	multiple	DLBL	2
NHL-A28	F	41	1	0	DLBL	0
NHL-A29	M	49	3	multiple	DLBL	3
NHL-A30	M	31	2	neck	DLBL	0
NHL-A31	M	46	2	nasopharynx, tonsil	DLBL	0
NHL-A32	M	71	-	stomach	r/o Lymphoma	-
NHL-A33	M	73	1	nasal cavity	DLBL	1
NHL-A34	M	73	4	tibia, leg(skin)	DLBL	3
NHL-A35	M	72	2	stomach	DLBL	1
NHL-A36	M	79	1	nasal cavity	malignant L	2

[272]

[273] 표 107

[Table 107]

GC	Sex	Ageyear	CEAng/mL	Stage	GC	Sex	Ageyear	CEAng/mL	Stage
GC-A1	F	52	3.36	IV	GC-A16	F	51	0.51	IV
GC-A2	M	65	0.99	IV	GC-A17	M	63	27.18	IV
GC-A3	M	41	-[a]	IV	GC-A18	M	51	1.93	IV
GC-A4	M	78	4.93	IV	GC-A19	M	64	2.41	IV
GC-A5	M	79	1.11	IV	GC-A20	M	62	2.72	IV
GC-A6	M	76	2.37	IV	GC-A21	M	71	8.46	IV
GC-A7	M	54	117.13	IV	GC-A22	M	46	2.67	IV
GC-A8	M	58	2.24	IV	GC-A23	M	68	24.93	IV
GC-A9	M	67	>1500	IV	GC-A24	M	68	3.23	IV
GC-A10	F	71	1.92	IV	GC-A25	M	57	41.32	IV
GC-A11	F	42	<0.4	IV	GC-A26	M	71	2.8	IV
GC-A12	M	49	104.73	IV	GC-A27	F	43	1.62	IV
GC-A13	M	65	1.69	IV	GC-A28	M	58	6.6	IV
GC-A14	F	57	6.98	IV	GC-A29	M	73	-	IV
GC-A15	M	55	2.03	IV					

[274] 또한, 이 462명을 집합 A_1으로 하여 후술하는 바와 같이 그 부분 집합 A_0로 제1훈련집합을 구성하였으며, 이 제1훈련집합에 대한 생물통계학적 분석을 통해 질량 이온별 가중치(인자적재값)를 계산하고, 예비 판별식을 획득하였다. 또한, 이 집합 A_1 외에 표 108의 144명의 CRC 환자군, 표 109의 50명의 정상 대조군, 표 110의 25명의 BRC 환자군, 표 111의 15명의 NHL 환자군 및 표 112의 57명의 GC 환자군을 집합 A_2(제2훈련집합)로 하여 훈련 집합을 확장하였다. 즉 예비 판별식을 구성하는 저질량 이온들의 예비 후보군으로부터 후술할 방법에 따라 CRC 진단용 저질량 이온들을 확인할 때에는 서로 독립적인 집합인 집합 A_1과 집합 A_2의 합집합, 즉 집합 A를 훈련 집합으로 사용하였다.

[275]

[276] 표 108

[Table 108]

CRC	Sex	Ageyear	Stage	Location	Cell Type	CEAng/mL
CRC-A134	M	49	I	Rectum	AC	6.6
CRC-A135	F	60	III	A-colon	AC	30.4
CRC-A136	M	69	IV	A-colon	AC	33.5
CRC-A137	M	43	III	A-colon	MAC	77.6
CRC-A138	F	69	III	Rectum	AC	1.0
CRC-A139	M	72	III	A-colon	AC	2.4
CRC-A140	M	54	II	Rectum	AC	4.6
CRC-A141	M	58	II	S-colon	AC	2.9
CRC-A142	F	52	III	S-colon	AC	9.2
CRC-A143	M	52	III	S-colon	AC	3.2
CRC-A144	M	78	IV	Rectum	AC	4.1
CRC-A145	F	55	III	Rectum	AC	0.9
CRC-A146	M	65	II	S-colon	AC	1.7
CRC-A147	F	46	I	S-colon	AC	1.4
CRC-A148	M	77	III	S-colon	AC	2.5
CRC-A149	F	52	II	S-colon	AC	<0.5
CRC-A150	F	47	III	S-colon	AC	1.5
CRC-A151	M	48	III	S-colon	AC	1.7
CRC-A152	F	76	II	S-colon	AC	2.2
CRC-A153	M	51	II	S-colon	ASC	8.6
CRC-A154	M	61	I	Rectum	AC	1.4
CRC-A155	M	56	II	Rectum	AC	3
CRC-A156	F	70	III	S-colon	MAC	36.0
CRC-A157	M	64	III	A-colon	AC	2.2
CRC-A158	F	54	III	Rectum	AC	5.5
CRC-A159	F	77	II	Rectum	AC	6.2
CRC-A160	M	53	III	Rectum	AC	1.4
CRC-A161	M	43	I	Rectum	AC	0.5

CRC-A162	M	81	III	A-colon	MAC	10.9
CRC-A163	F	52	III	A-colon	AC	1.2
CRC-A164	F	71	III	A-colon	AC	2.8
CRC-A165	M	84	III	Rectum	AC	15.0
CRC-A166	F	33	III	D-colon	AC	4.7
CRC-A167	F	68	III	Rectum	AC	3.3
CRC-A168	M	69	III	Rectum	AC	3.5
CRC-A169	F	61	III	A-colon	AC	2.8
CRC-A170	M	44	II	T-colon	AC	1.8
CRC-A171	F	82	II	A-colon	AC	2.8
CRC-A172	M	38	IV	Rectum	AC	2.1
CRC-A173	M	73	III	Rectum	AC	11.1
CRC-A174	M	64	III	D-colon	AC	8.2
CRC-A175	M	67	II	A-colon	AC	20.1
CRC-A176	M	72	II	A-colon	AC	3.4
CRC-A177	M	59	II	S-colon	AC	2.1
CRC-A178	M	53	I	Rectum	AC	3.5
CRC-A179	M	70	II	Rectum	AC	1.3
CRC-A180	M	55	II	Rectum	AC	22.0
CRC-A181	M	62	II	Rectum	AC	6.1
CRC-A182	M	64	III	Rectum	AC	4.8
CRC-A183	M	62	IV	Rectum	AC	25.3
CRC-A184	M	51	III	Rectum	AC	149.3
CRC-A185	F	45	II	Rectum	AC	2.7
CRC-A186	F	49	II	Rectum	AC	2.1
CRC-A187	F	45	0	Rectum	AC	0.9
CRC-A188	M	62	III	Rectum	AC	2.4
CRC-A189	M	54	0	Rectum	AC	6.9
CRC-A190	M	45	0	Rectum	AC	7.4
CRC-A191	F	54	0	Rectum	AC	3.6
CRC-A192	M	69	II	Rectum	AC	24.0

CRC-A193	M	51	I	Rectum	AC	2.7
CRC-A194	M	45	I	Rectum	AC	3.2
CRC-A195	M	67	I	Rectum	AC	2.9
CRC-A196	M	60	I	Rectum	AC	1.5
CRC-A197	M	49	0	Rectum	AC	0.8
CRC-A198	M	71	I	Rectum	AC	9.8
CRC-A199	M	62	III	Rectum	AC	2.5
CRC-A200	M	54	II	Rectum	AC	4.6
CRC-A201	M	56	II	Rectum	AC	3.0
CRC-A202	F	71	III	Rectum	AC	6.7
CRC-A203	M	73	0	Rectum	AC	61.5
CRC-A204	F	50	III	Rectum	AC	2.2
CRC-A205	F	49	0	Rectum	AC	1.6
CRC-A206	F	42	III	Rectum	AC	9.9
CRC-A207	M	61	III	Rectum	AC	68.1
CRC-A208	F	72	II	Rectum	AC	8
CRC-A209	F	69	III	Rectum	AC	11.3
CRC-A210	M	58	II	Rectum	AC	5.3
CRC-A211	M	56	I	Rectum	AC	24.8
CRC-A212	M	72	III	Rectum	AC	1.4
CRC-A213	M	62	III	Rectum	AC	1.6
CRC-A214	M	55	II	Rectum	AC	2.4
CRC-A215	F	71	III	Rectum	AC	1.3
CRC-A216	M	59	III	Rectum	AC	2.8
CRC-A217	M	52	II	Rectum	AC	4.0
CRC-A218	M	47	III	Rectum	AC	2.3
CRC-A219	M	58	II	Rectum	AC	1.1
CRC-A220	M	60	0	Rectum	AC	2.0
CRC-A221	M	64	I	Rectum	AC	2.0
CRC-A222	M	41	III	Rectum	AC	1.6
CRC-A223	M	48	I	Rectum	AC	0.8

CRC-A224	M	58	II	Rectum	AC	1.1
CRC-A225	M	61	I	Rectum	AC	2.6
CRC-A226	M	63	I	Rectum	AC	1.3
CRC-A227	F	52	II	Rectum	AC	1.6
CRC-A228	M	53	II	Rectum	AC	2.0
CRC-A229	M	64	I	Rectum	AC	2.0
CRC-A230	M	73	II	Rectum	AC	5.6
CRC-A231	M	41	III	Rectum	AC	1.6
CRC-A232	M	57	III	Rectum	AC	2.0
CRC-A233	M	48	I	Rectum	AC	0.8
CRC-A234	M	72	III	Rectum	AC	6.1
CRC-A235	F	67	0	Rectum	AC	4.4
CRC-A236	F	66	II	Rectum	AC	4.8
CRC-A237	M	47	III	S-colon	AC	3.7
CRC-A238	M	40	III	A-colon	AC	1.2
CRC-A239	M	55	II	D-colon	AC	6.0
CRC-A240	F	73	I	D-colon, T-colon	AC	2.0
CRC-A241	F	69	I	A-colon	AC	5.0
CRC-A242	F	69	I	A-colon	AC	5.7
CRC-A243	F	74	II	D-colon	AC	12.5
CRC-A244	M	61	II	S-colon	MAC	1.9
CRC-A245	M	37	III	Rectum	AC	6.0
CRC-A246	M	60	III	S-colon	AC	5.4
CRC-A247	M	70	II	S-colon	AC	2.6
CRC-A248	M	68	III	Rectum	AC	13.2
CRC-A249	M	73	I	Rectum	AC	1.7
CRC-A250	M	82	III	T-colon	AC	2.1
CRC-A251	F	75	II	Rectum	AC	0.9
CRC-A252	F	57	I	A-colon	AC	1.5
CRC-A253	F	62	III	S-colon	AC	4.4

CRC-A254	M	73	II	Rectum	AC	15.5
CRC-A255	M	59	I	S-colon	AC	1.1
CRC-A256	F	74	III	Rectum	AC	31.0
CRC-A257	F	70	I	A-colon	AC	2.5
CRC-A258	M	74	II	S-colon	AC	15.4
CRC-A259	M	69	II	Rectum	AC	2.1
CRC-A260	M	61	II	A-colon, T-colon	AC	2.3
CRC-A261	M	73	I	Rectum	AC	1.9
CRC-A262	M	64	I	Rectum	AC	2.8
CRC-A263	M	69	II	D-colon	AC	5.0
CRC-A264	M	58	III	Rectum	AC	1.6
CRC-A265	M	73	II	T-colon	AC	2.6
CRC-A266	M	70	II	A-colon	AC	20.8
CRC-A267	M	56	IV	Rectum	AC	29.9
CRC-A268	F	70	II	A-colon	AC	5.9
CRC-A269	M	71	III	S-colon	AC	110.1
CRC-A270	M	47	III	Rectum	AC	13.7
CRC-A271	M	61	III	Rectum	AC	2.8
CRC-A272	F	77	II	S-colon	AC	1.5
CRC-A273	F	62	III	Rectum	AC	13.7
CRC-A274	M	61	II	S-colon	AC	2.3
CRC-A275	M	66	II	S-colon	AC	1.7
CRC-A276	M	64	III	A-colon	AC	1.0
CRC-A277	M	69	II	S-colon	AC	23.0

[277] ASC: Adenosquamous carcinoma

[278]

[279] 표 109

[Table 109]

Control	Sex	Ageyear	CEAng/mL	Control	Sex	Ageyear	CEAng/mL
CONT-A154	F	51	1.7	CONT-A179	F	63	1.8
CONT-A155	F	62	1.3	CONT-A180	F	65	1.1
CONT-A156	M	54	4.2	CONT-A181	M	64	1.4
CONT-A157	F	63	1.6	CONT-A182	F	55	4.8
CONT-A158	F	60	1.9	CONT-A183	M	63	2.6
CONT-A159	F	68	1.4	CONT-A184	F	52	4.1
CONT-A160	F	62	1.9	CONT-A185	M	51	4.0
CONT-A161	F	68	5.6	CONT-A186	M	59	2.0
CONT-A162	M	63	4.5	CONT-A187	M	68	4.6
CONT-A163	M	50	2.1	CONT-A188	M	50	5.0
CONT-A164	F	53	2.3	CONT-A189	F	64	<0.5
CONT-A165	M	60	3.3	CONT-A190	F	63	2.2
CONT-A166	M	64	1.8	CONT-A191	M	64	1.7
CONT-A167	M	63	3.4	CONT-A192	M	51	2.3
CONT-A168	F	63	1.1	CONT-A193	F	62	1.1
CONT-A169	M	53	2.0	CONT-A194	M	54	2.5
CONT-A170	F	51	2.0	CONT-A195	F	53	0.7
CONT-A171	M	57	3.3	CONT-A196	F	65	3.8
CONT-A172	M	61	2.8	CONT-A197	F	64	1.5
CONT-A173	F	68	1.4	CONT-A198	F	53	1.0
CONT-A174	F	52	1.5	CONT-A199	M	50	1.1
CONT-A175	M	60	4.6	CONT-A200	F	66	1.7
CONT-A176	M	55	2.2	CONT-A201	F	50	1.0
CONT-A177	M	55	1.8	CONT-A202	F	50	1.9
CONT-A178	M	56	2.2	CONT-A203	M	61	1.5

[280]

[281] 표 110

[Table 110]

BRC	Sex	Ageyear	Node	ER	ER%	PR	PR%	HER2	Tumor Sizecm
BRC-A112	F	61	pN0(i+0)	7	>95%	0	0%	0	4
BRC-A113	F	53	pN0	7	80%	5	25%	0	0.6
BRC-A114	F	49	pN0	3	20%	7	60%	0	0.3
BRC-A115	F	57	pN0	0	0%	0	0%	0	0.8
BRC-A116	F	68	pN0	0	0%	3	1%	3	1.2
BRC-A117	F	58	pN0	8	95%	4	40%	0	0.8
BRC-A118	F	40	-	8	95%	8	95%	0	-
BRC-A119	F	29	pN0	8	95%	8	95%	1	1.2
BRC-A120	F	40	-	-	-	-	-	-	-
BRC-A121	F	61	pN0(i+0)	7	>95%	0	0%	0	4
BRC-A122	F	40	-	8	95%	8	95%	0	-
BRC-A123	F	43	pN0	0	0%	0	0%	3	0.7
BRC-A124	F	59	pN0	8	95%	8	95%	0	1.2
BRC-A125	F	45	PN2	7	95%	8	95%	1	2.1
BRC-A126	F	55	pN0	0	0%	0	0%	3	1.8
BRC-A127	F	52	pN0	7	80-90 %	8	80-90 %	0	0.3
BRC-A128	F	59	pN0	8	95%	5	2~3%	1	1.3
BRC-A129	F	39	-	7	>95%	7	70-80 %	0	-
BRC-A130	F	39	pN0	0	0%	0	0%	3	1.1
BRC-A131	F	40	pN0	5	50-60 %	5	20-30 %	0	0.8
BRC-A132	F	46	pN0	7	95%	8	95%	0	4.9
BRC-A133	F	51	pN0	0	<1%	0	0%	0	0.9
BRC-A134	F	61	pN0	7	90%	8	90%	0	1.3
BRC-A135	F	48	pN0	0	0%	0	0%	0	0.6
BRC-A136	F	47	pN0	8	>95%	8	95%	0	0.7

[282]

[283] 표 111

[Table 111]

NHL	Sex	Ageyear	Stage	Involved Site	Subtype	IPI
NHL-A37	F	69	3	multiple	ATCL	3
NHL-A38	F	72	1	stomach	DLBL	2
NHL-A39	M	24	4	multiple	DLBL	3
NHL-A40	F	41	2	stomach	DLBL	1
NHL-A41	F	48	4	multiple	DLBL	3
NHL-A42	F	66	2	gum, submandibular	DLBL	1
NHL-A43	F	61	2	stomach	DLBL	3
NHL-A44	M	38	4	multiple	Hodgkin L	-
NHL-A45	M	70	4	multiple	DLBL	3
NHL-A46	M	37	1	cervical LN	DLBL	0
NHL-A47	M	64	4	multiple	DLBL	4
NHL-A48	F	76	2	stomach	DLBL	1
NHL-A49	M	34	2	neck, SCN	DLBL	1
NHL-A50	M	25	4	multiple	PTCL	2
NHL-A51	M	70	2	stomach	DLBL	1

[284]

[285] 표 112

[Table 112]

GC	Sex	Ageyear	CEAng/mL	Stage	GC	Sex	Ageyear	CEAng/mL	Stage
GC-A30	M	70	1.26	III	GC-A59	M	62	-	II
GC-A31	M	62	5.41	I	GC-A60	M	67	-	II
GC-A32	M	58	-	I	GC-A61	F	64	-	II
GC-A33	M	62	1.34	I	GC-A62	F	40	-	II
GC-A34	M	32	-	I	GC-A63	M	64	-	II
GC-A35	M	71	3.54	I	GC-A64	M	68	-	II
GC-A36	M	56	2.83	I	GC-A65	M	54	-	II
GC-A37	M	69	21.71	II	GC-A66	F	52	-	II
GC-A38	F	62	-	I	GC-A67	M	59	-	II
GC-A39	M	52	1.86	I	GC-A68	F	81	-	II
GC-A40	F	64	4.16	I	GC-A69	M	46	-	III
GC-A41	M	59	-	II	GC-A70	M	62	-	III
GC-A42	M	61	10.41	IV	GC-A71	M	51	-	III
GC-A43	F	68	5.56	III	GC-A72	M	42	-	III
GC-A44	M	48	1.44	III	GC-A73	M	81	-	III
GC-A45	F	80	-	III	GC-A74	F	81	-	III
GC-A46	M	66	-	IV	GC-A75	M	70	-	III
GC-A47	F	57	2.46	IV	GC-A76	M	51	-	III
GC-A48	M	46	1.68	III	GC-A77	M	68	-	IV
GC-A49	M	79	-	I	GC-A78	M	68	-	IV
GC-A50	M	81	-	I	GC-A79	F	33	-	IV
GC-A51	M	52	-	I	GC-A80	M	31	-	IV
GC-A52	M	53	-	I	GC-A81	M	52	-	IV
GC-A53	M	67	-	I	GC-A82	M	59	-	IV
GC-A54	M	61	-	I	GC-A83	M	56	-	IV
GC-A55	F	77	-	I	GC-A84	M	82	-	IV
GC-A56	F	74	-	I	GC-A85	F	52	-	IV
GC-A57	F	81	-	I	GC-A86	M	82	-	IV

GC-A58	F	55	-	I	

[286]

[287] 또한, 집합 A와 독립된 표 113의 143명의 CRC 환자군, 표 114의 50명의 정상 대조군, 표 115의 25명의 BRC 환자군, 표 116의 15명의 NHL 환자군, 표 117의 55명의 GC 환자군, 표 118의 25명의 난소암(ovarian cancer, OVC) 환자군, 표 119의 19명의 Tis 또는 Advanced Adenoma (TA) 환자군을 집합 B로 하여 검증 집합을 구성하였다. OVC 환자군과 TA 환자군은 질량 이온별 가중치를 구할 때나 CRC 진단용 저질량 이온을 확인할 때 전혀 반영되지 않은 환자군들로, 본 발명에서 구성한 판별식으로 이 환자군들이 어떻게 판별되는지 살펴보기 위하여 포함하였다.

[288]

[289] 표 113

[Table 113]

CRC	Sex	Ageyear	Stage	Location	Cell Type	CEAng/mL
CRC-B1	F	51	II	Rectum	AC	6.7
CRC-B2	M	71	I	Rectum	AC	9.8
CRC-B3	F	47	I	Rectum	AC	3.9
CRC-B4	F	50	IV	Rectum	AC	62.0
CRC-B5	M	79	II	S-colon	AC	6.2
CRC-B6	F	54	I	Rectum	AC	1.6
CRC-B7	F	52	III	S-colon	AC	22.1
CRC-B8	M	61	III	Rectum	AC	128.1
CRC-B9	F	47	III	S-colon	AC	1.2
CRC-B10	M	73	I	S-colon	AC	7.1
CRC-B11	F	74	I	S-colon	AC	2.3
CRC-B12	M	71	III	A-colon	AC	8.2
CRC-B13	M	57	IV	Rectum	AC	6.4
CRC-B14	M	57	IV	S-colon	AC	41.7
CRC-B15	M	52	III	S-colon	AC	4.1
CRC-B16	F	64	III	S-colon	AC	6.8
CRC-B17	M	48	IV	A-colon	AC	59.4
CRC-B18	F	51	III	S-colon	AC	1.2
CRC-B19	M	67	IV	Rectum	AC	16.2
CRC-B20	M	71	I	Rectum	AC	83.7
CRC-B21	M	59	I	S-colon	AC	3.0
CRC-B22	F	66	IV	S-colon	AC	18.5
CRC-B23	F	78	IV	A-colon	AC	12.6
CRC-B24	M	55	III	A-colon	AC	1.2
CRC-B25	M	62	III	Rectum	AC	2.5
CRC-B26	M	38	III	Rectum	AC	6.1
CRC-B27	F	65	III	D-colon	AC	3.5
CRC-B28	M	49	III	S-colon,	AC	3.8

				T-colon		
CRC-B29	F	59	II	A-colon	AC	1
CRC-B30	M	62	II	S-colon	AC	-
CRC-B31	F	54	IV	S-colon	AC	27.9
CRC-B32	M	66	III	S-colon	AC	10.7
CRC-B33	M	84	II	S-colon	AC	11.3
CRC-B34	F	54	III	S-colon	AC	8.8
CRC-B35	M	68	II	Rectum	AC	5.8
CRC-B36	M	54	II	A-colon	AC	1.1
CRC-B37	M	62	III	S-colon	AC	10.8
CRC-B38	F	60	III	S-colon, A-colon	AC	28.5
CRC-B39	F	51	II	D-colon	AC	5.9
CRC-B40	F	73	III	Rectum	AC	3.7
CRC-B41	F	54	III	D-colon	AC	1122.2
CRC-B42	M	64	I	Rectum	AC	2.5
CRC-B43	F	69	II	S-colon, A-colon	AC	5.1
CRC-B44	M	39	II	S-colon	AC	2.9
CRC-B45	M	74	II	Rectum	AC	7.9
CRC-B46	F	59	III	Rectum	AC	1.4
CRC-B47	M	56	I	Rectum	AC	2.6
CRC-B48	M	69	II	Rectum	AC	14.0
CRC-B49	M	58	II	Rectum	AC	10.2
CRC-B50	F	75	II	Rectum	AC	2.4
CRC-B51	M	47	II	Rectum	AC	3.2
CRC-B52	F	68	II	Rectum	AC	0.7
CRC-B53	M	52	III	Rectum	AC	2.9
CRC-B54	M	68	I	Rectum	AC	7.0
CRC-B55	M	51	II	Rectum	AC	1.4
CRC-B56	M	66	0	Rectum	AC	1.2

CRC-B57	M	74	0	Rectum	AC	4.5
CRC-B58	M	43	II	Rectum	AC	12.3
CRC-B59	M	68	III	Rectum	AC	2.5
CRC-B60	M	68	III	Rectum	AC	19.4
CRC-B61	F	56	I	Rectum	AC	2.3
CRC-B62	M	63	0	Rectum	AC	1.3
CRC-B63	M	65	II	Rectum	AC	2.1
CRC-B64	M	60	II	Rectum	AC	4.6
CRC-B65	M	51	II	Rectum	AC	1.3
CRC-B66	M	44	0	Rectum	AC	2.2
CRC-B67	M	61	II	Rectum	AC	2.0
CRC-B68	M	57	III	Rectum	AC	2.2
CRC-B69	M	41	II	Rectum	AC	3.1
CRC-B70	M	50	I	Rectum	AC	4.9
CRC-B71	F	56	III	Rectum	AC	1.0
CRC-B72	M	54	III	Rectum	AC	1.7
CRC-B73	F	69	I	Rectum	AC	1.5
CRC-B74	M	54	I	Rectum	AC	2.6
CRC-B75	M	61	II	Rectum	AC	3.7
CRC-B76	M	72	III	Rectum	AC	3.0
CRC-B77	F	71	III	Rectum	AC	1.8
CRC-B78	M	54	II	Rectum	AC	3.0
CRC-B79	M	77	II	Rectum	AC	1.6
CRC-B80	M	67	III	Rectum	AC	1.1
CRC-B81	M	59	II	Rectum	AC	7.2
CRC-B82	M	56	III	Rectum	AC	9.0
CRC-B83	F	51	I	Rectum	AC	1.5
CRC-B84	F	67	III	Rectum	AC	3.4
CRC-B85	F	76	III	Rectum	AC	1.0
CRC-B86	F	38	III	Rectum	AC	0.7
CRC-B87	M	53	II	Rectum	AC	3.3

CRC-B88	M	58	III	Rectum	AC	1.6
CRC-B89	M	69	III	Rectum	AC	6.4
CRC-B90	F	60	I	Rectum	AC	1.2
CRC-B91	M	52	II	Rectum	AC	4.0
CRC-B92	M	59	III	Rectum	AC	2.8
CRC-B93	F	56	III	Rectum	AC	2.3
CRC-B94	F	68	I	Rectum	AC	2.0
CRC-B95	M	65	I	Rectum	AC	1.6
CRC-B96	M	33	II	Rectum	AC	1.9
CRC-B97	M	61	III	Rectum	AC	3.2
CRC-B98	F	41	III	Rectum	AC	1.5
CRC-B99	M	61	I	Rectum	AC	1.6
CRC-B100	F	34	III	Rectum	AC	5.2
CRC-B101	M	47	III	Rectum	AC	2.3
CRC-B102	F	61	III	A-colon	AC	30.4
CRC-B103	M	71	IV	A-colon	AC	33.5
CRC-B104	M	44	III	A-colon	MAC	77.6
CRC-B105	F	71	III	Rectum	AC	1.0
CRC-B106	M	59	II	S-colon	AC	2.9
CRC-B107	M	79	IV	Rectum	AC	4.1
CRC-B108	M	66	II	S-colon	AC	1.7
CRC-B109	M	78	III	S-colon	AC	2.5
CRC-B110	F	53	II	S-colon	AC	1.3
CRC-B111	M	50	III	S-colon	AC	1.7
CRC-B112	F	77	II	S-colon	AC	2.2
CRC-B113	M	53	II	S-colon	ASC	8.6
CRC-B114	M	63	I	Rectum	AC	1.4
CRC-B115	F	71	III	S-colon	MAC	36.0
CRC-B116	F	79	II	Rectum	AC	6.2
CRC-B117	M	83	III	A-colon	MAC	10.9
CRC-B118	F	53	III	A-colon	AC	1.2

CRC-B119	F	72	III	A-colon	AC	2.8
CRC-B120	F	34	III	D-colon	AC	4.7
CRC-B121	M	70	III	Rectum	AC	3.5
CRC-B122	F	62	III	A-colon	AC	2.8
CRC-B123	M	45	II	T-colon	AC	1.8
CRC-B124	F	84	II	A-colon	AC	2.8
CRC-B125	M	74	III	Rectum	AC	11.1
CRC-B126	M	65	III	D-colon	AC	8.2
CRC-B127	M	69	II	A-colon	AC	20.1
CRC-B128	M	73	II	A-colon	AC	2.3
CRC-B129	M	61	II	S-colon	AC	2.1
CRC-B130	F	71	II	S-colon	AC	15.3
CRC-B131	F	56	I	S-colon	AC	0.7
CRC-B132	F	70	II	S-colon	AC	1.4
CRC-B133	F	62	III	Rectum	AC	235.4
CRC-B134	M	61	III	S-colon	AC	11.2
CRC-B135	F	52	III	S-colon	AC	6.4
CRC-B136	M	62	II	S-colon	AC	4.9
CRC-B137	F	61	III	T-colon	AC	13.9
CRC-B138	F	88	II	A-colon	AC	3.0
CRC-B139	M	73	II	S-colon	AC	16.5
CRC-B140	M	69	III	A-colon	AC	1.7
CRC-B141	M	71	III	A-colon	MAC	2.4
CRC-B142	F	45	0	Rectum	AC	-
CRC-B143	M	66	0	Rectum	AC	58.4

[290]

[291] 표 114

[Table 114]

Control	Sex	Ageyear	CEAng/mL	Control	Sex	Ageyear	CEAng/mL
CONT-B1	M	64	2.4	CONT-B26	F	56	1.7
CONT-B2	M	53	3.3	CONT-B27	F	52	1.7
CONT-B3	M	63	0.9	CONT-B28	M	63	1.0
CONT-B4	M	57	1.5	CONT-B29	F	60	1.8
CONT-B5	F	66	1.6	CONT-B30	F	58	0.7
CONT-B6	M	60	1.5	CONT-B31	M	65	4.1
CONT-B7	M	57	2.2	CONT-B32	M	52	2.2
CONT-B8	M	53	1.9	CONT-B33	F	58	3.1
CONT-B9	M	60	0.8	CONT-B34	M	65	2.8
CONT-B10	F	50	2.6	CONT-B35	M	66	0.8
CONT-B11	F	53	2.6	CONT-B36	M	69	2.1
CONT-B12	M	64	1.5	CONT-B37	F	54	1.6
CONT-B13	F	60	3.7	CONT-B38	M	50	1.9
CONT-B14	M	58	1.2	CONT-B39	F	60	1.1
CONT-B15	F	66	1.1	CONT-B40	F	55	8.8
CONT-B16	M	57	2.9	CONT-B41	M	62	0.9
CONT-B17	F	68	5.5	CONT-B42	F	51	2.0
CONT-B18	M	56	1.7	CONT-B43	M	65	2.3
CONT-B19	M	51	3.4	CONT-B44	M	52	2.4
CONT-B20	F	56	1.3	CONT-B45	F	64	1.7
CONT-B21	M	57	1.5	CONT-B46	M	57	0.8
CONT-B22	M	61	4.2	CONT-B47	F	54	<0.5
CONT-B23	F	51	1.9	CONT-B48	F	59	0.8
CONT-B24	F	51	1.6	CONT-B49	F	65	1.6
CONT-B25	F	52	1.4	CONT-B50	F	68	1.6

[292]

[293] 표 115

[Table 115]

BRC	Sex	Ageyear	Node	ER	ER%	PR	PR%	HER2	Tumor Sizecm
BRC-B1	F	45	ypN0	0	0%	0	0%	0	0.9
BRC-B2	F	59	pN0	0	0%	0	0%	3	1.1
BRC-B3	F	43	pN1	0	0%	0	0%	0	1.5
BRC-B4	F	46	pN1	8	100%	8	100%	0	1.3
BRC-B5	F	48	pN0	6	50-60 %	5	10-20 %	3	1.3
BRC-B6	F	39	pN0	0	0%	0	0%	0	2.2
BRC-B7	F	66	pN0	8	95%	8	95%	0	1.7
BRC-B8	F	39	ypN0	0	0%	0	0%	0	DCIS
BRC-B9	F	37	pN0	7	70-80 %	8	80%	3	1.5
BRC-B10	F	64	pN0	8	95%	8	95%	0	0.5
BRC-B11	F	44	ypN1	7	90%	8	95%	0	2
BRC-B12	F	50	pN2	8	95%	8	100%	0	1.1
BRC-B13	F	47	pN0	7	70%	7	50-60 %	1	0.5
BRC-B14	F	44	pN1	8	90%	8	95%	1	0.6
BRC-B15	F	50	pN0	0	0%	0	0%	2	2.2
BRC-B16	F	53	pN0	7	95%	8	95%	0	1.1
BRC-B17	F	65	pN0	8	95%	7	40%	0	1.5
BRC-B18	F	39	pN1	7	>95%	3	<10%	0	2.2
BRC-B19	F	54	pN0(i+)	7	95%	5	10-30 %	1	1.7
BRC-B20	F	48	pN3a	7	90%	8	90%	0	3.2
BRC-B21	F	54	pN0	0	0%	0	0%	0	3
BRC-B22	F	43	pN0	7	50-60 %	7	50-60 %	3	2.3
BRC-B23	F	61	pN0	8	95%	8	95%	0	1.6
BRC-B24	F	54	-	0	0%	0	0%	3	-

BRC-B25	F	46	pN0	7	80%	8	95%	0	2.2

[294]

[295] 표 116

[Table 116]

NHL	Sex	Ageyear	Stage	Involved Site	Subtype	IPI
NHL-B1	M	58	3	multiple	DLBL	2
NHL-B2	F	24	4	multiple	DLBL	4
NHL-B3	M	56	4	multiple	DLBL	3
NHL-B4	M	54	2	stomach	DLBL	1
NHL-B5	F	76	4	multiple	DLBL	3
NHL-B6	F	69	4	multiple	Mantle cell L	4
NHL-B7	F	49	1	mandibular area	DLBL	0
NHL-B8	F	64	4	multiple	DLBL	5
NHL-B9	M	44	4	multiple	DLBL	2
NHL-B10	F	70	4	multiple	DLBL	3
NHL-B11	M	25	4	multiple	NK/T cell L	3
NHL-B12	F	48	1	neck, submandibular	DLBL	0
NHL-B13	F	48	1	breast	DLBL	1
NHL-B14	M	48	4	multiple	DLBL	3
NHL-B15	M	67	4	multiple	MZBCL	2

[296]

[297] 표 117

[Table 117]

GC	Sex	Age year	CEAng/mL	Stage	GC	Sex	Age year	CEAng/mL	Stage
GC-B1	F	62	8.30	III	GC-B29	F	57	-	II
GC-B2	M	64	-	III	GC-B30	M	78	-	II
GC-B3	M	58	6.89	III	GC-B31	M	75	-	II
GC-B4	M	34	3.57	IV	GC-B32	F	67	-	II
GC-B5	M	69	1.39	IV	GC-B33	M	50	-	II
GC-B6	M	49	1.67	IV	GC-B34	F	60	-	II
GC-B7	F	34	13.44	IV	GC-B35	F	47	-	II
GC-B8	F	47	2.86	III	GC-B36	M	69	-	II
GC-B9	F	40	0.64	IV	GC-B37	M	72	-	II
GC-B10	F	60	1.20	II	GC-B38	F	49	-	II
GC-B11	M	66	11.68	IV	GC-B39	F	55	-	III
GC-B12	M	73	-	II	GC-B40	F	46	-	III
GC-B13	M	53	1.00	III	GC-B41	M	64	-	III
GC-B14	M	51	5.60	IV	GC-B42	M	53	-	III
GC-B15	M	42	0.69	III	GC-B43	M	61	-	III
GC-B16	M	81	-	III	GC-B44	F	81	-	III
GC-B17	M	72	-	II	GC-B45	F	36	-	III
GC-B18	M	66	1.22	IV	GC-B46	M	50	-	IV
GC-B19	F	49	-	II	GC-B47	M	55	-	IV
GC-B20	M	48	-	I	GC-B48	M	66	-	IV
GC-B21	M	51	-	I	GC-B49	F	40	-	IV
GC-B22	M	44	-	I	GC-B50	M	61	-	IV
GC-B23	F	44	-	I	GC-B51	M	70	-	IV
GC-B24	M	61	-	I	GC-B52	M	39	-	IV
GC-B25	M	76	-	I	GC-B53	M	70	-	IV
GC-B26	M	51	-	I	GC-B54	F	71	-	IV
GC-B27	F	40	-	I	GC-B55	F	52	-	IV
GC-B28	M	62		I					

[298]

[299] 표 118

[Table 118]

OVC	Ageyear	Stage	Histology
OVC-B1	56	IIIc	Clear cell carcinoma
OVC-B2	52	IIa	Endometrioid adenocarcinoma
OVC-B3	63	IV	Papillary serous adenocarcinoma
OVC-B4	55	Ia	Malignant Brenner tumor
OVC-B5	47	IIIc	Papillary serous adenocarcinoma
OVC-B6	50	Ic	Clear cell carcinoma
OVC-B7	68	Ib	Serous adenocarcinoma
OVC-B8	74	IIIc	Papillary serous adenocarcinoma
OVC-B9	43	Ic	Mucinous adenocarcinoma
OVC-B10	44	IIIc	Papillary serous adenocarcinoma
OVC-B11	54	IIIc	Papillary serous adenocarcinoma
OVC-B12	55	IV	Serous adenocarcinoma
OVC-B13	72	IIIc	Serous adenocarcinoma
OVC-B14	58	IIIc	Mucinous adenocarcinoma
OVC-B15	44	IIIc	Papillary serous adenocarcinoma
OVC-B16	57	IV	Serous adenocarcinoma
OVC-B17	54	IIIc	Papillary serous adenocarcinoma
OVC-B18	73	IIIc	Serous adenocarcinoma
OVC-B19	47	IIIc	Papillary serous adenocarcinoma
OVC-B20	40	Ic	Papillary serous adenocarcinoma
OVC-B21	74	IIb	Transitional cell carcinoma
OVC-B22	65	IIIc	Papillary serous adenocarcinoma
OVC-B23	47	IV	Serous adenocarcinoma
OVC-B24	58	IIc	Serous adenocarcinoma
OVC-B25	57	Ib	Mixed cell adenocarcinoma

[300]

[301] 표 119

[Table 119]

TA	Sex	Ageyear	FOBT	CEAng/mL
TA-B1	M	70	Negative	2.0
TA-B2	M	58	Negative	2.0
TA-B3	M	52	Negative	0.6
TA-B4	M	48	-[a]	2.6
TA-B5	F	59	Negative	5.8
TA-B6	M	77	Negative	5.1
TA-B7	F	53	Negative	3.2
TA-B8	M	63	Negative	-
TA-B9	F	68	-	-
TA-B10	M	54	Negative	79.4
TA-B11	M	69	-	1.1
TA-B12	M	56	-	0.5
TA-B13	M	53	-	2.0
TA-B14	F	76	Negative	2.7
TA-B15	M	63	Positive	3.2
TA-B16	F	54	Negative	0.7
TA-B17	F	62	-	1.1
TA-B18	F	64	Negative	1.6
TA-B19	F	46	Positive	1.2

[302]

[303] (2-2) 시료 준비 - 혈청 준비 및 질량 스펙트럼 측정

[304] 4배 부피의 메탄올/클로로포름(2:1, v/v)을 25㎕의 혈청과 함께 격렬하게 섞은 후에 10분 동안 실온에서 배양하였다. 혼합물은 4℃에서 10분 동안 6000 × g로 원심 분리하였다. 수득한 상청액을 1시간 동안 농축기(concentrator)에서 완전히 건조시켰으며, 30분 동안 교반기(vortexer)에서 30㎕의 50% 아세토니트릴(acetonitrile)/0.1% 트라이플루오린화 아세트산(trifluoroacetic acid, TFA)으로 용해시켰다.

[305] 메탄올/클로로포름 추출물을 50% 아세토니트릴/0.1% TFA 내에서 알파-시아노-4-하이드록시 시남산(α-cyano-4-hydroxycinnamic acid) 용액과 혼합하였으며(1:12, v/v), 1㎕의 혼합물을 MALDI-타깃 플레이트(target plate)에

위치시켰다. CRC 환자 및 비환자 혈청 추출물의 질량 스펙트럼을 Proteomics Analyzer(Applied Biosystems, Foster City, CA, USA)를 사용하여 측정하였다.

[306] 한 개의 시료에 대해 질량 스펙트럼 데이터는 20번 반복 측정된 스펙트럼의 평균으로 추출된다. 모든 개별 시료의 질량값 구간은 최대 질량값이 약 2500 m/z이 되도록 조정하였다. 실험적 오류를 최소화하기 위하여, 초점 질량(focus mass), 레이저 강도(laser intensity), 타깃 플레이트, 데이터 수집 시각(data acquisition time)을 포함하는 다양한 요소를 점검하였다.

[307] 바람직한 초점 질량 및 레이저 강도로 500 m/z 및 5000이 각각 고정되어 사용되었다. 모든 시료들은 고정된 초점 질량 및 레이저 강도와 함께, 다른 추출 및 다른 데이터 수집 시각하에서 최소 5번 반복 측정하였다. 질량 이온별 가중치를 계산한 집합 A_1의 경우는 추가로 한 번 더 측정하였다.

[308] 따라서, 저질량 이온 검출수단(4000)은 MALDI-TOF 질량분석기를 이용하여 상기와 같은 과정을 통해서 혈청 시료로부터 저질량 이온 질량 스펙트럼을 추출할 수 있다.

[309]

[310] (2-3) 판별 전략

[311] 구성한 판별식이 CRC 특이적인 식이 되기 위해서는 CRC 환자군은 판별식에 의해 정상 대조군뿐만 아니라 다른 암환자군과도 구분되어야 한다. 본 실시예에서는 다른 암환자군으로 BRC 환자군, NHL 환자군 및 GC 환자군을 사용하고자 한다. 한 개의 판별식으로 CRC 환자군과 비환자군(정상 대조군, BRC 환자군, NHL 환자군 및 GC 환자군)을 구분할 수 있는지 종래의 주성분 분석 기반 선형 판별 분석 방법을 적용한 결과를 표 120에 나타내었다. 특히 정상 대조군의 특이도가 69.28%로 낮은 것을 확인할 수 있다. 이로부터 한 개의 판별식으로는 CRC 환자군과 비환자군을 구분할 수 없음을 알 수 있다.

[312]

[313] 표 120

[Table 120]

						Sensitivity		99.25%
Set A_1	True CRC	True Non-CRC				Specificity	CONT	69.28%
		CONT	BRC	NHL	GC		BRC	97.30%
Predicted CRC	132	47	3	1	0		NHL	97.22%
Predicted Non-CRC	1	106	108	35	29		GC	100.0%

[314]

[315] 도 2 및 표 104에서 확인한 바와 같이 CRC 환자군과 정상 대조군에 대해서는 우수한 판별 결과를 얻을 수 있었으므로, CRC 환자군과 다른 암환자군이 구분될 수 있는지 살펴보았는데, 그 결과를 표 121에 나타내었다. NHL 환자군의 특이도가 83.33%로 다른 암환자군에 비해 상대적으로 낮기는 하지만 대체적으로 우수한 판별 결과를 보인다고 판단된다.

[316]

[317] 표 121

[Table 121]

					Sensitivity		99.25%
Set A_1	True CRC	True Non-CRC			Specificity	BRC	99.10%
		BRC	NHL	GC		NHL	83.33%
Predicted CRC	132	1	6	1		GC	96.55%
Predicted Non-CRC	1	110	30	28		Total	95.45%

[318]

[319] 따라서 CRC 환자군과 비환자군을 구분하는 것은 CRC 환자군과 정상 대조군을 구분하는 제1종 판별식과 CRC 환자군과 다른 암환자군을 구분하는 제2종 판별식을 사용하여, 두 판별식에 의해 모두 CRC로 판별된 경우를 CRC 환자로 판정하고, 두 판별식 중 어느 하나의 판별식으로든 CRC 비환자로 판별된 경우에는 CRC 비환자로 판정하는 방식을 통해 수행될 수 있다.

[320]

[321] (2-4) 제1훈련집합 A_0의 선정 및 질량 이온별 가중치 계산

[322] 표 104 및 표 121에 나타낸 판별 결과가 매우 우수하기는 하나 민감도와 특이도가 모두 100%는 아니다. 본 발명에서는 우선 민감도와 특이도가 소정의 값을 갖는 제1훈련집합 A_0를 선정하고, 이 제1훈련집합 A_0에 대해 질량 이온별 가중치를 계산하였는데, 본 실시 예에서 그 소정의 값은 민감도와 특이도 모두 100%이다.

[323] 도 15를 참조하여 민감도와 특이도가 소정의 값을 갖는 제1훈련집합 A_0를 선정하는 방법에 대하여 설명한다.

[324] 제1판별점수 계산수단(4200)은, 도시된 도 15의 D111 내지 D114 단계들을 통하여, 집합 A_1 내 CRC 환자군 및 정상 대조군의 저질량 이온 질량 스펙트럼들을 정렬하여 임포트하고(D111), 임포트한 피크 강도들을 정규화하고(D112), 정규화한 피크 강도들을 파레토 스케일링하고(D113), 파레토 스케일링한 피크 강도들에 대해 생물통계학적 분석을 수행하여 판별 점수를

계산하였다(D114).

[325] 다양한 생물통계학적 분석 방법 중 어느 하나를 선택하여 판별 점수를 계산할 수 있으나, 본 실시 예에서는 주성분 분석 기반 선형 판별 분석을 수행하였다. 판별 점수를 통하여 민감도 및 특이도를 계산하였으며(D115), 그 결과는 전술한 도 2 및 표 104와 같다.

[326] 다음으로, 민감도의 문턱값 CN_1과 특이도의 문턱값 CN_2를 설정하여(D116), 민감도 또는 특이도가 각각의 문턱값보다 작은 경우 위양성(false positive) 또는 위음성(false negative) 케이스들을 제외하였다(D117).

[327] 본 실시 예에서는 민감도의 문턱값 CN_1과 특이도의 문턱값 CN_2를 모두 1로 설정함으로써 민감도와 특이도가 모두 100%인 제1훈련집합 A_0를 찾았다. 즉 표 104에 나타난 위양성인 두 케이스와 위음성인 두 케이스를 모두 배제하고, 배제한 집합에 대하여 다시 D111 내지 D115 단계를 수행하였다. 배제한 집합에 대하여 D111 내지 D115 단계를 다시 수행하여도 바로 민감도 및 특이도가 100%가 되지는 않았으며, D111 내지 D117 단계를 수회 반복함으로써 비로소 민감도와 특이도가 모두 100%인 제1훈련집합 A_0을 찾을 수 있었다(D118).

[328] CRC 환자군과 정상 대조군을 구분하는 제1종 판별식의 경우에는 8개의 위음성, 9개의 위양성 케이스들을 배제한 후에, CRC 환자군과 다른 암환자군을 구분하는 제2종 판별식의 경우에는 5개의 위음성, 10개의 위양성 케이스들(BRC 1개, NHL 8개 및 GC 1개)을 배제한 후에 민감도와 특이도가 모두 100%인 판별 결과에 도달하였다. 이 과정을 통해 민감도와 특이도가 모두 100%인 판별 결과를 주는 질량 이온별 인자적재값을 도출할 수 있다(D119).

[329] 상기와 같은 일련의 과정은 상기 인자적재값 계산수단(4300)을 통하여 수행될 수 있다.

[330]

[331] (2-5) 판별식의 적용

[332] 구성한 판별식을 판별 대상 시료에 적용하는 과정을 설명하면 다음과 같다.

[333] 우선 MarkerView™에는 이와 유사한 목적으로 사용할 수 있는 기능이 있다. 즉, 함께 임포트한 시료 데이터 중에서 일부 시료들만을 대상으로 하여 주성분 분석 기반 선형 판별 분석을 적용할 수 있으며, 이렇게 구성한 판별식으로 나머지 시료들을 판별할 수 있다. 이 기능을 이용하면 제1훈련집합과 판별 대상 시료를 함께 임포트한 후 제1훈련집합만을 선택해서 주성분 분석 기반 선형 판별 분석을 수행하여 판별 대상 시료가 어떻게 판정되는지 알 수 있다.

[334] 그러나, MarkerView™의 임포트 과정에서 피크들을 정렬하는 기능(peak alignment)이 수행되는데, 제1훈련집합에 맞추어 판별 대상 시료의 피크들을 정렬하는 기능이 없기 때문에, 제1훈련집합만을 임포트하였을 때의 피크 표(peak table, m/z 열과 시료별 피크 강도 열로 이루어진 행렬)와, 제1훈련집합과 판별 대상 시료를 함께 임포트하였을 때 생성되는 피크 표의 제1훈련집합 부분은 동일하지 않다. 피크 강도 행렬 부분도 다르며, 동일한 피크 강도 행에

대응하는 m/z 값도 항상 동일하게 나타나지는 않는다. 따라서, 제1훈련집합에서 만든 판별식을 판별 대상 시료에 적용하여 판별 점수를 계산하기 위해서는 제1훈련집합과 판별 대상 시료를 함께 임포트했을 때 생성되는 피크 표를 제1훈련집합만을 임포트하였을 때의 피크 표에 재정렬(realignment)하는 작업이 선행되어야 한다.

[335] 여러 개의 판별 대상 시료들을 제1훈련집합과 함께 임포트하는 경우 정렬이 어긋나는 정도가 더욱 심해진다. 따라서 본 실시 예에서는 모든 판별 대상 시료들에 대해서 제1훈련집합에 한 개의 판별 대상 시료를 추가하여 임포트한 후, 재정렬, 정규화, 파레토 스케일링을 수행하였다.

[336] 도 16을 참조하여 보다 상세히 설명하면 다음과 같다.

[337] 먼저, 판별 대상 시료의 저질량 이온 질량 스펙트럼들을 제1훈련집합에 정렬하여 임포트하는 단계를 수행한다(D211).

[338] 다만, 본 실시 예에서는 MarkerView™에는 판별 대상 시료를 제1훈련집합에 정렬하여 임포트하는 기능이 없으므로, 전술한 바와 같이 판별 대상 시료의 저질량 이온 질량 스펙트럼을 제1훈련집합과 함께 임포트한 후 만들어지는 피크 표를 제1훈련집합만을 임포트하였을 때 만들어지는 피크 표에 재정렬하는 프로그램을 만들어 제1훈련집합에 정렬된 판별 대상 시료의 저질량 이온 질량 스펙트럼을 추출하였다. 그러나 재정렬 없이 처음부터 판별 대상 시료를 제1훈련집합에 정렬하여 임포트하는 것이 보다 바람직하고 이것 역시 프로그램을 만들어 구현 가능하다.

[339] 다음으로, 임포트한 피크 강도들을 정규화하고(D212), 정규화한 피크 강도들을 파레토 스케일링하였다(D213).

[340] 다음으로, 파레토 스케일링한 저질량 이온들의 피크 강도와 제1훈련집합에 대한 주성분 분석 기반 선형 판별 분석에 의해 획득된 질량 이온별 인자적재값으로부터 판별 점수를 계산하였다(D214).

[341] 이렇게 계산된 판별 점수가 기준값 CS보다 큰지 여부를 판단하여(D215), 기준값 CS보다 큰 경우 양성으로 판정하고(D216), 기준값 CS보다 작은 경우 음성으로 판정하였다(D217). 본 실시 예에서 기준값 CS는 0인 것이 바람직하다.

[342] 상기와 같은 일련의 과정은 상기 제2정렬수단(4500), 제2판별점수계산 계산수단(4600) 및 대장암 판정수단(4700)을 통하여 수행될 수 있다.

[343] 제1종 판별식을 위해 집합 A_1에서 제1훈련집합 A_{01}을 구성할 때 제외되었던 8명의 CRC 환자군 및 9명의 정상 대조군 시료와 제2종 판별식을 위해 집합 A_1에서 제1훈련집합 A_{02}을 구성할 때 제외되었던 5명의 CRC 환자군, 1명의 BRC 환자군, 8명의 NHL 환자군 및 1명의 GC 환자군 시료에 대해 상기 (2-4)절에서 계산한 질량 이온별 인자적재값을 적용하여 판별 점수를 계산해 보았다. 제1훈련집합 A_{01} 및 A_{02}를 구성할 때 이미 제외된 케이스들이었기 때문에 위양성 또는 위음성 케이스로 판별될 것으로 예상하였는데, 계산 결과 예상대로 위양성 또는 위음성 케이스로 판별되었다. 상기 (2-4)절에서 계산한 질량 이온별

인자적재값을 적용하여 집합 A_1을 판별한 결과를 도 17과 도 18에 나타내었는데, 도 17은 제1종 판별식, 도 18은 제2종 판별식의 결과를 보여준다.

[344]

[345] (2-6) 예비 판별식의 구성

[346] 전술한 종래 기술에서는 주성분 분석 기반 선형 판별 분석에서 고려한 모든 질량 이온들을 사용하여 판별 점수를 계산한 후 그 판별 점수에 따라 CRC 환자 여부를 판정하였으나, 본 발명에서는 강건한 판별 성능을 나타내는 판별식을 도출하기 위해 우선 판별 점수에 큰 기여를 하는 질량 이온들만 사용하는 예비 판별식을 구성하였다. "예비 판별식"이란 본 발명에 따라 최종적으로 구하고자 하는 판별식을 도출하는 중간 단계로서의 판별식을 지칭하며, 이를 구성하는 저질량 이온들은 최종 판별식을 구성할 CRC 진단용 저질량 이온들의 "예비 후보군"이 된다.

[347] 도 19의 절차를 통해 10,000개의 질량 이온들 중 판별 점수에 큰 영향을 미치는 소정의 질량 이온들을 선정하였다. 본 실시 예에서 제1종 판별식의 경우 선정된 소정의 질량 이온들의 개수는 278개였으며, 제2종 판별식의 경우는 383개였다.

[348] 표 103과 함께 전술한 바와 같이 임포트 조건에서 피크의 최대 개수를 10,000개로 하였고 충분히 많은 시료들을 함께 임포트하였으므로, MarkerView™의 주성분 분석 기반 선형 판별 분석 방법을 통해 구성한 판별식은 10,000개의 항으로 이루어져 있다. 그러나, CRC 환자 및 비환자를 구분함에 있어 10,000개의 항이 모두 동등한 중요성을 가지지는 않을 것이므로, 도 19의 절차에 따라 10,000개의 질량 이온들 중 판별 점수에 큰 영향을 미치는 질량 이온들을 두 단계에 걸쳐 선정하였다. 이 단계는 10,000개의 질량 이온들 중 CRC 환자와 비환자를 구분함에 있어 불필요한 질량 이온들을 제거하는 과정이라 할 수 있다.

[349] 10,000개 항의 값들 중에서 피크 강도와 질량 이온별 인자적재값의 곱의 절댓값이 문턱값 CT_1보다 큰 질량 이온들을 케이스별로 일차적으로 선택하였다(D121). 본 실시 예에서 문턱값 CT_1은 0.1인 것이 바람직하다.

[350] 다음, 케이스별로 일차적으로 선택한 질량 이온들 중에서 제1훈련집합 전체 케이스들 중 문턱값 CT_2 퍼센트 이상의 케이스들에서 공통으로 나타나는 질량 이온들을 이차적으로 선택하였다(D122). 본 실시 예에서 문턱값 CT_2는 50인 것이 바람직하다. 즉, 제1종 판별식의 경우를 예로 들어 설명하면 제1훈련집합인 269개 케이스들 중 최소 135개 이상의 케이스들에서 공통으로 등장하는 질량 이온들로만 예비 판별식을 구성하였다.

[351] 상기와 같은 과정을 통하여 선택한 질량 이온들만으로 다시 판별 점수를 계산하고 이에 따라 민감도 및 특이도를 계산하였다(D123). 다시, 민감도의 문턱값 CN_3와 특이도의 문턱값 CN_4를 설정하여(D124), 민감도 또는 특이도가 각각의 문턱값보다 작은 경우 D121 단계에서 사용된 문턱값 CT_1 및/또는 D122 단계에서 사용된 문턱값 CT_2를 변경하여(D125) D121 내지 D124 단계를 반복하였다. 본 실시 예에서는 민감도의 문턱값 CN_3와 특이도의 문턱값 CN_4가

각각 0.9인 것이 바람직하다.

[352] 이와 같은 단계들을 거쳐 선택한 질량 이온들로 CRC 진단용 저질량 이온들의 예비 후보군을 구성하였는데(D126), 본 실시 예에서는 10,000개의 질량 이온들 중 제1종 판별식의 경우 278개, 제2종 판별식의 경우 383개의 질량 이온들이 선택되었다. 표 122와 표 123에 제1종 예비 판별식과 제2종 예비 판별식으로 제1훈련집합 A_{01}과 A_{02}를 판별한 결과를 나타내었는데, 민감도와 특이도 등 판별 성능이 100%에서 약간 낮아졌으나 전체 질량 이온 개수의 3~4%도 되지 않는 질량 이온들만으로 계산한 결과임에도 불구하고, 전체 질량 이온들을 사용했을 때와 비교하여 필적할 만한 우수한 판별 결과를 보임을 확인할 수 있다.

[353] 또한, 예비 판별식으로 집합 A_1을 판별한 결과를 도 20과 도 21에 나타내었는데, 도 20은 제1종 예비 판별식, 도 21은 제2종 예비 판별식의 결과를 보여준다. 계산에 사용되는 질량 이온의 개수는 급격하게 감소된 것에 비해 판별 점수의 범위는 그렇지 않음을 알 수 있는데, 이로부터 CRC 환자 및 비환자를 구분함에 있어 10,000개의 질량 이온이 모두 필요한 것이 아니라는 것을 확인할 수 있다.

[354]

[355] 표 122

[Table 122]

				Sensitivity	99.20%
Set A_{01}	True CRC	True CONT		Specificity	97.92%
Predicted CRC	124	3		PPV	97.64%
Predicted CONT	1	141		NPV	99.30%

[356]

[357] 표 123

[Table 123]

Set A_{02}	True CRC	True Non-CRC					
		BRC	NHL	GC		Sensitivity	98.44%
						Specificity	98.19%
Predicted CRC	126	2	1	0		PPV	97.67%
Predicted Non-CRC	2	108	27	28		NPV	98.79%

[358]

[359]

[360] 상기와 같은 일련의 과정은 상기 후보이온집합 선택수단을 포함하는 대장암진단용이온 선정수단(4400)을 통하여 수행될 수 있다.

[361]

[362] (2-7) 최종 판별식의 구성

[363] 예비 판별식을 구성하는 과정에서는 임포트한 10,000개의 질량 이온들 중 판별 점수에 수치적으로 큰 기여를 하는 질량 이온들을 추출하였다. 그러나 질량 이온들 중에는 제1훈련집합 A_0에서는 문제를 발생시키지 않았으나, 동일한 CRC 환자군 및 비환자군의 혈청에 대해 다시 측정한 질량 스펙트럼에 대한 판별 또는 새로운 CRC 환자군 및 비환자군에 대한 판별에 있어서는 잠재적으로 판별 성능을 저하시킬 수 있는 질량 이온들 역시 포함되어 있을 것이므로 이것들도 적극적으로 제거하는 단계가 필요한데, 최종 판별식의 구성 과정에서는 이 단계를 거쳐 최종적으로 CRC 진단용 저질량 이온들을 결정한다.

[364] 판별식의 강건성을 검증하기 위해 먼저 집합 A_1에 대해 5회 반복 측정 실험을 하였으며, 이와 독립적이며 또한, 서로 독립적인 집합 A_2 및 집합 B에 대해서도 5회 반복 측정 실험을 수행하였다. 질량 스펙트럼의 반복 측정 과정에는 상기 설명한 혈청을 얼리고 녹이는 과정 및 혈청을 새로 메탄올/클로로포름과 혼합하여 추출하는 과정이 개입되는 것 외에, 레이저 빔(laser beam)을 이용한 기화(vaporization), 탈착(desorption), 이온화(ionization) 과정 등도 반복 실험시 동일하게 진행된다고는 할 수 없으며, 또한, 아직 밝혀지지 않은 다양한 원인들로부터의 외란들도 개입할 여지가 많다. 따라서 반복 측정된 개별 질량 스펙트럼에 대한 판별 점수에 어느 정도의 편차가 발생하는 것은 배제할 수 없을 것이므로 본 실시 예에서는 5회 반복 측정한 시료에 대해 평균 판별 점수를 계산하여 판정을 실시하였다.

[365] 표 124는 종래 기술인 MarkerView™의 주성분 분석 기반 선형 판별 분석 결과인 10,000개 항의 판별식으로 집합 A와 B를 판별한 결과를 나타내며, 표 125는 278개 항을 가지는 제1종 예비 판별식과 383개 항을 가지는 제2종 예비 판별식으로 집합 A와 B를 판별한 결과를 나타낸다. 표에서 CRC LOME(colorectal cancer Low mass ion discriminant equation) 1은 제1종 판별식, CRC LOME 2는 제2종 판별식을 나타내며, 그 뒤에 딸려 있는 숫자는 판별식에 포함되는 저질량 이온들의 개수를 의미한다. 또한, 표 126에는 검증 집합인 집합 B에 대해서만 판별 성능을 나타내었는데, 괄호 안의 숫자는 TA 환자군을 CRC 환자군에 포함하였을 때의 판별 성능이다. TA 환자군은 향후 CRC 환자군으로 발전된 가능성이 높은 환자군으로 TA 환자군을 CRC 환자군으로 판별하는 것은 조기 발견이라는 검진의 목적상 오히려 바람직한 판별 결과라고 할 수 있다.

[366]

[367] 표 124

[Table 124]

CRC LOME 1-10000						CRC LOME 1-10000						
Set A	True CRC	True Non-CRC				Set B	True CRC	True Non-CRC				
		CONT	BRC	NHL	GC			CONT	BRC	NHL	GC	OVC	TA
Predicted CRC	131	18	26	36	36	Predicted CRC	68	0	7	4	23	6	13
Predicted Non-CRC	146	185	110	15	50	Predicted Non-CRC	75	50	18	11	32	19	6
CRC LOME 2-10000						CRC LOME 2-10000						
Set A	True CRC	True Non-CRC				Set B	True CRC	True Non-CRC				
		CONT	BRC	NHL	GC			CONT	BRC	NHL	GC	OVC	TA
Predicted CRC	109	120	21	3	2	Predicted CRC	43	0	4	0	0	0	9
Predicted Non-CRC	168	83	115	48	84	Predicted Non-CRC	100	50	21	15	55	25	10
CRC LOMEs 1 & 2						CRC LOMEs 1 & 2						
Set A	True CRC	True Non-CRC				Set B	True CRC	True Non-CRC				
		CONT	BRC	NHL	GC			CONT	BRC	NHL	GC	OVC	TA
Predicte	80	17	3	3	1	Predicte	39	0	1	0	0	0	8

d CRC						d CRC							
Predicted Non-CRC	197	186	133	48	85	Predicted Non-CRC	104	50	24	15	55	25	11

[368]

[369] 표 125

[Table 125]

CRC LOME 1-278						CRC LOME 1-278						
Set A	True CRC	True Non-CRC				Set B	True CRC	True Non-CRC				
		CONT	BRC	NHL	GC			CONT	BRC	NHL	GC	OVC	TA
Predicted CRC	136	14	26	36	35	Predicted CRC	70	0	5	4	24	7	13
Predicted Non-CRC	141	189	110	15	51	Predicted Non-CRC	73	50	20	11	31	18	6
CRC LOME 2-383						CRC LOME 2-383						
Set A	True CRC	True Non-CRC				Set B	True CRC	True Non-CRC				
		CONT	BRC	NHL	GC			CONT	BRC	NHL	GC	OVC	TA
Predicted CRC	106	121	21	3	4	Predicted CRC	43	0	3	0	0	0	9
Predicted Non-CRC	171	82	115	48	82	Predicted Non-CRC	100	50	22	15	55	25	10
CRC LOMEs 1 & 2						CRC LOMEs 1 & 2						
Set A	True CRC	True Non-CRC				Set B	True CRC	True Non-CRC				
		CONT	BRC	NHL	GC			CONT	BRC	NHL	GC	OVC	TA
Predicte	75	13	3	3	1	Predicte	39	0	1	0	0	0	8

d CRC						d CRC							
Predicted Non-CRC	202	190	133	48	85	Predicted Non-CRC	104	50	24	15	55	25	11

[370]

[371] 표 126

[Table 126]

Set B	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)
CRC LOME 1-10000 &CRC LOME 2-10000	27.27 (29.01)	95.24 (99.41)	81.25 (97.92)	63.38 (59.51)
CRC LOME 1-278 & CRC LOME 2-383	27.27 (29.01)	95.24 (99.41)	81.25 (97.92)	63.38 (59.51)
CRC LOME 1-104 & CRC LOME 2-23	94.41 (93.21)	88.36 (96.47)	85.99 (96.18)	95.43 (93.71)

[372]

[373] 10,000개 질량 이온으로 구성된 판별식은 제1훈련집합 A_0에서 완벽한 판별 성능을 보였음에도 불구하고, 집합 B에서 특히 민감도가 낮게 나타나는 것을 표 126에서 확인할 수 있다. 제1종 및 제2종 예비 판별식도 제1훈련집합 A_0에서는 매우 우수한 판별 성능(표 122, 123)을 보였음에도 불구하고 집합 B에서의 판별 결과는 만족스럽지 않았다.

[374] 따라서, 본 발명의 바람직한 일 실시 예에서는 예비 판별식을 강건한 판별식으로 개선하고자 도 22의 단계들을 수행하였다.

[375] 먼저, 예비 후보군의 질량 이온들을, 고민감도 집합과 고특이도 집합으로 구분하였다(D131). 여기에서, 고민감도 집합의 질량 이온들은 질량 이온별 민감도가 특이도보다 높은 질량 이온들이며, 고특이도 집합의 질량 이온들은 그 반대이다.

[376] 다음으로, 고민감도 집합의 질량 이온들과 고특이도 집합의 질량 이온들을 각각 질량 이온별 민감도와 특이도의 합의 내림차순으로 정렬한 후{Sns_1, Sns_2, Sns_3 … Sns_I}{Spc_1, Spc_2, Spc_3 … Spc_J}, 각각의 상위 2개의 질량 이온들을 취하고{Sns_1, Sns_2, Spc_1, Spc_2}, 4개의 질량 이온들 중 2개 이상의 질량 이온들로 구성할 수 있는 조합들(11개) 중 최고 성능의 조합을 바이오마커 그룹(biomarker

group)으로 선정하였다(D132).

[377] 여기에서, 최고 성능의 조합인지 여부는 다음의 기준들에 따라 객관적이고 보편적으로 선택될 수 있다. 다음의 기준들은 중요도의 순서에 따른다.

[378] 기준1) 민감도와 특이도의 합이 큰 조합이 보다 성능이 높다.

[379] 기준2) 질량 이온들의 개수가 적은 조합이 보다 성능이 높다.

[380] 기준3) 진양성 케이스 중 최소 판별 점수와 진음성 케이스 중 최대 판별 점수의 차이가 큰 조합이 보다 성능이 높다.

[381] 다음으로, 고민감도 집합과 고특이도 집합 각각의 그 다음 상위 1개의 질량 이온들{Sns_3, Spc_3}을 추가로 더 취하여 상기 바이오마커 그룹 및 상기 바이오마커 그룹에 상기 질량 이온들{Sns_3, Spc_3} 중 어느 하나 이상을 조합한 4개의 집합들{biomarker group}, {biomarker group, Sns_3}, {biomarker group, Spc_3}, {biomarker group, Sns_3, Spc_3} 중 최고 성능의 집합을 다시 바이오마커 그룹으로 선정한다(D133).

[382] 이러한 과정은, 고민감도 집합 및 고특이도 집합 모두에 추가할 질량 이온이 없을 때까지 반복된다(D134).

[383] 즉, 고민감도 집합 및 고특이도 집합 모두에 추가할 질량 이온이 있을 때에는 상기와 같은 방식(D133)을 반복하고, 고민감도 집합과 고특이도 집합 중 어느 하나에 추가할 질량 이온이 남지 않은 경우에는, 남은 질량 이온이 있는 집합 중 그 다음 상위 1개의 질량 이온{Sns_i 또는 Spc_j}을 추가로 더 취하여 상기 바이오마커 그룹 및 상기 바이오마커 그룹에 상기 질량 이온{Sns_i 또는 Spc_j}을 조합한 2개의 집합들{biomarker group}, {biomarker group, Sns_i 또는 Spc_j} 중 최고 성능의 집합을 다시 바이오마커 그룹으로 선정한다.

[384] 이러한 과정은, 고민감도 집합과 고특이도 집합 중 질량 이온이 남았었던 집합의 질량 이온이 남지 않을 때까지 반복되며, 고민감도 집합과 고특이도 집합 모두에 남은 질량 이온이 없는 경우의 바이오마커 그룹이 바이오마커 그룹1(CG)이 된다(D135).

[385] 예비 후보군에서 바이오마커 그룹1(CG)을 제거하고(D136) 남은 질량 이온들로 다시 고민감도 집합과 고특이도 집합을 구성하고 위의 과정을 반복한다. 이 과정은 고민감도 집합과 고특이도 집합 중 어느 한 집합이 두 개 미만의 질량 이온만을 가질 때까지 반복된다(D137).

[386] 위의 반복 과정을 통해 얻은 바이오마커 그룹1, 2, … 중 정확도 순으로 CK개의 바이오마커 그룹을 조합하여 최종 바이오마커 그룹을 형성한다. 여기서 정확도는 전체 케이스 중 진양성 및 진음성 케이스의 비율을 의미한다. 본 실시예에서 CK는 1 내지 3 사이의 자연수인 것이 바람직하다(D138).

[387] 따라서, 상기 최종 바이오마커 그룹의 질량 이온들이 CRC 진단용 저질량 이온들로 결정된다(D139).

[388] 집합 A_1에서, 더 정확하게는 그 부분 집합인 A_0에서 질량 이온들의 예비 후보군을 선정하였는데, 예비 후보군으로부터 최종 바이오마커 그룹을 결정할

때에는 과적합(overfitting) 문제를 해결하기 위하여 집합 A_1에 독립인 집합 A_2도 추가하여 훈련 집합을 확장하였다.

[389] 상기의 과정들을 CRC 환자군과 정상 대조군을 구분하기 위한 시료들을 대상으로 수행한 결과 제1종 CRC 진단용 저질량 이온으로 104개가 선택되었으며, CRC 환자군과 다른 암환자군을 구분하기 위한 시료들을 대상으로 수행한 결과 제2종 CRC 진단용 저질량 이온으로 23개가 선택되었다. 제1종 및 제2종 CRC 진단용 저질량 이온들의 질량값은 표 127 및 128에 나타내었다. 이와 같은 저질량 이온들을 "제1종 CRC 진단용 저질량 이온들" 및 "제2종 CRC 진단용 저질량 이온들"로 지칭하고, 이를 이용하여 최종적으로 구한 본 발명에 따른 판별식을 "제1종 CRC 진단용 최종 판별식" 및 "제2종 CRC 진단용 최종 판별식"으로 지칭한다.

[390]

[391] 표 127

[Table 127]

18.0260	190.0849	317.2311	401.0531	508.3407	548.2856	1206.5305
22.9797	191.0848	335.1862	423.0313	510.3265	566.8375	1207.5571
74.0948	191.3324	340.2241	428.1878	512.3119	581.1957	1465.6184
76.0763	195.0785	343.2451	454.2090	513.3177	582.1888	1466.6096
102.0916	212.3195	345.2583	465.3014	518.2931	583.2242	1467.5969
105.1078	231.0667	357.0666	466.1923	518.8555	656.0270	2450.9701
106.0899	235.0053	357.2784	468.1851	519.2967	667.3291	2451.9662
107.0477	256.0939	366.2310	469.2831	519.8598	709.3519	2452.9546
118.0822	266.9557	368.2551	477.1721	525.3449	710.3581	
123.0395	267.9501	369.3302	478.1678	534.2739	711.3617	
137.0423	288.2033	377.0570	480.1715	537.2800	712.3683	
137.0729	291.0997	379.1438	482.3220	538.3306	713.3798	
147.0573	295.0663	379.4765	483.3258	540.2629	991.6196	
147.1058	300.1297	383.0529	496.8683	540.8144	992.6209	
169.0653	301.1269	384.1745	497.7636	542.8457	1016.6113	
181.0656	316.2288	388.2688	503.8719	544.8692	1020.4817	

[392]

[393] 표 127에서 1465.6184, 1466.6096, 1467.5969, 2450.9701, 2451.9662, 2452.9546 m/z은 피브리노겐 알파 체인(fibrinogen alpha chain)과

트랜스타이레틴(transthyretin)으로 동정되었다.

[394]

[395] 표 128

[Table 128]

60.0476	179.1451	280.2642	332.3224	486.6356	566.8737
138.0540	191.1277	281.1440	333.3324	488.6882	707.3475
172.6653	279.0855	296.2574	369.3406	544.8908	733.3569
173.1158	280.0895	312.3248	465.3161	551.3287	

[396]

[397] 상기와 같은 일련의 과정은 상기 최종이온집합 선택수단을 포함하는 대장암진단용이온 선정수단(4400)을 통하여 수행될 수 있다.

[398]

[399] (2-8) 최종 판별식의 적용 및 분석

[400] 집합 B에 대하여 제1종 및 제2종 CRC 진단용 저질량 이온들을 이용한 제1종 및 제2종 CRC 진단용 최종 판별식을 도 16의 방법에 따라 적용하면 그 판정 결과를 획득할 수 있다.

[401] 최종 판별식으로 판정한 결과를 도 23, 24 및 표 126, 129에 나타내었다. 도 23, 24는 5회 판별 점수의 평균 판별 점수로 판정한 결과를 나타내는데, 도 23은 집합 A, 도 24는 집합 B의 판정 결과를 나타낸다.

[402]

[403] 표 129

[Table 129]

CRC LOME 1-104						CRC LOME 1-104							
Set A	True CRC	True Non-CRC				Set B	True CRC	True Non-CRC					
		CONT	BRC	NHL	GC			CONT	BRC	NHL	GC	OVC	TA
Predicted CRC	258	2	67	44	69	Predicted CRC	141	3	23	10	45	19	17
Predicted Non-CRC	19	201	69	7	17	Predicted Non-CRC	2	47	2	5	10	6	2
CRC LOME 2-23						CRC LOME 2-23							
Set A	True CRC	True Non-CRC				Set B	True CRC	True Non-CRC					
		CONT	BRC	NHL	GC			CONT	BRC	NHL	GC	OVC	TA
Predicted CRC	273	113	0	2	7	Predicted CRC	137	39	1	0	2	2	18
Predicted Non-CRC	4	90	136	49	79	Predicted Non-CRC	6	11	24	15	53	23	1
CRC LOMEs 1 & 2						CRC LOMEs 1 & 2							
Set A	True CRC	True Non-CRC				Set B	True CRC	True Non-CRC					
		CONT	BRC	NHL	GC			CONT	BRC	NHL	GC	OVC	TA
Predicte	254	0	0	2	5	Predicte	135	1	1	0	2	2	16

d CRC						d CRC							
Predicted Non-CRC	23	203	136	49	81	Predicted Non-CRC	8	49	24	15	53	23	3

[404]

[405] 검증 집합인 집합 B의 경우 민감도, 특이도, 양성예측도, 음성예측도가 모두 85% 이상임을 확인할 수 있다. 또한, TA 환자군을 CRC 환자군에 포함하면 판별 성능은 모두 90% 이상이 되어 매우 우수한 판별 결과를 나타내는 것을 알 수 있다.

[406] 표 130은 분석한 시료 중 종래의 FOBT 분석이 실시된 경우의 판별 성능과 본 발명의 판별 성능을 비교하여 보여주고 있다. 검증 집합 중 CRC 환자군 96개 시료와 정상 대조군 49개 시료에 대한 FOBT 결과는 특이도는 100%였으나 민감도가 50% 밖에는 되지 않았다.

[407] 본 실시 예에서는 일반적으로 알려진 FOBT의 민감도인 60~85%에 미치지 못하는 결과를 얻었다. 일반적인 FOBT의 판별 성능과 비교한다고 해도 본 발명은 특이도의 측면에서는 FOBT와 필적할 만하며, 민감도의 관점에서는 차별적으로 우수한 결과를 나타냄을 알 수 있으며, 이는 본 발명의 우수한 판별 성능을 증명한다. 훈련 집합에서도 유사한 결과를 얻을 수 있는데, 훈련 집합과 검증 집합 모두에 대한 FOBT 판별 결과 및 본 발명에 따른 판별 결과를 표 131에 나타내었다.

[408]

[409] 표 130

[Table 130]

Set B	CRC LOME 1-104		CRC LOME 1-104 &CRC LOME 2-23		FOBT				
	True CRC	True CONT	True CRC	True CONT	True CRC	True CONT			
Predicted CRC	94	3	91	1	48	0			
Predicted Non-CRC	2	46	5	48	48	49			

Set B	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)
CRC LOME 1-104	97.92	93.88	96.91	95.83
CRC LOME 1-104 & CRC LOME 2-23	94.79	97.96	98.91	90.57
FOBT	50.00	100.0	100.0	50.52

[410]

[411] 표 131

[Table 131]

Control	FOBT	Prediction		Control	FOBT	Prediction	
		CRC LOME 1-104	CRC LOME 1-104 & CRC LOME 2-23			CRC LOME 1-104	CRC LOME 1-104 & CRC LOME 2-23
CONT-A1	-	Non-CRC	Non-CRC	CONT-A103	Negative	Non-CRC	Non-CRC
CONT-A2	Negative	Non-CRC	Non-CRC	CONT-A104	-	Non-CRC	Non-CRC
CONT-A3	Negative	Non-CRC	Non-CRC	CONT-A105	Negative	Non-CRC	Non-CRC
CONT-A4	Negative	Non-CRC	Non-CRC	CONT-A106	-	Non-CRC	Non-CRC
CONT-A5	Negative	Non-CRC	Non-CRC	CONT-A107	Negative	Non-CRC	Non-CRC
CONT-A6	Negative	Non-CRC	Non-CRC	CONT-A	Negative	Non-CRC	Non-CRC

				108			
CONT-A7	Negative	Non-CRC	Non-CRC	CONT-A109	Negative	Non-CRC	Non-CRC
CONT-A8	Negative	Non-CRC	Non-CRC	CONT-A110	Negative	Non-CRC	Non-CRC
CONT-A9	Negative	Non-CRC	Non-CRC	CONT-A111	Negative	Non-CRC	Non-CRC
CONT-A10	Negative	Non-CRC	Non-CRC	CONT-A112	Negative	Non-CRC	Non-CRC
CONT-A11	Negative	Non-CRC	Non-CRC	CONT-A113	Negative	Non-CRC	Non-CRC
CONT-A12	Negative	Non-CRC	Non-CRC	CONT-A114	Negative	Non-CRC	Non-CRC
CONT-A13	Negative	Non-CRC	Non-CRC	CONT-A11	Negative	Non-CRC	Non-CRC

				5			
CONT-A14	Negative	Non-CRC	Non-CRC	CONT-A116	Negative	Non-CRC	Non-CRC
CONT-A15	Negative	Non-CRC	Non-CRC	CONT-A117	Negative	Non-CRC	Non-CRC
CONT-A16	Negative	Non-CRC	Non-CRC	CONT-A118	Negative	Non-CRC	Non-CRC
CONT-A17	Negative	Non-CRC	Non-CRC	CONT-A119	Negative	Non-CRC	Non-CRC
CONT-A18	Negative	Non-CRC	Non-CRC	CONT-A120	-	Non-CRC	Non-CRC
CONT-A19	-	Non-CRC	Non-CRC	CONT-A121	-	Non-CRC	Non-CRC
CONT-A20	Negative	Non-CRC	Non-CRC	CONT-A122	Negative	Non-CRC	Non-CRC

CONT-A21	Negative	Non-CRC	Non-CRC	CONT-A123	Negative	Non-CRC	Non-CRC
CONT-A22	Negative	Non-CRC	Non-CRC	CONT-A124	Negative	Non-CRC	Non-CRC
CONT-A23	Negative	Non-CRC	Non-CRC	CONT-A125	Negative	Non-CRC	Non-CRC
CONT-A24	Negative	Non-CRC	Non-CRC	CONT-A126	Negative	Non-CRC	Non-CRC
CONT-A25	Negative	Non-CRC	Non-CRC	CONT-A127	Negative	Non-CRC	Non-CRC
CONT-A26	Negative	Non-CRC	Non-CRC	CONT-A128	Negative	Non-CRC	Non-CRC
CONT-A27	Negative	Non-CRC	Non-CRC	CONT-A129	Negative	Non-CRC	Non-CRC
CONT-	Negativ	Non-CRC	Non-CRC	CO	-	Non-CRC	Non-CRC

A28	e			NT-A130			
CONT-A29	Negative	Non-CRC	Non-CRC	CONT-A131	Negative	Non-CRC	Non-CRC
CONT-A30	Negative	Non-CRC	Non-CRC	CONT-A132	Negative	Non-CRC	Non-CRC
CONT-A31	Negative	Non-CRC	Non-CRC	CONT-A133	Negative	Non-CRC	Non-CRC
CONT-A32	Negative	Non-CRC	Non-CRC	CONT-A134	-	Non-CRC	Non-CRC
CONT-A33	Negative	Non-CRC	Non-CRC	CONT-A135	-	Non-CRC	Non-CRC
CONT-A34	Negative	Non-CRC	Non-CRC	CONT-A136	Negative	Non-CRC	Non-CRC
CONT-A35	Negative	Non-CRC	Non-CRC	CONT	Negative	Non-CRC	Non-CRC

				-A137			
CONT-A36	Negative	Non-CRC	Non-CRC	CONT-A138	Negative	Non-CRC	Non-CRC
CONT-A37	Negative	Non-CRC	Non-CRC	CONT-A139	Negative	Non-CRC	Non-CRC
CONT-A38	Negative	Non-CRC	Non-CRC	CONT-A140	Negative	Non-CRC	Non-CRC
CONT-A39	Negative	Non-CRC	Non-CRC	CONT-A141	Negative	Non-CRC	Non-CRC
CONT-A40	-	Non-CRC	Non-CRC	CONT-A142	Negative	Non-CRC	Non-CRC
CONT-A41	Negative	Non-CRC	Non-CRC	CONT-A143	Negative	Non-CRC	Non-CRC
CONT-A42	Negative	Non-CRC	Non-CRC	CONT-A	Negative	Non-CRC	Non-CRC

				144			
CONT-A43	Negative	Non-CRC	Non-CRC	CONT-A145	Negative	Non-CRC	Non-CRC
CONT-A44	-	Non-CRC	Non-CRC	CONT-A146	-	Non-CRC	Non-CRC
CONT-A45	Negative	Non-CRC	Non-CRC	CONT-A147	-	Non-CRC	Non-CRC
CONT-A46	Negative	Non-CRC	Non-CRC	CONT-A148	Negative	Non-CRC	Non-CRC
CONT-A47	Negative	Non-CRC	Non-CRC	CONT-A149	-	Non-CRC	Non-CRC
CONT-A48	Negative	Non-CRC	Non-CRC	CONT-A150	Negative	Non-CRC	Non-CRC
CONT-A49	Negative	Non-CRC	Non-CRC	CONT-A15	Negative	Non-CRC	Non-CRC

				1			
CONT-A50	Negative	Non-CRC	Non-CRC	CONT-A152	Negative	Non-CRC	Non-CRC
CONT-A51	Negative	Non-CRC	Non-CRC	CONT-A153	-	Non-CRC	Non-CRC
CONT-A52	Negative	Non-CRC	Non-CRC	CONT-A154	Negative	Non-CRC	Non-CRC
CONT-A53	Negative	Non-CRC	Non-CRC	CONT-A155	Negative	Non-CRC	Non-CRC
CONT-A54	Negative	Non-CRC	Non-CRC	CONT-A156	Negative	Non-CRC	Non-CRC
CONT-A55	Negative	Non-CRC	Non-CRC	CONT-A157	Positive	Non-CRC	Non-CRC
CONT-A56	Negative	Non-CRC	Non-CRC	CONT-A158	Negative	Non-CRC	Non-CRC

CONT-A57	Negative	Non-CRC	Non-CRC	CONT-A159	Negative	Non-CRC	Non-CRC
CONT-A58	Negative	Non-CRC	Non-CRC	CONT-A160	Negative	Non-CRC	Non-CRC
CONT-A59	Negative	Non-CRC	Non-CRC	CONT-A161	Negative	Non-CRC	Non-CRC
CONT-A60	Negative	Non-CRC	Non-CRC	CONT-A162	Negative	Non-CRC	Non-CRC
CONT-A61	Negative	Non-CRC	Non-CRC	CONT-A163	Negative	Non-CRC	Non-CRC
CONT-A62	Negative	Non-CRC	Non-CRC	CONT-A164	-	Non-CRC	Non-CRC
CONT-A63	Negative	Non-CRC	Non-CRC	CONT-A165	Negative	Non-CRC	Non-CRC
CONT-	Negativ	Non-CRC	Non-CRC	CO	Negative	Non-CRC	Non-CRC

A64	e			NT-A166			
CONT-A65	Negative	Non-CRC	Non-CRC	CONT-A167	Negative	Non-CRC	Non-CRC
CONT-A66	Negative	Non-CRC	Non-CRC	CONT-A168	Negative	Non-CRC	Non-CRC
CONT-A67	Negative	Non-CRC	Non-CRC	CONT-A169	Negative	Non-CRC	Non-CRC
CONT-A68	Negative	Non-CRC	Non-CRC	CONT-A170	Negative	Non-CRC	Non-CRC
CONT-A69	Negative	Non-CRC	Non-CRC	CONT-A171	Negative	Non-CRC	Non-CRC
CONT-A70	Negative	Non-CRC	Non-CRC	CONT-A172	Negative	Non-CRC	Non-CRC
CONT-A71	Negative	Non-CRC	Non-CRC	CONT	Negative	Non-CRC	Non-CRC

				-A173			
CONT-A72	Negative	Non-CRC	Non-CRC	CONT-A174	Negative	Non-CRC	Non-CRC
CONT-A73	Negative	Non-CRC	Non-CRC	CONT-A175	Negative	Non-CRC	Non-CRC
CONT-A74	Negative	Non-CRC	Non-CRC	CONT-A176	-	Non-CRC	Non-CRC
CONT-A75	Negative	Non-CRC	Non-CRC	CONT-A177	Negative	Non-CRC	Non-CRC
CONT-A76	Negative	Non-CRC	Non-CRC	CONT-A178	Negative	Non-CRC	Non-CRC
CONT-A77	Negative	Non-CRC	Non-CRC	CONT-A179	Negative	Non-CRC	Non-CRC
CONT-A78	Negative	Non-CRC	Non-CRC	CONT-A	Negative	Non-CRC	Non-CRC

				180			
CONT-A79	Negative	Non-CRC	Non-CRC	CONT-A181	Negative	Non-CRC	Non-CRC
CONT-A80	Negative	Non-CRC	Non-CRC	CONT-A182	Negative	Non-CRC	Non-CRC
CONT-A81	Negative	Non-CRC	Non-CRC	CONT-A183	Negative	Non-CRC	Non-CRC
CONT-A82	Negative	Non-CRC	Non-CRC	CONT-A184	Negative	Non-CRC	Non-CRC
CONT-A83	Negative	CRC	Non-CRC	CONT-A185	Negative	Non-CRC	Non-CRC
CONT-A84	Negative	Non-CRC	Non-CRC	CONT-A186	Negative	Non-CRC	Non-CRC
CONT-A85	Negative	Non-CRC	Non-CRC	CONT-A18	Negative	Non-CRC	Non-CRC

				7			
CONT-A86	Negative	Non-CRC	Non-CRC	CONT-A188	-	Non-CRC	Non-CRC
CONT-A87	Negative	Non-CRC	Non-CRC	CONT-A189	Negative	Non-CRC	Non-CRC
CONT-A88	Negative	Non-CRC	Non-CRC	CONT-A190	Negative	Non-CRC	Non-CRC
CONT-A89	Negative	Non-CRC	Non-CRC	CONT-A191	Negative	Non-CRC	Non-CRC
CONT-A90	Negative	Non-CRC	Non-CRC	CONT-A192	Negative	Non-CRC	Non-CRC
CONT-A91	Negative	Non-CRC	Non-CRC	CONT-A193	Negative	Non-CRC	Non-CRC
CONT-A92	Negative	Non-CRC	Non-CRC	CONT-A194	Negative	Non-CRC	Non-CRC

CONT-A93	Negative	Non-CRC	Non-CRC	CONT-A195	Negative	Non-CRC	Non-CRC
CONT-A94	Negative	Non-CRC	Non-CRC	CONT-A196	Negative	Non-CRC	Non-CRC
CONT-A95	-	Non-CRC	Non-CRC	CONT-A197	Negative	Non-CRC	Non-CRC
CONT-A96	Negative	Non-CRC	Non-CRC	CONT-A198	Negative	Non-CRC	Non-CRC
CONT-A97	Negative	Non-CRC	Non-CRC	CONT-A199	Negative	Non-CRC	Non-CRC
CONT-A98	Negative	Non-CRC	Non-CRC	CONT-A200	Negative	Non-CRC	Non-CRC
CONT-A99	Negative	Non-CRC	Non-CRC	CONT-A201	Negative	CRC	Non-CRC
CONT-	Negativ	Non-CRC	Non-CRC	CO	Negative	Non-CRC	Non-CRC

A100	e			NT-A202			
CONT-A101	Negative	Non-CRC	Non-CRC	CONT-A203	Negative	Non-CRC	Non-CRC
CONT-A102	Negative	Non-CRC	Non-CRC				
CONT-B1	Negative	Non-CRC	Non-CRC	CONT-B26	Negative	Non-CRC	Non-CRC
CONT-B2	Negative	Non-CRC	Non-CRC	CONT-B27	Negative	Non-CRC	Non-CRC
CONT-B3	Negative	Non-CRC	Non-CRC	CONT-B28	Negative	Non-CRC	Non-CRC
CONT-B4	Negative	Non-CRC	Non-CRC	CONT-B29	Negative	Non-CRC	Non-CRC
CONT-B5	Negative	Non-CRC	Non-CRC	CONT-B30	Negative	Non-CRC	Non-CRC
CONT-B6	Negative	Non-CRC	Non-CRC	CONT-B31	Negative	Non-CRC	Non-CRC

CONT-B7	Negative	Non-CRC	Non-CRC	CONT-B32	-	Non-CRC	Non-CRC
CONT-B8	Negative	Non-CRC	Non-CRC	CONT-B33	Negative	CRC	CRC
CONT-B9	Negative	Non-CRC	Non-CRC	CONT-B34	Negative	CRC	Non-CRC
CONT-B10	Negative	Non-CRC	Non-CRC	CONT-B35	Negative	Non-CRC	Non-CRC
CONT-B11	Negative	Non-CRC	Non-CRC	CONT-B36	Negative	Non-CRC	Non-CRC
CONT-B12	Negative	Non-CRC	Non-CRC	CONT-B37	Negative	Non-CRC	Non-CRC
CONT-B13	Negative	Non-CRC	Non-CRC	CONT-B38	Negative	Non-CRC	Non-CRC
CONT-B14	Negative	Non-CRC	Non-CRC	CONT-B39	Negative	Non-CRC	Non-CRC
CONT-B15	Negative	Non-CRC	Non-CRC	CONT-B40	Negative	Non-CRC	Non-CRC

CONT-B16	Negative	Non-CRC	Non-CRC	CONT-B41	Negative	Non-CRC	Non-CRC
CONT-B17	Negative	Non-CRC	Non-CRC	CONT-B42	Negative	Non-CRC	Non-CRC
CONT-B18	Negative	Non-CRC	Non-CRC	CONT-B43	Negative	Non-CRC	Non-CRC
CONT-B19	Negative	Non-CRC	Non-CRC	CONT-B44	Negative	Non-CRC	Non-CRC
CONT-B20	Negative	Non-CRC	Non-CRC	CONT-B45	Negative	Non-CRC	Non-CRC
CONT-B21	Negative	Non-CRC	Non-CRC	CONT-B46	Negative	Non-CRC	Non-CRC
CONT-B22	Negative	Non-CRC	Non-CRC	CONT-B47	Negative	Non-CRC	Non-CRC
CONT-B23	Negative	CRC	Non-CRC	CONT-B48	Negative	Non-CRC	Non-CRC
CONT-B24	Negative	Non-CRC	Non-CRC	CONT-B49	Negative	Non-CRC	Non-CRC

CONT-B25	Negative	Non-CRC	Non-CRC	CONT-B50	Negative	Non-CRC	Non-CRC
CRC	FOBT	Prediction		CRC	FOBT	Prediction	
		CRC LOME 1-104	CRC LOME 1-104 & CRC LOME 2-23			CRC LOME 1-104	CRC LOME 1-104 & CRC LOME 2-23
CRC-A1	Negative	CRC	CRC	CRC-A140	-	CRC	CRC
CRC-A2	-	CRC	CRC	CRC-A141	Positive	CRC	CRC
CRC-A3	Negative	CRC	CRC	CRC-A142	Negative	CRC	CRC
CRC-A4	Negative	CRC	CRC	CRC-A143	-	CRC	CRC
CRC-A5	Positive	CRC	CRC	CRC-A144	-	CRC	CRC
CRC-A6	Negative	CRC	CRC	CRC-A145	-	CRC	CRC

CRC-A7	-	CRC	CRC	CRC-A146	Positive	CRC	CRC
CRC-A8	Negative	CRC	CRC	CRC-A147	Negative	CRC	CRC
CRC-A9	-	CRC	CRC	CRC-A148	-	CRC	CRC
CRC-A10	Negative	CRC	CRC	CRC-A149	-	CRC	CRC
CRC-A11	Positive	CRC	CRC	CRC-A150	Positive	CRC	CRC
CRC-A12	Positive	CRC	CRC	CRC-A151	Negative	CRC	CRC
CRC-A13	Negative	CRC	CRC	CRC-A152	-	CRC	CRC
CRC-A14	Positive	CRC	CRC	CRC-A153	Negative	CRC	CRC
CRC-A15	Negative	CRC	CRC	CRC-A154	Negative	CRC	CRC

CRC-A16	Negative	CRC	CRC	CRC-A155	-	CRC	CRC
CRC-A17	Positive	CRC	CRC	CRC-A156	Positive	CRC	CRC
CRC-A18	Negative	CRC	CRC	CRC-A157	-	CRC	CRC
CRC-A19	Positive	CRC	CRC	CRC-A158	Negative	CRC	CRC
CRC-A20	Negative	CRC	CRC	CRC-A159	Negative	CRC	CRC
CRC-A21	Negative	CRC	CRC	CRC-A160	Negative	CRC	CRC
CRC-A22	Negative	CRC	CRC	CRC-A161	Positive	CRC	Non-CRC
CRC-A23	Positive	CRC	CRC	CRC-A162	Positive	CRC	CRC
CRC-A24	Negative	CRC	CRC	CRC-A163	-	CRC	CRC

CRC-A25	Positive	CRC	CRC	CRC-A164	Positive	CRC	CRC
CRC-A26	-	CRC	CRC	CRC-A165	Negative	CRC	CRC
CRC-A27	Negative	CRC	CRC	CRC-A166	Negative	CRC	CRC
CRC-A28	Negative	CRC	CRC	CRC-A167	Negative	CRC	CRC
CRC-A29	-	Non-CRC	Non-CRC	CRC-A168	-	CRC	CRC
CRC-A30	-	CRC	CRC	CRC-A169	Positive	CRC	CRC
CRC-A31	Positive	CRC	CRC	CRC-A170	-	CRC	CRC
CRC-A32	-	CRC	CRC	CRC-A171	Negative	CRC	CRC
CRC-A33	Negative	CRC	CRC	CRC-A172	Positive	Non-CRC	Non-CRC

CRC-A 34	-	CRC	CRC	CRC-A173	Positive	Non-CRC	Non-CRC
CRC-A 35	Negative	CRC	CRC	CRC-A174	-	CRC	CRC
CRC-A 36	Negative	CRC	CRC	CRC-A175	-	CRC	CRC
CRC-A 37	Positive	CRC	CRC	CRC-A176	Negative	CRC	CRC
CRC-A 38	Negative	CRC	CRC	CRC-A177	Negative	CRC	CRC
CRC-A 39	Negative	CRC	CRC	CRC-A178	-	CRC	CRC
CRC-A 40	-	CRC	CRC	CRC-A179	Positive	CRC	CRC
CRC-A 41	-	CRC	CRC	CRC-A180	-	CRC	CRC
CRC-A 42	Positive	CRC	CRC	CRC-A181	Negative	CRC	CRC

CRC-A43	Positive	CRC	CRC	CRC-A182	-	CRC	CRC
CRC-A44	Positive	CRC	CRC	CRC-A183	Negative	CRC	CRC
CRC-A45	Positive	CRC	CRC	CRC-A184	Positive	CRC	CRC
CRC-A46	Positive	CRC	CRC	CRC-A185	Positive	CRC	CRC
CRC-A47	Positive	CRC	CRC	CRC-A186	-	CRC	CRC
CRC-A48	Negative	CRC	CRC	CRC-A187	Positive	CRC	CRC
CRC-A49	Positive	CRC	CRC	CRC-A188	-	CRC	CRC
CRC-A50	Positive	CRC	CRC	CRC-A189	Negative	CRC	CRC
CRC-A51	Negative	CRC	CRC	CRC-A190	Negative	CRC	CRC

CRC-A52	-	CRC	CRC	CRC-A191	Positive	CRC	CRC
CRC-A53	Positive	CRC	CRC	CRC-A192	Positive	CRC	CRC
CRC-A54	Negative	CRC	CRC	CRC-A193	Negative	CRC	CRC
CRC-A55	Positive	CRC	CRC	CRC-A194	Negative	CRC	CRC
CRC-A56	Positive	CRC	CRC	CRC-A195	Negative	CRC	CRC
CRC-A57	Positive	CRC	CRC	CRC-A196	Positive	CRC	Non-CRC
CRC-A58	Positive	CRC	CRC	CRC-A197	-	CRC	CRC
CRC-A59	Negative	CRC	CRC	CRC-A198	Positive	CRC	CRC
CRC-A60	-	CRC	CRC	CRC-A199	-	CRC	CRC

CRC-A61	Positive	CRC	CRC	CRC-A200	-	CRC	CRC
CRC-A62	-	CRC	CRC	CRC-A201	-	CRC	CRC
CRC-A63	Negative	CRC	CRC	CRC-A202	Negative	CRC	CRC
CRC-A64	Negative	CRC	CRC	CRC-A203	-	CRC	CRC
CRC-A65	Negative	CRC	CRC	CRC-A204	Negative	CRC	CRC
CRC-A66	Positive	CRC	CRC	CRC-A205	Negative	CRC	CRC
CRC-A67	Negative	CRC	CRC	CRC-A206	Negative	CRC	CRC
CRC-A68	Negative	CRC	CRC	CRC-A207	Positive	CRC	CRC
CRC-A69	Positive	CRC	CRC	CRC-A208	Negative	CRC	CRC

CRC-A70	Positive	CRC	CRC	CRC-A209	-	CRC	CRC
CRC-A71	Positive	CRC	CRC	CRC-A210	Negative	CRC	CRC
CRC-A72	Positive	Non-CRC	Non-CRC	CRC-A211	-	CRC	CRC
CRC-A73	-	CRC	CRC	CRC-A212	-	CRC	CRC
CRC-A74	-	CRC	CRC	CRC-A213	-	CRC	CRC
CRC-A75	-	Non-CRC	Non-CRC	CRC-A214	-	CRC	CRC
CRC-A76	Positive	CRC	CRC	CRC-A215	Negative	CRC	CRC
CRC-A77	-	CRC	CRC	CRC-A216	Positive	CRC	CRC
CRC-A78	Positive	CRC	CRC	CRC-A217	-	CRC	CRC

CRC-A79	Positive	Non-CRC	Non-CRC	CRC-A218	-	CRC	CRC
CRC-A80	Positive	CRC	CRC	CRC-A219	Negative	CRC	CRC
CRC-A81	Positive	Non-CRC	Non-CRC	CRC-A220	-	CRC	CRC
CRC-A82	-	CRC	CRC	CRC-A221	-	CRC	CRC
CRC-A83	Positive	CRC	CRC	CRC-A222	Negative	CRC	CRC
CRC-A84	Positive	CRC	CRC	CRC-A223	-	CRC	CRC
CRC-A85	Positive	CRC	CRC	CRC-A224	Negative	CRC	CRC
CRC-A86	Positive	CRC	CRC	CRC-A225	-	CRC	CRC
CRC-A87	-	CRC	CRC	CRC-A226	-	CRC	CRC

CRC-A88	Negative	CRC	CRC	CRC-A227	-	CRC	CRC
CRC-A89	-	CRC	CRC	CRC-A228	-	CRC	CRC
CRC-A90	Positive	CRC	CRC	CRC-A229	Positive	CRC	CRC
CRC-A91	Negative	CRC	CRC	CRC-A230	Negative	CRC	CRC
CRC-A92	Positive	CRC	CRC	CRC-A231	Negative	CRC	CRC
CRC-A93	Negative	CRC	CRC	CRC-A232	-	CRC	CRC
CRC-A94	-	CRC	CRC	CRC-A233	Positive	CRC	CRC
CRC-A95	-	CRC	CRC	CRC-A234	Positive	CRC	CRC
CRC-A96	Positive	CRC	CRC	CRC-A235	-	CRC	CRC

CRC-A97	Positive	CRC	CRC	CRC-A236	Positive	CRC	CRC
CRC-A98	Positive	CRC	CRC	CRC-A237	Positive	CRC	CRC
CRC-A99	Positive	CRC	CRC	CRC-A238	Negative	CRC	CRC
CRC-A100	Negative	CRC	CRC	CRC-A239	Negative	Non-CRC	Non-CRC
CRC-A101	-	Non-CRC	Non-CRC	CRC-A240	Negative	CRC	CRC
CRC-A102	Negative	CRC	CRC	CRC-A241	Negative	CRC	CRC
CRC-A103	Positive	CRC	CRC	CRC-A242	-	CRC	CRC
CRC-A104	Positive	CRC	CRC	CRC-A243	-	CRC	CRC
CRC-A105	Positive	CRC	CRC	CRC-A244	Positive	CRC	Non-CRC

CRC-A106	Negative	CRC	CRC	CRC-A245	-	CRC	CRC
CRC-A107	Positive	CRC	CRC	CRC-A246	-	CRC	CRC
CRC-A108	Positive	CRC	CRC	CRC-A247	Negative	CRC	CRC
CRC-A109	Positive	CRC	CRC	CRC-A248	-	Non-CRC	Non-CRC
CRC-A110	Positive	CRC	CRC	CRC-A249	-	CRC	CRC
CRC-A111	Positive	CRC	CRC	CRC-A250	Negative	CRC	CRC
CRC-A112	-	CRC	CRC	CRC-A251	Positive	CRC	CRC
CRC-A113	Positive	CRC	CRC	CRC-A252	Negative	CRC	CRC
CRC-A114	-	CRC	CRC	CRC-A253	Positive	CRC	CRC

CRC-A115	Positive	CRC	CRC	CRC-A254	Positive	CRC	CRC
CRC-A116	-	CRC	CRC	CRC-A255	Negative	Non-CRC	Non-CRC
CRC-A117	Positive	CRC	CRC	CRC-A256	Negative	Non-CRC	Non-CRC
CRC-A118	Positive	CRC	CRC	CRC-A257	Negative	CRC	CRC
CRC-A119	Negative	CRC	CRC	CRC-A258	Positive	CRC	CRC
CRC-A120	-	CRC	CRC	CRC-A259	Positive	CRC	CRC
CRC-A121	-	CRC	CRC	CRC-A260	-	CRC	CRC
CRC-A122	Positive	CRC	Non-CRC	CRC-A261	Negative	Non-CRC	Non-CRC
CRC-A123	Positive	CRC	CRC	CRC-A262	Negative	Non-CRC	Non-CRC

CRC-A124	Positive	CRC	CRC	CRC-A263	Negative	Non-CRC	Non-CRC
CRC-A125	Positive	CRC	CRC	CRC-A264	Positive	CRC	CRC
CRC-A126	Negative	CRC	CRC	CRC-A265	Positive	CRC	CRC
CRC-A127	Positive	Non-CRC	Non-CRC	CRC-A266	Positive	CRC	CRC
CRC-A128	Positive	CRC	CRC	CRC-A267	-	CRC	CRC
CRC-A129	-	CRC	CRC	CRC-A268	Positive	CRC	CRC
CRC-A130	-	CRC	CRC	CRC-A269	-	CRC	CRC
CRC-A131	Positive	CRC	CRC	CRC-A270	-	CRC	CRC
CRC-A132	-	CRC	CRC	CRC-A271	-	CRC	CRC

CRC-A133	Positive	CRC	CRC	CRC-A272	Positive	Non-CRC	Non-CRC
CRC-A134	Positive	CRC	CRC	CRC-A273	Positive	Non-CRC	Non-CRC
CRC-A135	Positive	CRC	CRC	CRC-A274	Negative	Non-CRC	Non-CRC
CRC-A136	Negative	CRC	CRC	CRC-A275	-	CRC	CRC
CRC-A137	Negative	CRC	CRC	CRC-A276	Negative	CRC	CRC
CRC-A138	Positive	CRC	CRC	CRC-A277	Positive	CRC	CRC
CRC-A139	Negative	CRC	CRC				
CRC-B1	-	CRC	CRC	CRC-B73	Negative	CRC	CRC
CRC-B2	Positive	CRC	CRC	CRC-B74	-	CRC	CRC
CRC-B3	Positive	CRC	CRC	CRC-	Negative	CRC	CRC

				B75			
CRC-B4	Positive	CRC	CRC	CRC-B76	Negative	CRC	CRC
CRC-B5	Negative	Non-CRC	Non-CRC	CRC-B77	-	CRC	CRC
CRC-B6	-	CRC	CRC	CRC-B78	-	CRC	CRC
CRC-B7	Negative	CRC	Non-CRC	CRC-B79	Positive	CRC	CRC
CRC-B8	Positive	CRC	CRC	CRC-B80	Negative	CRC	CRC
CRC-B9	Positive	CRC	CRC	CRC-B81	Negative	CRC	CRC
CRC-B10	Negative	CRC	Non-CRC	CRC-B82	Negative	CRC	CRC
CRC-B11	Positive	CRC	CRC	CRC-B83	Positive	CRC	CRC
CRC-B12	Negative	CRC	CRC	CRC-	-	CRC	CRC

				B84			
CRC-B13	-	CRC	CRC	CRC-B85	Positive	CRC	CRC
CRC-B14	Negative	CRC	CRC	CRC-B86	Positive	CRC	CRC
CRC-B15	-	CRC	CRC	CRC-B87	Negative	CRC	CRC
CRC-B16	Negative	CRC	CRC	CRC-B88	Negative	CRC	CRC
CRC-B17	Negative	CRC	CRC	CRC-B89	Positive	CRC	CRC
CRC-B18	Negative	CRC	CRC	CRC-B90	Positive	CRC	CRC
CRC-B19	-	CRC	Non-CRC	CRC-B91	Negative	CRC	CRC
CRC-B20	Positive	CRC	CRC	CRC-B92	Positive	CRC	CRC
CRC-B21	Negative	CRC	CRC	CRC-	-	CRC	CRC

				B93			
CRC-B22	Negative	CRC	CRC	CRC-B94	-	CRC	CRC
CRC-B23	Positive	CRC	CRC	CRC-B95	Negative	CRC	Non-CRC
CRC-B24	Negative	CRC	CRC	CRC-B96	-	CRC	Non-CRC
CRC-B25	-	CRC	CRC	CRC-B97	-	CRC	CRC
CRC-B26	-	CRC	CRC	CRC-B98	Positive	CRC	CRC
CRC-B27	Negative	CRC	CRC	CRC-B99	Positive	CRC	CRC
CRC-B28	Positive	CRC	CRC	CRC-B100	-	CRC	CRC
CRC-B29	-	CRC	CRC	CRC-B101	-	CRC	CRC
CRC-B30	Positive	CRC	CRC	CRC-	Positive	CRC	CRC

				B102			
CRC-B31	Positive	CRC	CRC	CRC-B103	Negative	CRC	CRC
CRC-B32	Negative	CRC	CRC	CRC-B104	Negative	CRC	CRC
CRC-B33	-	CRC	CRC	CRC-B105	Positive	CRC	CRC
CRC-B34	Positive	CRC	CRC	CRC-B106	Positive	CRC	CRC
CRC-B35	Positive	CRC	CRC	CRC-B107	-	CRC	CRC
CRC-B36	-	CRC	CRC	CRC-B108	Positive	CRC	CRC
CRC-B37	Negative	CRC	CRC	CRC-B109	-	CRC	CRC
CRC-B38	Positive	Non-CRC	Non-CRC	CRC-B110	-	CRC	CRC
CRC-B39	Negative	CRC	CRC	CRC-	Negative	CRC	CRC

				B1 11			
CRC-B 40	Positive	CRC	CRC	CR C-B1 12	-	CRC	CRC
CRC-B 41	-	CRC	Non-CRC	CR C-B1 13	Negative	CRC	CRC
CRC-B 42	Positive	CRC	CRC	CR C-B1 14	Negative	CRC	CRC
CRC-B 43	-	CRC	CRC	CR C-B1 15	Positive	CRC	CRC
CRC-B 44	-	CRC	CRC	CR C-B1 16	Negative	CRC	CRC
CRC-B 45	Negativ e	CRC	CRC	CR C-B1 17	Positive	CRC	CRC
CRC-B 46	Positive	CRC	CRC	CR C-B1 18	-	CRC	CRC
CRC-B 47	Positive	CRC	CRC	CR C-B1 19	Positive	CRC	CRC
CRC-B 48	Negativ e	CRC	CRC	CR C-	Negative	CRC	CRC

				B120			
CRC-B49	Negative	CRC	CRC	CRC-B121	-	CRC	CRC
CRC-B50	-	CRC	CRC	CRC-B122	Positive	CRC	CRC
CRC-B51	Negative	CRC	CRC	CRC-B123	-	CRC	CRC
CRC-B52	-	CRC	CRC	CRC-B124	Negative	CRC	CRC
CRC-B53	-	CRC	CRC	CRC-B125	Positive	CRC	CRC
CRC-B54	Positive	CRC	CRC	CRC-B126	-	CRC	CRC
CRC-B55	-	CRC	CRC	CRC-B127	-	CRC	CRC
CRC-B56	-	CRC	CRC	CRC-B128	Negative	CRC	CRC
CRC-B57	Positive	CRC	CRC	CRC-	Negative	CRC	CRC

				B129			
CRC-B58	Positive	CRC	CRC	CRC-B130	-	CRC	CRC
CRC-B59	-	CRC	CRC	CRC-B131	-	CRC	CRC
CRC-B60	Negative	CRC	CRC	CRC-B132	Negative	CRC	CRC
CRC-B61	Positive	CRC	CRC	CRC-B133	-	CRC	CRC
CRC-B62	Positive	CRC	CRC	CRC-B134	Positive	CRC	CRC
CRC-B63	Negative	CRC	CRC	CRC-B135	-	CRC	CRC
CRC-B64	Negative	CRC	CRC	CRC-B136	-	CRC	CRC
CRC-B65	Negative	CRC	CRC	CRC-B137	Positive	CRC	CRC
CRC-B66	Positive	CRC	CRC	CRC-	Positive	CRC	CRC

				B138			
CRC-B67	Negative	CRC	CRC	CRC-B139	Positive	CRC	CRC
CRC-B68	Negative	CRC	CRC	CRC-B140	-	CRC	CRC
CRC-B69	-	CRC	CRC	CRC-B141	Negative	CRC	CRC
CRC-B70	Positive	CRC	CRC	CRC-B142	Positive	CRC	CRC
CRC-B71	-	CRC	CRC	CRC-B143	-	CRC	CRC
CRC-B72	Negative	CRC	CRC				

[412]

[413] 본 발명에 따른 판별 결과의 재현성을 확인하기 위하여 검증 집합 중 정상 대조군 13개, CRC 환자군 35개, BRC 환자군 7개, 위암 환자군 14개, OVC 환자군 7개, TA 환자군 5개 시료에 대해 같은 과정을 반복하였는데, 그 결과를 표 132에 나타내었다. 판별 결과가 번복되는 경우는 TA 환자군에 집중되었는데 TA 중 Tis는 암으로 분류되기도 하고 분류되지 않기도 하는 등 임상적으로도 혼란이 있는데 본 발명에 따른 판별 결과에서도 혼란스러운 결과를 나타내었다 TA 환자군을 제외하면 90% 이상의 재현율을 나타내는 것을 확인할 수 있는데, 이는 본 발명의 우수한 판별 성능을 증명한다.

[414]

[415] 표 132

[Table 132]

	Prediction after1st 5 times repeated Low mass ion measurements	Prediction after2nd 5 times repeated Low mass ion measurements		Prediction after1st 5 times repeated Low mass ion measurements	Prediction after2nd 5 times repeated Low mass ion measurements
	CRC LOME 1-104& CRC LOME 2-23	CRC LOME 1-104& CRC LOME 2-23		CRC LOME 1-104& CRC LOME 2-23	CRC LOME 1-104& CRC LOME 2-23
CONT-B 1	Non-CRC	Non-CRC	CRC-B 1	CRC	CRC
CONT-B 5	Non-CRC	Non-CRC	CRC-B 2	CRC	CRC
CONT-B 9	Non-CRC	Non-CRC	CRC-B 3	CRC	CRC
CONT-B 13	Non-CRC	Non-CRC	CRC-B 4	CRC	CRC
CONT-B 17	Non-CRC	Non-CRC	CRC-B 5	Non-CRC	Non-CRC
CONT-B 21	Non-CRC	Non-CRC	CRC-B 7	Non-CRC	CRC
CONT-B 26	Non-CRC	Non-CRC	CRC-B 8	CRC	CRC
CONT-B 29	Non-CRC	Non-CRC	CRC-B 9	CRC	CRC
CONT-B 33	CRC	Non-CRC	CRC-B 10	Non-CRC	CRC
CONT-B 36	Non-CRC	Non-CRC	CRC-B 11	CRC	CRC
CONT-B 41	Non-CRC	Non-CRC	CRC-B 12	CRC	CRC
CONT-B 47	Non-CRC	Non-CRC	CRC-B 13	CRC	CRC
CONT-B	Non-CRC	Non-CRC	CRC-B	CRC	CRC

49			15		
BRC-B1	Non-CRC	Non-CRC	CRC-B 16	CRC	CRC
BRC-B5	Non-CRC	Non-CRC	CRC-B 18	CRC	CRC
BRC-B9	Non-CRC	Non-CRC	CRC-B 19	Non-CRC	CRC
BRC-B1 3	Non-CRC	Non-CRC	CRC-B 20	CRC	CRC
BRC-B1 7	Non-CRC	Non-CRC	CRC-B 22	CRC	CRC
BRC-B2 1	Non-CRC	Non-CRC	CRC-B 24	CRC	CRC
BRC-B2 5	Non-CRC	Non-CRC	CRC-B 25	CRC	CRC
GC-B1	Non-CRC	Non-CRC	CRC-B 26	CRC	CRC
GC-B5	Non-CRC	Non-CRC	CRC-B 28	CRC	CRC
GC-B9	Non-CRC	Non-CRC	CRC-B 29	CRC	CRC
GC-B13	Non-CRC	Non-CRC	CRC-B 32	CRC	CRC
GC-B17	Non-CRC	Non-CRC	CRC-B 33	CRC	CRC
GC-B21	Non-CRC	Non-CRC	CRC-B 34	CRC	CRC
GC-B25	CRC	Non-CRC	CRC-B 35	CRC	Non-CRC
GC-B29	Non-CRC	Non-CRC	CRC-B 36	CRC	CRC
GC-B33	Non-CRC	Non-CRC	CRC-B 37	CRC	CRC
GC-B37	Non-CRC	Non-CRC	CRC-B	Non-CRC	Non-CRC

			38		
GC-B41	Non-CRC	Non-CRC	CRC-B 39	CRC	CRC
GC-B45	Non-CRC	Non-CRC	CRC-B 40	CRC	CRC
GC-B49	Non-CRC	Non-CRC	CRC-B 41	Non-CRC	CRC
GC-B53	Non-CRC	Non-CRC	CRC-B 42	CRC	CRC
OVC-B1	Non-CRC	Non-CRC	CRC-B 43	CRC	CRC
OVC-B5	Non-CRC	Non-CRC	TA-B1	CRC	Non-CRC
OVC-B9	CRC	CRC	TA-B5	CRC	Non-CRC
OVC-B1 3	Non-CRC	Non-CRC	TA-B8	CRC	Non-CRC
OVC-B1 7	Non-CRC	Non-CRC	TA-B14	CRC	Non-CRC
OVC-B2 1	Non-CRC	Non-CRC	TA-B18	Non-CRC	Non-CRC
OVC-B2 5	Non-CRC	Non-CRC	Reproducibility 90.79% (86.42%, when TA was included)		

[416]

[417] 도 25a 및 도 25b는 각각 제1종 CRC 진단용 저질량 이온들 중 1465.6184 m/z과 2450.9701 m/z를 동정한 결과를 나타낸다. 두 개의 저질량 이온 모두 구성하는 동위원소의 수에 따라 약 1 m/z 정도의 질량값 차이가 발생하는 동일 물질 질량 피크군의 형태를 보여 주고 있다. 이는 질량분석기에서 나타나는 단백질 또는 펩타이드 특유의 질량 피크 양상이다.

[418] 도 25a 및 25b의 왼쪽 위 그림은 상기한 두 저질량 이온 각각의 질량 스펙트럼을 나타내고 있다. 빨간 선으로 표시된 스펙트럼은 CRC 환자군 혈청 추출물에서의 피크 강도를 나타내며, 파란 선으로 표시된 스펙트럼은 정상 대조군에서 얻어진 것이다. 1465.6184 m/z의 경우 CRC 환자군에서 더 높은 피크 강도를 보이는 반면, 2450.9701 m/z는 반대로 CRC 환자군에서 더 낮은 피크 강도를 보였다. 도 25a 및 25b의 오른쪽 위 그림은 상기한 두 저질량 이온의 MS/MS 분석 스펙트럼을 나타내며, 도 25a 및 25b 내의 표와 왼쪽 아래 그림은 1465.6184 m/z과 2450.9701 m/z 이온 물질이 MS/MS 분석을 통해 각각 피브리노겐 알파 체인과

트랜스타이레틴 단백질로 동정되었음을 보여준다.

[419] 피브리노겐 알파 체인에 해당하는 저질량 이온 1465.6184 m/z의 피크 강도가 CRC 환자군에서 높았던 정성적인 결과에 상응되게, 정량적으로 측정해 본 결과 CRC 환자의 혈액 내 피브리노겐의 수치가 정상인에 비해 높으며, 병기가 진행될수록 높았다(표 133 참고).

[420]

[421] 표 133

[Table 133]

	Number	Plasma fibrinogen level (mg/dL), mean ± standard deviation	p-value
Healthy control	37	274.51 ± 93.22	<0.001
Colorectal adenoma	29	279.59 ± 58.03	1.000
Stage I CRC	148	298.93 ± 69.40	0.685
Stage II CRC	340	351.14 ± 96.65	<0.001
Stage III CRC	507	345.19 ± 95.25	<0.001
Stage IV CRC	57	365.33 ± 91.37	<0.001

[422]

[423] 반면, 트랜스타이레틴에 해당하는 저질량 이온 2450.9701 m/z의 피크 강도가 CRC 환자군에서 낮았던 정성적인 결과에 상응되게, 정량적으로 측정해 본 결과 CRC 환자의 혈액 내 트랜스타이레틴의 수치가 정상인에 비해 낮았다(표 134 참고). 평균 ± 표준편차의 형식으로 요약하면 CRC 환자군 160.39 ± 62.41 ng/mL, 정상 대조군 171.19 ± 30.86 ng/mL이었다.

[424]

[425] 표 134

[Table 134]

	Level of Transthyretin(ng/mL)		Level of Transthyretin(ng/mL)
CRC-A134	194.4053871	CRC-B25	163.7544561
CRC-A135	160.3388216	CRC-B26	103.763308
CRC-A137	45.31734887	CRC-B27	272.5678515
CRC-A139	154.2433081	CRC-B28	146.0108407
CRC-A140	201.5848401	CRC-B29	157.6719758
CRC-A141	181.6259276	CRC-B30	34.24514756
CRC-A142	181.8730938	CRC-B32	209.2664543
CRC-A143	209.4562651	CRC-B33	14.23188743
CRC-A144	204.9015183	CRC-B34	170.7668514
CRC-A145	204.8086556	CRC-B35	240.8403292
CRC-A146	151.7466189	CRC-B46	314.1906603
CRC-A147	155.5422654	CRC-B47	24.56925637
CRC-A148	241.4415416	CRC-B48	201.2652628
CRC-A149	232.1575272	CONT-B2	131.7631966
CRC-A150	178.8075456	CONT-B3	185.5791386
CRC-A151	150.5475887	CONT-B4	118.2875787
CRC-A152	150.3770739	CONT-B5	134.204582
CRC-A153	140.3009368	CONT-B6	122.8785828
CRC-A154	146.5080959	CONT-B7	163.1616804
CRC-A155	20.11742957	CONT-B8	155.4717726
CRC-A156	148.9523525	CONT-B9	234.9631822
CRC-B2	107.8883621	CONT-B10	162.5710506
CRC-B4	176.2724527	CONT-B11	162.7922858
CRC-B5	39.91544623	CONT-B12	159.0358497
CRC-B6	156.5325266	CONT-B14	251.1537438
CRC-B7	199.4036008	CONT-B15	160.8484111
CRC-B10	145.7793662	CONT-B16	157.2437136
CRC-B11	181.4202125	CONT-B18	187.9070482

CRC-B12	158.8557207	CONT-B19	158.4960747
CRC-B13	176.0328979	CONT-B20	184.9911989
CRC-B14	209.6462481	CONT-B22	177.2741119
CRC-B16	142.1897289	CONT-B23	151.5403947
CRC-B18	224.0415149	CONT-B24	203.7437549
CRC-B19	212.08369	CONT-B27	179.7828571
CRC-B20	179.8236103	CONT-B32	199.8560708
CRC-B21	154.8387737	CONT-B34	185.7895696
CRC-B22	156.8521618	CONT-B35	163.8658411
CRC-B23	89.36660383	CONT-B48	158.9637736
CRC-B24	120.9443976	CONT-B50	198.7268159

[426]

[427] 본 발명을 통해 혈청의 저질량 이온 질량 스펙트럼을 분석하여 CRC 환자와 비환자를 높은 판별 성능을 갖고 판정할 수 있었다.

[428]

[429]

[430] 3. 유방암을 진단하기 위한 암 진단 장치의 실시 예

[431]

[432] 도 26은 본 발명의 BRC를 진단하기 위한 도 7의 암 진단부를 더욱 상세히 나타낸 블록도이다.

[433] 도시된 바와 같이 본 발명에 따른 암 진단부는, 훈련 후보 집합인 상기 유방암 환자 및 비환자 케이스들의 저질량 이온 질량 스펙트럼들을 정렬하는 제1정렬수단(5100); 정렬된 상기 질량 스펙트럼에 대해 생물통계학적 분석을 수행하여 판별 점수를 계산하는 제1판별점수 계산수단(5200); 상기 판별 점수에 따라 민감도 및 특이도를 계산하고, 이를 기준으로 제1훈련집합을 선정하여 저질량 이온별 인자적재값을 계산하는 인자적재값 계산수단(5300); 후보 조건을 만족하는 후보 저질량 이온들 중 판별 성능을 기반으로 하여 유방암 진단용 저질량 이온들을 선택하는 유방암진단용이온 선정수단(5400); 판별 대상 생물학적 시료의 저질량 이온 질량 스펙트럼을 상기 제1훈련집합에 정렬하는 제2정렬수단(5500); 상기 판별 대상의 저질량 이온의 피크 강도와 상기 인자적재값으로부터 판별 점수를 계산하는 제2판별점수 계산수단(5600); 및 상기 판별 점수에 따라 상기 판별 대상을 유방암의 양성 또는 음성으로 판정하는 유방암 판정수단(5700)을 포함하되, 상기 유방암진단용이온 선정수단(5400)은; 상기 다수의 유방암 환자 및 비환자 케이스들을 제1종 판별 케이스들로 구성하거나, 상기 다수의 유방암 환자 및 비환자 케이스들을, 다수의 유방암

환자 케이스들과 다수의 정상인 케이스들로 구성되는 제2종 판별 케이스들과, 상기 다수의 유방암 환자 케이스들과 다수의 유방암 이외의 암 환자 케이스들로 구성되는 제3종 판별 케이스들로 구분하고, 상기 제1종 판별 케이스들과, 상기 제2종 판별 케이스들 및 상기 제3종 판별 케이스들에 대해 각각 실행되어, 상기 유방암 진단용 저질량 이온들이 상기 제1종 판별 케이스에 대한 제1종 유방암 진단용 저질량 이온들과, 상기 제2종 판별 케이스에 대한 제2종 유방암 진단용 저질량 이온들 및 상기 제3종 판별 케이스에 대한 제3종 유방암 진단용 저질량 이온들로 구분되는 것을 특징으로 한다.

[434] 이를 위하여, 저질량 이온 검출부(1000)는; 다수의 유방암 환자 및 비환자 케이스들의 생물학적 시료로부터 질량분석기를 사용하여 상기 저질량 이온의 피크 강도를 검출하여 상기 저질량 이온의 질량 스펙트럼을 추출한다.

[435] 아울러, 상기 BRC를 진단하기 위한 암 진단부의 더욱 세세한 구성 요소들은, 전술한 상기 암 진단 장치에서의 도9 내지 도13을 통하여 설명한 구성 요소들과 대동소이하므로, 여기서 이에 대한 세세한 구성의 도시 및 설명은 생략하기로 하고, 이하 본 발명의 일 실시 예에 대하여 상세히 설명한다.

[436] 본 발명의 암 진단 장치는 도 26에 도시된 바와 같이 하드웨어로 구성되거나 또는 프로그램 구조에 의한 소프트웨어로 구성될 수도 있으며, 이하에서는 일예로서 첨부된 순서도의 프로세스를 참조하여 소프트웨어로 구성된 BRC를 진단하기 위한 암 진단 장치를 상세히 설명하기로 한다.

[437]

[438] (3-1) 시료 준비 - 혈청 수집 대상

[439] 전술한 표 201의 54명의 BRC 환자군, 전술한 표 202의 49명의 정상 대조군, 표 205의 34명의 CRC 환자군, 표 206의 16명의 GC 환자군 및 표 207의 12명의 비호지킨림프종(non-Hodgkin lymphoma, NHL) 환자군으로부터 혈청을 수집하였다.

[440]

[441] 표 205

[Table 205]

CRC	Sex	Ageyear	Stage	Location	Cell Type	CEAng/mL
CRC-C1	F	47	I	S-colon	AC	0.7
CRC-C2	F	82	I	A-colon	AC	1.1
CRC-C3	F	47	I	Rectum	AC	3.9
CRC-C4	F	54	I	Rectum	AC	1.6
CRC-C5	F	81	II	S-colon	AC	4.1
CRC-C6	F	76	II	Rectum	AC	25.3
CRC-C7	F	71	II	A-colon	AC	1.6
CRC-C8	F	82	II	S-colon	AC	1.8
CRC-C9	F	68	II	D-colon	AC	1.7
CRC-C10	F	67	II	A-colon	AC	1.9
CRC-C11	F	51	II	Rectum	AC	6.7
CRC-C12	F	59	II	A-colon	AC	1
CRC-C13	F	51	II	D-colon	AC	5.9
CRC-C14	F	56	III	S-colon	AC	1.2
CRC-C15	F	59	III	S-colon	AC	1.7
CRC-C16	F	73	III	S-colon	AC	5.7
CRC-C17	F	55	III	Rectum	AC	2.1
CRC-C18	F	61	III	A-colon	AC	12.7
CRC-C19	F	50	III	S-colon	AC	4.8
CRC-C20	F	51	III	S-colon	AC	7
CRC-C21	F	74	III	T-colon	AC	2.5
CRC-C22	F	79	III	Rectum	AC	14.1
CRC-C23	F	52	III	S-colon	AC	22.1
CRC-C24	F	47	III	S-colon	AC	1.2
CRC-C25	F	64	III	S-colon	AC	6.8
CRC-C26	F	51	III	S-colon	AC	1.2
CRC-C27	F	65	III	D-colon	AC	3.5
CRC-C28	F	54	III	S-colon	AC	8.8

CRC-C29	F	60	III	S-colon, A-colon	AC	28.5
CRC-C30	F	70	IV	Rectum	AC	3.9
CRC-C31	F	63	IV	D-colon	AC	12.3
CRC-C32	F	63	IV	A-colon	AC	1.4
CRC-C33	F	50	IV	Rectum	AC	62
CRC-C34	F	66	IV	S-colon	AC	18.5

[442] AC: Adenocarcinoma

[443]

[444] 표 206

[Table 206]

GC	Sex	Ageyear	CEAng/mL	Stage
GC-C1	F	62	-	I
GC-C2	F	44	-	I
GC-C3	F	40	-	I
GC-C4	F	60	1.2	II
GC-C5	F	57	-	II
GC-C6	F	67	-	II
GC-C7	F	60	-	II
GC-C8	F	62	8.3	III
GC-C9	F	47	2.86	III
GC-C10	F	55	-	III
GC-C11	F	46	-	III
GC-C12	F	52	3.36	IV
GC-C13	F	71	1.92	IV
GC-C14	F	34	13.44	IV
GC-C15	F	40	-	IV
GC-C16	F	71	-	IV

[445]

[446] 표 207

[Table 207]

NHL	Sex	Ageyear	Stage	Involved Site	Subtype	IPI
NHL-C1	F	56	1	breast	DLBL	0
NHL-C2	F	38	1	stomach	DLBL	0
NHL-C3	F	49	1	mandibular area	DLBL	0
NHL-C4	F	48	1	neck, submandibular	DLBL	0
NHL-C5	F	38	2	tonsil, neck LN	DLBL	0
NHL-C6	F	41	2	stomach	DLBL	1
NHL-C7	F	66	2	gum, submandibular	DLBL	1
NHL-C8	F	73	3	multiple	DLBL	2
NHL-C9	F	69	3	multiple	ATCL	3
NHL-C10	F	57	4	multiple	DLBL	3
NHL-C11	F	24	4	multiple	DLBL	4
NHL-C12	F	76	4	multiple	DLBL	3

[447]

[448] 또한, 이 165명을 집합 C_1으로 하여 후술하는 바와 같이 그 부분 집합 C_0로 제1훈련집합을 구성하였으며, 이 제1훈련집합에 대한 생물통계학적 분석을 통해 질량 이온별 가중치(인자적재값)를 계산하고, 예비 판별식을 획득하였다. 또한, 이 집합 C_1 외에 표 208의 54명의 BRC 환자군, 표 209의 46명의 정상 대조군, 표 210의 29명의 CRC 환자군, 표 211의 15명의 GC 환자군 및 표 212의 7명의 NHL 환자군을 집합 C_2(제2훈련집합)로 하여 훈련 집합을 확장하였다. 즉 예비 판별식을 구성하는 저질량 이온들의 예비 후보군으로부터 후술할 방법에 따라 BRC 진단용 저질량 이온들을 확인할 때에는 서로 독립적인 집합인 집합 C_1과 집합 C_2의 합집합, 즉 집합 C를 훈련 집합으로 사용하였다.

[449]

[450] 표 208

[Table 208]

BRC	Sex	Agey ear	Node	ER	ER%	PR	PR%	HER2	Tumor Size cm
BRC-C55	F	44	pN0	6	33-66%	7	>66%	1	1.2
BRC-C56	F	72	pN0(sn)	0	0%	0	0%	0	1.8
BRC-C57	F	48	pN0(sn)	5	33-66%	4	10-33%	1	0.8
BRC-C58	F	44	pN0	5	33-66%	7	>66%	1	2
BRC-C59	F	41	pN2a	5	33-66%	6	33-66%	1	4
BRC-C60	F	58	pN0	6	33-66%	0	0%	2	<0.1
BRC-C61	F	42	-	5	33-66%	6	33-66%	2	-
BRC-C62	F	44	pN1a	4	10-33%	2	<10%	2	5.5
BRC-C63	F	62	pN0(sn)	7	>66%	0	0%	0	2
BRC-C64	F	47	pN0	6	33-66%	6	33-66%	2	2.4
BRC-C65	F	52	pN1a	6	33-66%	0	0%	3	1.8
BRC-C66	F	44	pN0(sn)	6	33-66%	0	0%	0	2
BRC-C67	F	49	pN0(sn)	2	<10%	2	<10%	3	0.4
BRC-C68	F	46	pN0(sn)	6	33-66%	5	33-66%	1	0.7
BRC-C69	F	58	pN0(sn)	7	>66%	5	33-66%	1	2.3
BRC-C70	F	64	pN1a	6	33-66%	7	>66%	1	2
BRC-C71	F	47	-	6	33-66%	6	33-66%	2	-
BRC-C72	F	74	pN1a	6	33-66%	6	33-66%	1	1.8
BRC-C73	F	64	pN0(sn)	0	0%	0	0%	1	2.2
BRC-C74	F	40	ypN1a	6	33-66%	6	33-66%	1	3.5
BRC-C75	F	43	pN0	6	33-66%	6	33-66%	2	2.5
BRC-C76	F	43	ypN0	0	0%	0	0%	2	-
BRC-C77	F	42	pN0	0	0%	0	0%	0	2.3
BRC-C78	F	37	pN0(i+)	6	33-66%	6	33-66%	1	1
BRC-C79	F	50	pN1a	6	33-66%	6	33-66%	1	1
BRC-C80	F	57	pN0(sn)	6	33-66%	96	33-66%	1	1.4
BRC-C81	F	38	ypN0	0	0%	0	0%	1	2
BRC-C82	F	67	-	6	33-66%	2	<10%	1	-

BRC-C83	F	42	pN0(sn)	6	33-66%	6	33-66%	2	0.5
BRC-C84	F	46	pN0(sn)	6	33-66%	6	33-66%	1	1
BRC-C85	F	48	pN2a	4	10-33%	4	10-33%	3	2.5
BRC-C86	F	58	pN0	2	<10%	0	0	1	0.5
BRC-C87	F	53	pN0(sn)	0	0%	0	0%	3	<0.1
BRC-C88	F	56	-	0	0%	0	0%	0	-
BRC-C89	F	45	pN0(sn)	6	33-66%	6	33-66%	2	<0.1
BRC-C90	F	59	pN0(sn)	5	33-66%	0	0%	2	1.4
BRC-C91	F	40	ypN1a	2	<10%	0	0%	0	0.3
BRC-C92	F	39	pN1	7	>95%	3	<10%	0	2.2
BRC-C93	F	54	pN0(i+)	7	95%	5	10-30%	1	1.7
BRC-C94	F	48	pN3a	7	90%	8	90%	0	3.2
BRC-C95	F	54	pN0	0	0%	0	0%	0	3
BRC-C96	F	43	pN0	7	50-60%	7	50-60%	3	2.3
BRC-C97	F	61	pN0	8	95%	8	95%	0	1.6
BRC-C98	F	54	-	0	0%	0	0%	3	-
BRC-C99	F	46	pN0	7	80%	8	95%	0	2.2
BRC-C100	F	61	pN0(i+0)	7	>95%	0	0%	0	4
BRC-C101	F	53	pN0	7	80%	5	25%	0	0.6
BRC-C102	F	49	pN0	3	20%	7	60%	0	0.3
BRC-C103	F	57	pN0	0	0%	0	0%	0	0.8
BRC-C104	F	68	pN0	0	0%	3	1%	3	1.2
BRC-C105	F	58	pN0	8	95%	4	40%	0	0.8
BRC-C106	F	40	-	8	95%	8	95%	0	-
BRC-C107	F	29	pN0	8	95%	8	95%	1	1.2
BRC-C108	F	40	-	-	-	-	-	-	-

[451]

[452] 표 209

[Table 209]

Control	Sex	Ageyear	CEAng/mL
CONT-C50	F	40	1.5
CONT-C51	F	50	1.9
CONT-C52	F	64	2.9
CONT-C53	F	52	1.9
CONT-C54	F	37	2.1
CONT-C55	F	49	2.6
CONT-C56	F	30	<0.5
CONT-C57	F	50	1.2
CONT-C58	F	49	2.1
CONT-C59	F	38	0.6
CONT-C60	F	59	1.6
CONT-C61	F	41	1.8
CONT-C62	F	48	1.2
CONT-C63	F	39	0.5
CONT-C64	F	51	1.1
CONT-C65	F	44	1.5
CONT-C66	F	38	1.5
CONT-C67	F	48	1.9
CONT-C68	F	70	4.8
CONT-C69	F	38	2.8
CONT-C70	F	50	1.1
CONT-C71	F	54	1.8
CONT-C72	F	38	0.9
CONT-C73	F	55	8.8
CONT-C74	F	51	2
CONT-C75	F	64	1.7
CONT-C76	F	54	<0.5
CONT-C77	F	59	0.8
CONT-C78	F	65	1.6

CONT-C79	F	68	1.6
CONT-C80	F	51	1.7
CONT-C81	F	62	1.3
CONT-C82	F	63	1.6
CONT-C83	F	60	1.9
CONT-C84	F	68	1.4
CONT-C85	F	62	1.9
CONT-C86	F	68	5.6
CONT-C87	F	53	2.3
CONT-C88	F	63	1.1
CONT-C89	F	46	leiomyoma
CONT-C90	F	39	myoma
CONT-C91	F	46	leiomyoma
CONT-C92	F	46	leiomyoma
CONT-C93	F	23	leiomyoma
CONT-C94	F	38	leiomyoma
CONT-C95	F	40	leiomyoma

[453]

[454] 표 210

[Table 210]

CRC	Sex	Ageyear	Stage	Location	Cell Type	CEAng/mL
CRC-C35	F	78	I	Rectum	AC	2.6
CRC-C36	F	50	I	Rectum	AC	1.6
CRC-C37	F	74	I	S-colon	AC	2.3
CRC-C38	F	65	II	S-colon	AC	2.1
CRC-C39	F	66	II	Rectum	AC	4.3
CRC-C40	F	49	II	A-colon	AC	1.6
CRC-C41	F	79	II	A-colon	AC	2.9
CRC-C42	F	67	II	A-colon	AC	1.4
CRC-C43	F	69	II	S-colon, A-colon	AC	5.1
CRC-C44	F	52	II	S-colon	AC	<0.5
CRC-C45	F	76	II	S-colon	AC	2.2
CRC-C46	F	44	III	S-colon	AC	1.4
CRC-C47	F	42	III	S-colon	AC	0.8
CRC-C48	F	43	III	A-colon	AC	4.7
CRC-C49	F	81	III	Rectum	AC	8.4
CRC-C50	F	73	III	S-colon	AC	1.7
CRC-C51	F	58	III	Rectum	AC	21.3
CRC-C52	F	42	III	Rectum	AC	0.7
CRC-C53	F	50	III	D-colon	AC	6.4
CRC-C54	F	73	III	Rectum	AC	3.7
CRC-C55	F	54	III	D-colon	AC	1122.2
CRC-C56	F	60	III	A-colon	AC	30.4
CRC-C57	F	69	III	Rectum	AC	1
CRC-C58	F	52	III	S-colon	AC	9.2
CRC-C59	F	55	III	Rectum	AC	0.9
CRC-C60	F	47	III	S-colon	AC	1.5
CRC-C61	F	72	IV	A-colon	AC	73.4

CRC-C62	F	69	IV	A-colon	AC	49
CRC-C63	F	78	IV	A-colon	AC	12.6

[455]

[456] 표 211

[Table 211]

GC	Sex	Ageyear	CEAng/mL	Stage
GC-C17	F	64	4.16	I
GC-C18	F	77	-	I
GC-C19	F	74	-	I
GC-C20	F	49	-	II
GC-C21	F	47	-	II
GC-C22	F	49	-	II
GC-C23	F	64	-	II
GC-C24	F	68	5.56	III
GC-C25	F	81	-	III
GC-C26	F	36	-	III
GC-C27	F	42	<0.4	IV
GC-C28	F	57	6.98	IV
GC-C29	F	40	0.64	IV
GC-C30	F	52	-	IV
GC-C31	F	33	-	IV

[457]

[458] 표 212

[Table 212]

NHL	Sex	Ageyear	Stage	Involved Site	Subtype	IPI
NHL-C13	F	73	1	nasal cavity	DLBL	2
NHL-C14	F	48	1	breast	DLBL	1
NHL-C15	F	39	2	tonsil, neck LN	DLBL	0
NHL-C16	F	61	2	stomach	DLBL	3
NHL-C17	F	38	4	multiple	DLBL	3
NHL-C18	F	69	4	multiple	Mantle cell L	4
NHL-C19	F	64	4	multiple	DLBL	5

[459]

[460] 또한, 집합 C와 독립된 표 213의 53명의 BRC 환자군, 표 214의 46명의 정상 대조군, 표 215의 88명의 CRC 환자군, 표 216의 11명의 GC 환자군, 표 217의 5명의 NHL 환자군, 표 218의 25명의 난소암(ovarian cancer, OVC) 환자군을 집합 D로 하여 검증 집합을 구성하였다. OVC 환자군은 질량 이온별 가중치를 구할 때나 BRC 진단용 저질량 이온을 확인할 때 전혀 반영되지 않은 환자군으로, 본 발명에서 구성한 판별식으로 이 환자군이 어떻게 판별되는지 살펴보기 위하여 포함하였다.

[461]

[462] 표 213

[Table 213]

BRC	Sex	Agey ear	Node	ER	ER%	PR	PR%	HER2	Tumor Size cm
BRC-D1	F	34	pN0(sn)	2	<10%	0	0%	2	2
BRC-D2	F	69	-	6	33-66%	6	33-66%	1	-
BRC-D3	F	52	-	-	-	-	-	-	-
BRC-D4	F	67	-	-	-	-	-	-	-
BRC-D5	F	61	-	6	33-66%	2	<10%	0	-
BRC-D6	F	38	pN1a	6	33-66%	5	33-66%	1	-
BRC-D7	F	60	pN0	6	33-66%	3	10-33%	1	1
BRC-D8	F	55	pN2a	5	33-66%	0	0%	2	2.2
BRC-D9	F	46	ypN0	5	33-66%	2	<10%	1	1.5
BRC-D10	F	67	pN0	6	33-66%	6	33-66%	1	2.8
BRC-D11	F	46	pN1a	6	33-66%	6	33-66%	2	0.7
BRC-D12	F	39	pN1mi	6	33-66%	6	33-66%	2	2.5
BRC-D13	F	50	pN0(sn)	4	10-33%	5	33-66%	0	1
BRC-D14	F	31	pN1mi(sn)	6	33-66%	6	33-66%	1	1
BRC-D15	F	46	pN0	6	33-66%	7	>66%	1	1.2
BRC-D16	F	44	pN0(sn)	6	33-66%	7	>66%	1	2.5
BRC-D17	F	40	pN0	0	0%	0	0%	0	-
BRC-D18	F	40	-	6	33-66%	6	33-66%	1	-
BRC-D19	F	56	-	7	>66%	0	0	0	0.6
BRC-D20	F	48	pN1a	0	0%	0	0%	0	3
BRC-D21	F	39	pN0(sn)	6	33-66%	6	33-66%	1	3.5
BRC-D22	F	40	ypN1a	6	33-66%	4	10-33%	2	3
BRC-D23	F	48	pN0(sn)	6	33-66%	6	33-66%	0	2.5
BRC-D24	F	59	-	7	>66%	2	<10%	1	-
BRC-D25	F	46	-	0	0%	0	0%	2	-
BRC-D26	F	37	pN3a	6	33-66%	6	33-66%	2	0.6
BRC-D27	F	38	pN0(sn)	6	33-66%	6	33-66%	2	0.3
BRC-D28	F	66	pN1a	6	33-66%	6	33-66%	0	1.5

BRC-D29	F	58	pN0(sn)	0	0%	0	0%	2	1.7
BRC-D30	F	42	pN3a	5	33-66%	6	33-66%	0	1.8
BRC-D31	F	52	pN0	6	33-66%	6	33-66%	0	0.7
BRC-D32	F	46	pN0(sn)	0	0%	2	<10%	1	1.5
BRC-D33	F	42	pN0(sn)	4	10-33%	6	33-66%	1	0.6
BRC-D34	F	48	-	-	-	-	-	-	-
BRC-D35	F	47	pN0	6	33-66%	2	<10%	2	3
BRC-D36	F	59	pN1a	6	33-66%	4	10-33%	1	1.8
BRC-D37	F	56	-	0	0%	0	0%	3	-
BRC-D38	F	61	pN0(i+0)	7	>95%	0	0%	0	4
BRC-D39	F	40	-	8	95%	8	95%	0	-
BRC-D40	F	43	pN0	0	0%	0	0%	3	0.7
BRC-D41	F	59	pN0	8	95%	8	95%	0	1.2
BRC-D42	F	45	PN2	7	95%	8	95%	1	2.1
BRC-D43	F	55	pN0	0	0%	0	0%	3	1.8
BRC-D44	F	52	pN0	7	80-90%	8	80-90%	0	0.3
BRC-D45	F	59	pN0	8	95%	5	2~3%	1	1.3
BRC-D46	F	39	-	7	>95%	7	70-80%	0	-
BRC-D47	F	39	pN0	0	0%	0	0%	3	1.1
BRC-D48	F	40	pN0	5	50-60%	5	20-30%	0	0.8
BRC-D49	F	46	pN0	7	95%	8	95%	0	4.9
BRC-D50	F	51	pN0	0	<1%	0	0%	0	0.9
BRC-D51	F	61	pN0	7	90%	8	90%	0	1.3
BRC-D52	F	48	pN0	0	0%	0	0%	0	0.6
BRC-D53	F	47	pN0	8	>95%	8	95%	0	0.7

[463]

[464] 표 214

[Table 214]

Control	Sex	Ageyear	CEAng/mL	Control	Sex	Ageyear	CEAng/mL
CONT-D1	F	44	-	CONT-D24	F	51	2
CONT-D2	F	45	-	CONT-D25	F	68	1.4
CONT-D3	F	54	-	CONT-D26	F	52	1.5
CONT-D4	F	51	3.1	CONT-D27	F	63	1.8
CONT-D5	F	55	<0.5	CONT-D28	F	65	1.1
CONT-D6	F	46	<0.5	CONT-D29	F	55	4.8
CONT-D7	F	34	0.6	CONT-D30	F	52	4.1
CONT-D8	F	58	1.5	CONT-D31	F	64	<0.5
CONT-D9	F	54	-	CONT-D32	F	63	2.2
CONT-D10	F	34	<0.5	CONT-D33	F	62	1.1
CONT-D11	F	45	0.8	CONT-D34	F	53	0.7
CONT-D12	F	44	-	CONT-D35	F	65	3.8
CONT-D13	F	46	-	CONT-D36	F	64	1.5
CONT-D14	F	54	2.3	CONT-D37	F	53	1
CONT-D15	F	39	1.3	CONT-D38	F	66	1.7
CONT-D16	F	55	1.3	CONT-D39	F	50	1.9
CONT-D17	F	46	-	CONT-D40	F	70	pelic organprolapse
CONT-D18	F	45	-	CONT-D41	F	44	leiomyoma
CONT-D19	F	63	-	CONT-D42	F	70	pelic organprolapse
CONT-D20	F	51	-	CONT-D43	F	53	leiomyoma
CONT-D21	F	52	-	CONT-D44	F	34	leiomyoma
CONT-D22	F	52	-	CONT-D45	F	44	leiomyoma
CONT-D23	F	70	-	CONT-D46	F	41	leiomyoma, adenomyosis

[465]

[466] 표 215

[Table 215]

CRC	Sex	Ageyear	Stage	Location	Cell Type	CEAng/mL
CRC-D1	F	59	I	Rectum	AC	1.6
CRC-D2	F	46	I	S-colon	AC	1.4
CRC-D3	F	67	II	A-colon	AC	7.3
CRC-D4	F	75	II	Rectum	AC	12.6
CRC-D5	F	60	II	S-colon	AC	3.3
CRC-D6	F	66	II	S-colon	AC	4.2
CRC-D7	F	81	II	S-colon	AC	2.4
CRC-D8	F	77	II	Rectum	AC	6.2
CRC-D9	F	82	II	A-colon	AC	2.8
CRC-D10	F	58	III	S-colon	AC	2.1
CRC-D11	F	65	III	S-colon	MAC	2.7
CRC-D12	F	51	III	Rectum	AC	1.4
CRC-D13	F	48	III	A-colon	AC	0.9
CRC-D14	F	54	III	A-colon	AC	1.7
CRC-D15	F	49	III	S-colon	AC	1
CRC-D16	F	63	III	A-colon	AC	58.2
CRC-D17	F	54	III	T-colon	AC	2.2
CRC-D18	F	70	III	S-colon	MAC	36
CRC-D19	F	54	III	Rectum	AC	5.5
CRC-D20	F	52	III	A-colon	AC	1.2
CRC-D21	F	71	III	A-colon	AC	2.8
CRC-D22	F	33	III	D-colon	AC	4.7
CRC-D23	F	68	III	Rectum	AC	3.3
CRC-D24	F	61	III	A-colon	AC	2.8
CRC-D25	F	54	IV	S-colon	AC	29.8
CRC-D26	F	52	IV	A-colon	MAC	9
CRC-D27	F	54	IV	S-colon	AC	27.9
CRC-D28	F	59	III	Rectum	AC	1.4

CRC-D29	F	75	II	Rectum	AC	2.4
CRC-D30	F	68	II	Rectum	AC	0.7
CRC-D31	F	56	I	Rectum	AC	2.3
CRC-D32	F	45	II	Rectum	AC	2.7
CRC-D33	F	49	II	Rectum	AC	2.1
CRC-D34	F	45	0	Rectum	AC	0.9
CRC-D35	F	54	0	Rectum	AC	3.6
CRC-D36	F	71	III	Rectum	AC	6.7
CRC-D37	F	56	III	Rectum	AC	1
CRC-D38	F	69	I	Rectum	AC	1.5
CRC-D39	F	71	III	Rectum	AC	1.8
CRC-D40	F	51	I	Rectum	AC	1.5
CRC-D41	F	67	III	Rectum	AC	3.4
CRC-D42	F	76	III	Rectum	AC	1
CRC-D43	F	38	III	Rectum	AC	0.7
CRC-D44	F	50	III	Rectum	AC	2.2
CRC-D45	F	49	0	Rectum	AC	1.6
CRC-D46	F	42	III	Rectum	AC	9.9
CRC-D47	F	72	II	Rectum	AC	8
CRC-D48	F	69	III	Rectum	AC	11.3
CRC-D49	F	71	III	Rectum	AC	1.3
CRC-D50	F	60	I	Rectum	AC	1.2
CRC-D51	F	56	III	Rectum	AC	2.3
CRC-D52	F	68	I	Rectum	AC	2
CRC-D53	F	41	III	Rectum	AC	1.5
CRC-D54	F	34	III	Rectum	AC	5.2
CRC-D55	F	52	II	Rectum	AC	1.6
CRC-D56	F	67	0	Rectum	AC	4.4
CRC-D57	F	66	II	Rectum	AC	4.8
CRC-D58	F	61	III	A-colon	AC	30.4
CRC-D59	F	71	III	Rectum	AC	1

CRC-D60	F	53	II	S-colon	AC	1.3
CRC-D61	F	77	II	S-colon	AC	2.2
CRC-D62	F	71	III	S-colon	MAC	36
CRC-D63	F	79	II	Rectum	AC	6.2
CRC-D64	F	53	III	A-colon	AC	1.2
CRC-D65	F	72	III	A-colon	AC	2.8
CRC-D66	F	34	III	D-colon	AC	4.7
CRC-D67	F	62	III	A-colon	AC	2.8
CRC-D68	F	84	II	A-colon	AC	2.8
CRC-D69	F	71	II	S-colon	AC	15.3
CRC-D70	F	56	I	S-colon	AC	0.7
CRC-D71	F	70	II	S-colon	AC	1.4
CRC-D72	F	62	III	Rectum	AC	235.4
CRC-D73	F	52	III	S-colon	AC	6.4
CRC-D74	F	61	III	T-colon	AC	13.9
CRC-D75	F	88	II	A-colon	AC	3
CRC-D76	F	73	I	D-colon, T-colon	AC	2
CRC-D77	F	69	I	A-colon	AC	5
CRC-D78	F	69	I	A-colon	AC	5.7
CRC-D79	F	74	II	D-colon	AC	12.5
CRC-D80	F	75	II	Rectum	AC	0.9
CRC-D81	F	57	I	A-colon	AC	1.5
CRC-D82	F	62	III	S-colon	AC	4.4
CRC-D83	F	74	III	Rectum	AC	31
CRC-D84	F	70	I	A-colon	AC	2.5
CRC-D85	F	70	II	A-colon	AC	5.9
CRC-D86	F	77	II	S-colon	AC	1.5
CRC-D87	F	62	III	Rectum	AC	13.7
CRC-D88	F	45	0	Rectum	AC	-

[467] MAC: Mucinous adenocarcinoma

[468]

[469] 표 216

[Table 216]

GC	Sex	Ageyear	CEAng/mL	Stage	GC	Sex	Ageyear	CEAng/mL	Stage
GC-D1	F	81	-	I	GC-D7	F	81	-	III
GC-D2	F	55	-	I	GC-D8	F	51	0.51	IV
GC-D3	F	40	-	II	GC-D9	F	43	1.62	IV
GC-D4	F	52	-	II	GC-D10	F	57	2.46	IV
GC-D5	F	81	-	II	GC-D11	F	52	-	IV
GC-D6	F	80	-	III					

[470]

[471] 표 217

[Table 217]

NHL	Sex	Ageyear	Stage	Involved Site	Subtype	IPI
NHL-D1	F	41	1	0	DLBL	0
NHL-D2	F	72	1	stomach	DLBL	2
NHL-D3	F	76	2	stomach	DLBL	1
NHL-D4	F	70	4	multiple	DLBL	3
NHL-D5	F	48	4	multiple	DLBL	3

[472]

[473] 표 218

[Table 218]

OVC	Ageyear	Histology	Stage
OVC-D1	56	IIIc	Clear cell carcinoma
OVC-D2	52	IIa	Endometrioid adenocarcinoma
OVC-D3	63	IV	Papillary serous adenocarcinoma
OVC-D4	55	Ia	Malignant Brenner tumor
OVC-D5	47	IIIc	Papillary serous adenocarcinoma
OVC-D6	50	Ic	Clear cell carcinoma
OVC-D7	68	Ib	Serous adenocarcinoma
OVC-D8	74	IIIc	Papillary serous adenocarcinoma
OVC-D9	43	Ic	Mucinous adenocarcinoma
OVC-D10	44	IIIc	Papillary serous adenocarcinoma
OVC-D11	54	IIIc	Papillary serous adenocarcinoma
OVC-D12	55	IV	Serous adenocarcinoma
OVC-D13	72	IIIc	Serous adenocarcinoma
OVC-D14	58	IIIc	Mucinous adenocarcinoma
OVC-D15	44	IIIc	Papillary serous adenocarcinoma
OVC-D16	57	IV	Serous adenocarcinoma
OVC-D17	54	IIIc	Papillary serous adenocarcinoma
OVC-D18	73	IIIc	Serous adenocarcinoma
OVC-D19	47	IIIc	Papillary serous adenocarcinoma
OVC-D20	40	Ic	Papillary serous adenocarcinoma
OVC-D21	74	IIb	Transitional cell carcinoma
OVC-D22	65	IIIc	Papillary serous adenocarcinoma
OVC-D23	47	IV	Serous adenocarcinoma
OVC-D24	58	IIc	Serous adenocarcinoma
OVC-D25	57	Ib	Mixed cell adenocarcinoma

[474]

[475] (3-2) 시료 준비 - 혈청 준비 및 질량 스펙트럼 측정

[476] 4배 부피의 메탄올/클로로포름(2:1, v/v)을 25㎕의 혈청과 함께 격렬하게 섞은

후에 10분 동안 실온에서 배양하였다. 혼합물은 4℃에서 10분 동안 6000 × g로 원심 분리하였다. 수득한 상청액을 1시간 동안 농축기(concentrator)에서 완전히 건조시켰으며, 30분 동안 교반기(vortexer)에서 30㎕의 50% 아세토니트릴(acetonitrile)/0.1% 트라이플루오린화 아세트산(trifluoroacetic acid, TFA)으로 용해시켰다.

[477] 메탄올/클로로포름 추출물을 50% 아세토니트릴/0.1% TFA 내에서 알파-시아노-4-하이드록시 시남산(α-cyano-4-hydroxycinnamic acid) 용액과 혼합하였으며(1:12, v/v), 1㎕의 혼합물을 MALDI-타깃 플레이트(target plate)에 위치시켰다. BRC 환자 및 비환자 혈청 추출물의 질량 스펙트럼을 Proteomics Analyzer(Applied Biosystems, Foster City, CA, USA)를 사용하여 측정하였다.

[478] 한 개의 시료에 대해 질량 스펙트럼 데이터는 20번 반복 측정된 스펙트럼의 평균으로 추출된다. 모든 개별 시료의 질량값 구간은 최대 질량값이 약 2500 m/z이 되도록 조정하였다. 실험적 오류를 최소화하기 위하여, 초점 질량(focus mass), 레이저 강도(laser intensity), 타깃 플레이트, 데이터 수집 시각(data acquisition time)을 포함하는 다양한 요소를 점검하였다.

[479] 바람직한 초점 질량 및 레이저 강도로 500 m/z 및 5000이 각각 고정되어 사용되었다. 모든 시료들은 고정된 초점 질량 및 레이저 강도와 함께, 다른 추출 및 다른 데이터 수집 시각하에서 최소 5번 반복 측정하였다. 질량 이온별 가중치를 계산한 집합 C_1의 경우는 추가로 한 번 더 측정하였다.

[480] 따라서, 저질량 이온 검출수단(5000)은 MALDI-TOF 질량분석기를 이용하여 상기와 같은 과정을 통해서 혈청 시료로부터 저질량 이온 질량 스펙트럼을 추출할 수 있다.

[481]

[482] (3-3) 판별 전략

[483] 구성한 판별식이 BRC 특이적인 식이 되기 위해서는 BRC 환자군은 판별식에 의해 정상 대조군뿐만 아니라 다른 암환자군과도 구분되어야 한다. 본 실시예에서는 다른 암환자군으로 CRC 환자군, GC 환자군 및 NHL 환자군을 사용하고자 한다. 한 개의 판별식으로 BRC 환자군과 비환자군(정상 대조군, CRC 환자군, GC 환자군 및 NHL 환자군)을 구분할 수 있는지 종래의 주성분 분석 기반 선형 판별 분석 방법을 적용한 결과를 표 219에 나타내었다. 표 204에서와 같이 완벽한 판별 결과는 아니나, 대체적으로 80% 이상의 우수한 판별 성능을 보인다는 것을 확인할 수 있는데, 이로부터 한 개의 판별식으로 BRC 환자군과 비환자군을 구분할 수 있을 것으로 판단된다.

[484]

[485] 표 219

[Table 219]

						Sensitivity		100.0%
Set C_1	True BRC	True Non-BRC				Specificity	CONT	89.80%
		CONT	CRC	GC	NHL		CRC	91.18%
Predicted BRC	54	5	3	2	2		GC	87.50%
Predicted Non-BRC	0	44	31	14	10		NHL	83.33%

[486]

[487] 도 4 및 표 204에서 확인한 바와 같이 BRC 환자군과 정상 대조군에 대해서는 완벽한 판별 결과를 얻을 수 있었으므로, BRC 환자군과 다른 암환자군이 구분될 수 있는지 살펴보았는데, 그 결과를 표 220에 나타내었다. 위음성 케이스는 없고 위양성 케이스도 하나만 나타나는 등 매우 우수한 판별 결과를 얻을 수 있었다.

[488]

[489] 표 220

[Table 220]

					Sensitivity		100.0%
Set C_1	True BRC	True Non-BRC			Specificity	CRC	100.0%
		CRC	GC	NHL		GC	93.75%
Predicted BRC	54	0	1	0		NHL	100.0%
Predicted Non-BRC	0	34	15	12		Total	98.39%

[490]

[491] 따라서 BRC 환자군과 비환자군을 구분하는 것은 하나의 판별식을 사용하는 방법과, 두 개의 판별식을 사용하는 방법을 채택할 수 있는데, 실시 예에서 두 가지 경우를 모두 설명한다. BRC 환자군과 비환자군을 하나의 식으로 구분하는 경우, 이 식을 제1종 판별식이라고 지칭한다. BRC 환자군과 정상 대조군을 구분하는 제2종 판별식과 BRC 환자군과 다른 암환자군을 구분하는 제3종 판별식을 사용하는 경우, BRC 환자군과 비환자군을 구분하는 것은 이 두 판별식에 의해 모두 BRC로 판별된 경우를 BRC 환자로 판정하고, 두 판별식 중 어느 하나의 판별식으로든 BRC 비환자로 판별된 경우에는 BRC 비환자로

판정하는 방식을 통해 수행될 수 있다.

[492]

[493] (3-4) 제1훈련집합 C_0의 선정 및 질량 이온별 가중치 계산

[494] 표 219 및 표 220에 나타낸 판별 결과가 우수하기는 하나 민감도와 특이도가 모두 100%는 아니다. 본 발명에서는 우선 민감도와 특이도가 소정의 값을 갖는 제1훈련집합 C_0를 선정하고, 이 제1훈련집합 C_0에 대해 질량 이온별 가중치를 계산하였는데, 본 실시 예에서 그 소정의 값은 민감도와 특이도 모두 100%이다.

[495] 도 27을 참조하여 민감도와 특이도가 소정의 값을 갖는 제1훈련집합 C_0를 선정하는 방법에 대하여 설명한다.

[496] 제1판별점수 계산수단(5200)은, 도시된 도 27의 E111 내지 E114 단계들을 통하여, 집합 C_1 내 BRC 환자군 및 비환자군의 저질량 이온 질량 스펙트럼들을 정렬하여 임포트하고(E111), 임포트한 피크 강도들을 정규화하고(E112), 정규화한 피크 강도들을 파레토 스케일링하고(E113), 파레토 스케일링한 피크 강도들에 대해 생물통계학적 분석을 수행하여 판별 점수를 계산하였다(E114).

[497] 다양한 생물통계학적 분석 방법 중 어느 하나를 선택하여 판별 점수를 계산할 수 있으나, 본 실시 예에서는 주성분 분석 기반 선형 판별 분석을 수행하였다. 판별 점수를 통하여 민감도 및 특이도를 계산하였으며(E115), 그 결과는 전술한 표 219와 같다.

[498] 다음으로, 민감도의 문턱값 BN_1과 특이도의 문턱값 BN_2를 설정하여(E116), 민감도 또는 특이도가 각각의 문턱값보다 작은 경우 위양성(false positive) 또는 위음성(false negative) 케이스들을 제외하였다(E117).

[499] 본 실시 예에서는 민감도의 문턱값 BN_1과 특이도의 문턱값 BN_2를 모두 1로 설정함으로써 민감도와 특이도가 모두 100%인 제1훈련집합 C_{01}을 찾았다. 즉 표 219에 나타난 위양성인 열두 케이스를 모두 배제하고, 배제한 집합에 대하여 다시 E111 내지 E115 단계를 수행하였다. 배제한 집합에 대하여 E111 내지 E115 단계를 다시 수행하여도 바로 민감도 및 특이도가 100%가 되지는 않았으며, E111 내지 E117 단계를 수회 반복함으로써 비로소 민감도와 특이도가 모두 100%인 제1훈련집합 C_{01}을 찾을 수 있었다(E118).

[500] BRC 환자군과 비환자군을 구분하는 제1종 판별식의 경우에는 15개의 위양성 케이스들(CONT 7개, CRC 3개, GC 2개 및 NHL 3개)을 배제한 후에 제1훈련집합 C_{01}에 도달하였고, BRC 환자군과 다른 암환자군을 구분하는 제3종 판별식의 경우에는 1개의 위양성 케이스(GC 1개)을 배제한 후에 제1훈련집합 C_{03}에 도달하였는데, 각 제1훈련집합은 민감도와 특이도가 모두 100%인 판별 결과를 준다.

[501] BRC 환자군과 정상 대조군을 구분하는 제2종 판별식의 경우에는 표 204에 나타낸 바와 같이 이미 민감도 및 특이도가 100%이므로 해당 케이스들을 그대로 훈련 집합 C_{02}로 사용하였다. 이 과정을 통해 민감도와 특이도가 모두 100%인 판별 결과를 주는 질량 이온별 인자적재값을 도출할 수 있다(E119).

[502] 상기와 같은 일련의 과정은 상기 인자적재값 계산수단(5300)을 통하여 수행될 수 있다.

[503]

[504] (3-5) 판별식의 적용

[505] 구성한 판별식을 판별 대상 시료에 적용하는 과정을 설명하면 다음과 같다.

[506] 우선 MarkerView™에는 이와 유사한 목적으로 사용할 수 있는 기능이 있다. 즉, 함께 임포트한 시료 데이터 중에서 일부 시료들만을 대상으로 하여 주성분 분석 기반 선형 판별 분석을 적용할 수 있으며, 이렇게 구성한 판별식으로 나머지 시료들을 판별할 수 있다. 이 기능을 이용하면 제1훈련집합과 판별 대상 시료를 함께 임포트한 후 제1훈련집합만을 선택해서 주성분 분석 기반 선형 판별 분석을 수행하여 판별 대상 시료가 어떻게 판정되는지 알 수 있다.

[507] 그러나, MarkerView™의 임포트 과정에서 피크들을 정렬하는 기능(peak alignment)이 수행되는데, 제1훈련집합에 맞추어 판별 대상 시료의 피크들을 정렬하는 기능이 없기 때문에, 제1훈련집합만을 임포트하였을 때의 피크 표(peak table, m/z 열과 시료별 피크 강도 열로 이루어진 행렬)와, 제1훈련집합과 판별 대상 시료를 함께 임포트하였을 때 생성되는 피크 표의 제1훈련집합 부분은 동일하지 않다. 피크 강도 행렬 부분도 다르며, 동일한 피크 강도 행에 대응하는 m/z 값도 항상 동일하게 나타나지는 않는다. 따라서, 제1훈련집합에서 만든 판별식을 판별 대상 시료에 적용하여 판별 점수를 계산하기 위해서는 제1훈련집합과 판별 대상 시료를 함께 임포트했을 때 생성되는 피크 표를 제1훈련집합만을 임포트하였을 때의 피크 표에 재정렬(realignment)하는 작업이 선행되어야 한다.

[508] 여러 개의 판별 대상 시료들을 제1훈련집합과 함께 임포트하는 경우 정렬이 어긋나는 정도가 더욱 심해진다. 따라서 본 실시 예에서는 모든 판별 대상 시료들에 대해서 제1훈련집합에 한 개의 판별 대상 시료를 추가하여 임포트한 후, 재정렬, 정규화, 파레토 스케일링을 수행하였다.

[509] 도 28을 참조하여 보다 상세히 설명하면 다음과 같다.

[510] 먼저, 판별 대상 시료의 저질량 이온 질량 스펙트럼들을 제1훈련집합에 정렬하여 임포트하는 단계를 수행한다(E211).

[511] 다만, 본 실시 예에서는 MarkerView™에는 판별 대상 시료를 제1훈련집합에 정렬하여 임포트하는 기능이 없으므로, 전술한 바와 같이 판별 대상 시료의 저질량 이온 질량 스펙트럼을 제1훈련집합과 함께 임포트한 후 만들어지는 피크 표를 제1훈련집합만을 임포트하였을 때 만들어지는 피크 표에 재정렬하는 프로그램을 만들어 제1훈련집합에 정렬된 판별 대상 시료의 저질량 이온 질량 스펙트럼을 추출하였다. 그러나 재정렬 없이 처음부터 판별 대상 시료를 제1훈련집합에 정렬하여 임포트하는 것이 보다 바람직하고 이것 역시 프로그램을 만들어 구현 가능하다.

[512] 다음으로, 임포트한 피크 강도들을 정규화하고(E212), 정규화한 피크 강도들을

파레토 스케일링하였다(E213).

[513] 다음으로, 파레토 스케일링한 저질량 이온들의 피크 강도와 제1훈련집합에 대한 주성분 분석 기반 선형 판별 분석에 의해 획득된 질량 이온별 인자적재값으로부터 판별 점수를 계산하였다(E214).

[514] 이렇게 계산된 판별 점수가 기준값 BS보다 큰지 여부를 판단하여(E215), 기준값 BS보다 큰 경우 양성으로 판정하고(E216), 기준값 BS보다 작은 경우 음성으로 판정하였다(E217). 본 실시 예에서 기준값 BS는 0인 것이 바람직하다.

[515] 상기와 같은 일련의 과정은 상기 제2정렬수단(5500), 제2판별점수계산 계산수단(5600) 및 유방암 판정수단(5700)을 통하여 수행될 수 있다.

[516] 제1종 판별식을 위해 집합 C_1에서 제1훈련집합 C_{01}을 구성할 때 제외되었던 15명의 비환자군 시료와 제3종 판별식을 위해 집합 C_1에서 제1훈련집합 C_{03}을 구성할 때 제외되었던 1명의 GC 환자군 시료에 대해 상기 (3-4)절에서 계산한 질량 이온별 인자적재값을 적용하여 판별 점수를 계산해 보았다. 제1훈련집합 C_{01} 및 C_{03}을 구성할 때 이미 제외된 케이스들이었기 때문에 위양성 또는 위음성 케이스로 판별될 것으로 예상하였는데, 계산 결과 제1종 판별식 관련 정상 대조군의 한 케이스가 진음성으로 판정된 것을 제외하고는 예상대로 위양성 또는 위음성 케이스로 판별되었다. 상기 (3-4)절에서 계산한 질량 이온별 인자적재값을 적용하여 집합 C_1을 판별한 결과를 도 29와 도 30에 나타내었는데, 도 29는 제1종 판별식, 도 30은 제3종의 판별식의 결과를 보여준다.

[517]

[518] (3-6) 예비 판별식의 구성

[519] 전술한 종래 기술에서는 주성분 분석 기반 선형 판별 분석에서 고려한 모든 질량 이온들을 사용하여 판별 점수를 계산한 후 그 판별 점수에 따라 BRC 환자 여부를 판정하였으나, 본 발명에서는 강건한 판별 성능을 나타내는 판별식을 도출하기 위해 우선 판별 점수에 큰 기여를 하는 질량 이온들만 사용하는 예비 판별식을 구성하였다. "예비 판별식"이란 본 발명에 따라 최종적으로 구하고자 하는 판별식을 도출하는 중간 단계로서의 판별식을 지칭하며, 이를 구성하는 저질량 이온들은 최종 판별식을 구성할 BRC 진단용 저질량 이온들의 "예비 후보군"이 된다.

[520] 도 31의 절차를 통해 10,000개의 질량 이온들 중 판별 점수에 큰 영향을 미치는 소정의 질량 이온들을 선정하였다. 본 실시 예에서 제1종 판별식의 경우 선정된 소정의 질량 이온들의 개수는 376개, 제2종 판별식의 경우는 353개, 제3종 판별식의 경우는 345개였다.

[521] 표 203과 함께 전술한 바와 같이 임포트 조건에서 피크의 최대 개수를 10,000개로 하였고 충분히 많은 시료들을 함께 임포트하였으므로, MarkerView™의 주성분 분석 기반 선형 판별 분석 방법을 통해 구성한 판별식은 10,000개의 항으로 이루어져 있다. 그러나, BRC 환자 및 비환자를 구분함에 있어 10,000개의 항이 모두 동등한 중요성을 가지지는 않을 것이므로, 도 31의 절차에 따라

10,000개의 질량 이온들 중 판별 점수에 큰 영향을 미치는 질량 이온들을 두 단계에 걸쳐 선정하였다. 이 단계는 10,000개의 질량 이온들 중 BRC 환자와 비환자를 구분함에 있어 불필요한 질량 이온들을 제거하는 과정이라 할 수 있다.

[522] 10,000개 항의 값들 중에서 피크 강도와 질량 이온별 인자적재값의 곱의 절댓값이 문턱값 BT_1보다 큰 질량 이온들을 케이스별로 일차적으로 선택하였다(E121). 본 실시 예에서 문턱값 BT_1은 0.1인 것이 바람직하다.

[523] 다음, 케이스별로 일차적으로 선택한 질량 이온들 중에서 제1훈련집합 전체 케이스들 중 문턱값 BT_2 퍼센트 이상의 케이스들에서 공통으로 나타나는 질량 이온들을 이차적으로 선택하였다(E122). 본 실시 예에서 문턱값 BT_2는 50인 것이 바람직하다. 즉, 제2종 판별식의 경우를 예로 들어 설명하면 제1훈련집합인 103개 케이스들 중 최소 52개 이상의 케이스들에서 공통으로 등장하는 질량 이온들로만 예비 판별식을 구성하였다.

[524] 상기와 같은 과정을 통하여 선택한 질량 이온들만으로 다시 판별 점수를 계산하고 이에 따라 민감도 및 특이도를 계산하였다(E123). 다시, 민감도의 문턱값 BN_3와 특이도의 문턱값 BN_4를 설정하여(E124), 민감도 또는 특이도가 각각의 문턱값보다 작은 경우 E121 단계에서 사용된 문턱값 BT_1 및/또는 E122 단계에서 사용된 문턱값 BT_2를 변경하여(E125) E121 내지 E124 단계를 반복하였다. 본 실시 예에서는 민감도의 문턱값 BN_3와 특이도의 문턱값 BN_4가 각각 0.9인 것이 바람직하다.

[525] 이와 같은 단계들을 거쳐 선택한 질량 이온들로 BRC 진단용 저질량 이온들의 예비 후보군을 구성하였는데(E126), 본 실시 예에서는 10,000개의 질량 이온들 중 제1종 판별식의 경우 376개, 제2종 판별식의 경우 353개, 제3종 판별식의 경우 345개의 질량 이온들이 선택되었다.표 221, 222, 223에 제1, 2, 3종 예비 판별식으로 제1훈련집합 C_{01}, C_{02}, C_{03}을 판별한 결과를 나타내었는데, 민감도와 특이도 등 판별 성능이 100%에서 낮아지기는 하였으나 전체 질량 이온 개수의 4%도 되지 않는 질량 이온들만으로 계산한 결과임에도 불구하고, 매우 우수한 판별 결과를 보임을 확인할 수 있다.

[526] 또한, 예비 판별식으로 집합 C_1을 판별한 결과를 도 32, 33 및 34에 나타내었는데, 도 32는 제1종 예비 판별식, 도 33은 제2종 예비 판별식, 도 34는 제3종의 예비 판별식의 결과를 보여준다. 계산에 사용되는 질량 이온의 개수는 급격하게 감소된 것에 비해 판별 점수의 범위는 그렇지 않음을 알 수 있는데, 이로부터 BRC 환자 및 비환자를 구분함에 있어 10,000개의 질량 이온이 모두 필요한 것이 아니라는 것을 확인할 수 있다.

[527]

[528] 표 221

[Table 221]

Set C_1	True BRC	True Non-BRC					Sensitivity	100.0%
		CONT	CRC	GC	NHL		Specificity	96.88%
Predicted BRC	54	1	0	1	1		PPV	94.74%
Predicted Non-BRC	0	41	31	13	8		NPV	100.0%

[529]

[530] 표 222

[Table 222]

				Sensitivity	98.15%
Set C_{02}	True BRC	True CONT		Specificity	97.96%
Predicted BRC	53	1		PPV	98.15%
Predicted Non-BRC	1	48		NPV	97.96%

[531]

[532] 표 223

[Table 223]

Set C_{03}	True BRC	True Non-BRC				Sensitivity	96.30%
		CRC	GC	NHL		Specificity	96.72%
Predicted BRC	52	2	0	0		PPV	96.30%
Predicted Non-BRC	2	32	15	12		NPV	96.72%

[533] 상기와 같은 일련의 과정은 상기 후보이온집합 선택수단을 포함하는 유방암진단용이온 선정수단(5400)을 통하여 수행될 수 있다.

[534]

[535] (3-7) 최종 판별식의 구성

[536] 예비 판별식을 구성하는 과정에서는 임포트한 10,000개의 질량 이온들 중 판별 점수에 수치적으로 큰 기여를 하는 질량 이온들을 추출하였다. 그러나 이 질량 이온들 중에는 제1훈련집합 C_0에서는 문제를 발생시키지 않았으나, 동일한 BRC 환자군 및 비환자군의 혈청에 대해 다시 측정한 질량 스펙트럼에 대한 판별 또는 새로운 BRC 환자군 및 비환자군에 대한 판별에 있어서는 잠재적으로 판별 성능을 저하시킬 수 있는 질량 이온들 역시 포함되어 있을 것이므로 이것들도

적극적으로 제거하는 단계가 필요한데, 최종 판별식의 구성 과정에서는 이 단계를 거쳐 최종적으로 BRC 진단용 저질량 이온들을 결정한다.

[537] 판별식의 강건성을 검증하기 위해 먼저 집합 C_1에 대해 추가적으로 5회 반복 측정 실험을 하였으며, 이와 독립적이며 또한, 서로 독립적인 집합 C_2 및 집합 D에 대해서도 5회 반복 측정 실험을 수행하였다. 질량 스펙트럼의 반복 측정 과정에는 상기 설명한 혈청을 얼리고 녹이는 과정 및 혈청을 새로 메탄올/클로로포름과 혼합하여 추출하는 과정이 개입되는 것 외에, 레이저 빔(laser beam)을 이용한 기화(vaporization), 탈착(desorption), 이온화(ionization) 과정 등도 반복 실험 시 동일하게 진행된다고는 할 수 없으며, 또한, 아직 밝혀지지 않은 다양한 원인들로부터의 외란들도 개입할 여지가 많다. 따라서 반복 측정된 개별 질량 스펙트럼에 대한 판별 점수에 어느 정도의 편차가 발생하는 것은 배제할 수 없을 것이므로 본 실시 예에서는 5회 반복 측정한 시료에 대해 평균 판별 점수를 계산하여 판정을 실시하였다.

[538] 표 224는 종래 기술인 MarkerView™의 주성분 분석 기반 선형 판별 분석 결과인 10,000개 항의 판별식으로 집합 C와 D를 판별한 결과를 나타내며, 표 225는 376개 항을 가지는 제1종 예비 판별식, 353개 항을 가지는 제2종 예비 판별식, 345개 항을 가지는 제3종 예비 판별식으로 집합 C와 D를 판별한 결과를 나타낸다.

[539] 표에서 BRC LOME(breast cancer low-mass ion discriminant equation) 1은 제1종 판별식, BRC LOME 2는 제2종 판별식, BRC LOME 3는 제3종 판별식을 나타내며, 그 뒤에 딸려 있는 숫자는 판별식에 포함되는 저질량 이온들의 개수를 의미한다. 또한, 표 226에는 검증 집합인 집합 D에 대해서만 판별 성능을 나타내었는데, 괄호 안의 숫자는 OVC 환자군을 제외했을 때의 판별 성능이다.

[540]

[541] 표 224

[Table 224]

BRC LOME 1-10000						BRC LOME 1-10000						
Set C	True BRC	True Non-BRC				Set D	True BRC	True Non-BRC				
		CONT	CRC	GC	NHL			CONT	CRC	GC	NHL	OVC
Predicted BRC	104	36	33	0	7	Predicted BRC	46	15	32	0	0	10
Predicted Non-BRC	4	59	30	31	12	Predicted Non-BRC	7	31	56	11	5	15
BRC LOME 2-10000						BRC LOME 2-10000						
Set C	True BRC	True Non-BRC				Set D	True BRC	True Non-BRC				
		CONT	CRC	GC	NHL			CONT	CRC	GC	NHL	OVC
Predicted BRC	100	54	35	1	5	Predicted BRC	46	25	52	0	0	1
Predicted Non-BRC	8	41	28	30	14	Predicted Non-BRC	7	21	36	11	5	24
BRC LOME 3-10000						BRC LOME 3-10000						
Set C	True BRC	True Non-BRC				Set D	True BRC	True Non-BRC				
		CONT	CRC	GC	NHL			CONT	CRC	GC	NHL	OVC
Predicted BRC	90	40	27	1	0	Predicted BRC	41	17	24	0	0	7
Predicted Non-BRC	18	55	36	30	19	Predicted Non-BRC	12	29	64	11	5	18
BRC LOMEs 2 & 3						BRC LOMEs 2 & 3						

Set C	True BRC	True Non-BRC				Set D	True BRC	True Non-BRC				
		CONT	CRC	GC	NHL			CONT	CRC	GC	NHL	OVC
Predicted BRC	88	35	26	0	0	Predicted BRC	35	15	22	0	0	1
Predicted Non-BRC	20	60	37	31	19	Predicted Non-BRC	18	31	66	11	5	24

[542]

[543] 표 225

[Table 225]

BRC LOME 1-376						BRC LOME 1-376						
Set C	True BRC	True Non-BRC				Set D	True BRC	True Non-BRC				
		CONT	CRC	GC	NHL			CONT	CRC	GC	NHL	OVC
Predicted BRC	104	35	33	0	7	Predicted BRC	45	14	33	0	0	10
Predicted Non-BRC	4	60	30	31	12	Predicted Non-BRC	8	32	55	11	5	15
BRC LOME 2-353						BRC LOME 2-353						
Set C	True BRC	True Non-BRC				Set D	True BRC	True Non-BRC				
		CONT	CRC	GC	NHL			CONT	CRC	GC	NHL	OVC
Predicted BRC	99	54	35	3	5	Predicted BRC	46	25	55	0	0	2
Predicted Non-BRC	9	41	28	28	14	Predicted Non-BRC	7	21	33	11	5	23
BRC LOME 3-345						BRC LOME 3-345						
Set C	True BRC	True Non-BRC				Set D	True BRC	True Non-BRC				
		CONT	CRC	GC	NHL			CONT	CRC	GC	NHL	OVC
Predicted BRC	90	40	29	1	0	Predicted BRC	41	17	25	0	0	7
Predicted Non-BRC	18	55	34	30	19	Predicted Non-BRC	12	29	63	11	5	18
BRC LOMEs 2 & 3						BRC LOMEs 2 & 3						

Set C	True BRC	True Non-BRC			
		CONT	CRC	GC	NHL
Predicted BRC	87	35	28	0	0
Predicted Non-BRC	21	60	35	31	19

Set D	True BRC	True Non-BRC				
		CONT	CRC	GC	NHL	OVC
Predicted BRC	35	15	24	0	0	2
Predicted Non-BRC	18	31	64	11	5	23

[544]

[545] 표 226

[Table 226]

Set D	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)
BRC LOME 1-10000	86.79 (86.79)	67.43 (68.67)	44.66 (49.46)	94.40 (93.64)
BRC LOME 1-376	84.91 (84.91)	67.43 (68.67)	44.12 (48.91)	93.65 (92.79)
BRC LOME 1-29	96.23 (96.23)	91.43 (94.67)	77.27 (86.44)	98.77 (98.61)
Set D	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)
BRC LOME 2-10000 &BRC LOME 3-10000	66.04 (66.04)	78.29 (75.33)	47.95 (48.61)	88.39 (86.26)
BRC LOME 2-353 & BRC LOME 3-345	66.04 (66.04)	76.57 (74.00)	46.05 (47.30)	88.16 (86.05)
BRC LOME 2-42 & BRC LOME 3-75	92.45 (92.45)	96.57 (98.67)	89.09 (96.08)	97.69 (97.37)

[546] 10,000개 질량 이온으로 구성된 판별식은 제1훈련집합 C_0에서 완벽한 판별 성능을 보였음에도 불구하고, 집합 D에서 특히 양성예측도가 낮게 나타나는 것을 표 226에서 확인할 수 있다. 제1, 2, 3종 예비 판별식도 제1훈련집합 C_0에서는 매우 우수한 판별 성능(표 221, 222, 223)을 보였음에도 불구하고 집합

D에서의 판별 결과는 만족스럽지 않았다.

[547] 따라서, 본 발명의 바람직한 일 실시 예에서는 예비 판별식을 강건한 판별식으로 개선하고자 도 35의 단계들을 수행하였다.

[548] 먼저, 예비 후보군의 질량 이온들을, 고민감도 집합과 고특이도 집합으로 구분하였다(E131). 여기에서, 고민감도 집합의 질량 이온들은 질량 이온별 민감도가 특이도보다 높은 질량 이온들이며, 고특이도 집합의 질량 이온들은 그 반대이다.

[549] 다음으로, 고민감도 집합의 질량 이온들과 고특이도 집합의 질량 이온들을 각각 질량 이온별 민감도와 특이도의 합의 내림차순으로 정렬한 후{Sns_1, Sns_2, Sns_3 … Sns_I}{Spc_1, Spc_2, Spc_3 … Spc_J}, 각각의 상위 2개의 질량 이온들을 취하고{Sns_1, Sns_2, Spc_1, Spc_2}, 4개의 질량 이온들 중 2개 이상의 질량 이온들로 구성할 수 있는 조합들(11개) 중 최고 성능의 조합을 바이오마커 그룹으로 선정하였다(E132).

[550] 여기에서, 최고 성능의 조합인지 여부는 다음의 기준들에 따라 객관적이고 보편적으로 선택될 수 있다. 다음의 기준들은 중요도의 순서에 따른다.

[551] 기준1) 민감도와 특이도의 합이 큰 조합이 보다 성능이 높다.

[552] 기준2) 질량 이온들의 개수가 적은 조합이 보다 성능이 높다.

[553] 기준3) 진양성 케이스 중 최소 판별 점수와 진음성 케이스 중 최대 판별 점수의 차이가 큰 조합이 보다 성능이 높다.

[554] 다음으로, 고민감도 집합과 고특이도 집합 각각의 그 다음 상위 1개의 질량 이온들{Sns_3, Spc_3}을 추가로 더 취하여 상기 바이오마커 그룹 및 상기 바이오마커 그룹에 상기 질량 이온들{Sns_3, Spc_3} 중 어느 하나 이상을 조합한 4개의 집합들{biomarker group}, {biomarker group, Sns_3}, {biomarker group, Spc_3}, {biomarker group, Sns_3, Spc_3} 중 최고 성능의 집합을 다시 바이오마커 그룹으로 선정한다(E133).

[555] 이러한 과정은, 고민감도 집합 및 고특이도 집합 모두에 추가할 질량 이온이 없을 때까지 반복된다(E134).

[556] 즉, 고민감도 집합 및 고특이도 집합 모두에 추가할 질량 이온이 있을 때에는 상기와 같은 방식(E133)을 반복하고, 고민감도 집합과 고특이도 집합 중 어느 하나에 추가할 질량 이온이 남지 않은 경우에는, 남은 질량 이온이 있는 집합 중 그 다음 상위 1개의 질량 이온{Sns_i 또는 Spc_j}을 추가로 더 취하여 상기 바이오마커 그룹 및 상기 바이오마커 그룹에 상기 질량 이온{Sns_i 또는 Spc_j}를 조합한 2개의 집합들{biomarker group}, {biomarker group, Sen_i 또는 Spc_j} 중 최고 성능의 집합을 다시 바이오마커 그룹으로 선정한다.

[557] 이러한 과정은, 고민감도 집합과 고특이도 집합 중 질량 이온이 남았었던 집합의 질량 이온이 남지 않을 때까지 반복되며, 고민감도 집합과 고특이도 집합 모두에 남은 질량 이온이 없는 경우의 바이오마커 그룹이 바이오마커 그룹1(BG)이 된다(E135).

[558] 예비 후보군에서 바이오마커 그룹1(BG)을 제거하고(E136) 남은 질량 이온들로 다시 고민감도 집합과 고특이도 집합을 구성하고 위의 과정을 반복한다. 이 과정은 고민감도 집합과 고특이도 집합 중 어느 한 집합이 두 개 미만의 질량 이온만을 가질 때까지 반복된다(E137).

[559] 위의 반복 과정을 통해 얻은 바이오마커 그룹1, 2, … 중 정확도순으로 BK개의 바이오마커 그룹을 조합하여 최종 바이오마커 그룹을 형성한다. 여기서 정확도는 전체 케이스 중 진양성 및 진음성 케이스의 비율을 의미한다. 본 실시예에서 BK는 1 내지 3 사이의 자연수인 것이 바람직하다(E138).

[560] 따라서, 상기 최종 바이오마커 그룹의 질량 이온들이 BRC 진단용 저질량 이온들로 결정된다(E139).

[561] 집합 C_1에서, 더 정확하게는 그 부분 집합인 C_0에서 질량 이온들의 예비 후보군을 선정하였는데, 예비 후보군으로부터 최종 바이오마커 그룹을 결정할 때에는 과적합 문제(overfitting)를 해결하기 위하여 집합 C_1에 독립인 집합 C_2도 추가하여 훈련 집합을 확장하였다.

[562] 상기의 과정들을 BRC 환자군과 비환자군을 구분하기 위한 시료들을 대상으로 수행한 결과 제1종 BRC 진단용 저질량 이온으로 29개가 선택되었으며, BRC 환자군과 정상 대조군을 구분하기 위한 시료들을 대상으로 수행한 결과 제2종 BRC 진단용 저질량 이온으로 42개가 선택되었고, BRC 환자군과 다른 암환자군을 구분하기 위한 시료들을 대상으로 수행한 결과 제3종 BRC 진단용 저질량 이온으로 75개가 선택되었다. 제1, 2, 3종 BRC 진단용 저질량 이온들의 질량값은 표 227, 228, 229에 나타내었다. 이와 같은 저질량 이온들을 "제1종 BRC 진단용 저질량 이온들", "제2종 BRC 진단용 저질량 이온들" 및 "제3종 BRC 진단용 저질량 이온들"로 지칭하고, 이를 이용하여 최종적으로 구한 본 발명에 따른 판별식을 "제1종 BRC 진단용 최종 판별식", "제2종 BRC 진단용 최종 판별식" 및 "제3종 BRC 진단용 최종 판별식"으로 지칭한다.

[563]

[564] 표 227

[Table 227]

74.0937	193.0665	279.0841	332.3181	476.6038	562.3074
74.1155	208.0565	280.0847	401.0588	490.3427	583.2323
76.0728	212.0949	282.2777	427.3441	498.3237	584.2415
136.1067	231.0726	313.2638	432.9954	499.3265	646.3851
173.4872	258.1364	331.2024	452.2269	512.3145	

[565]

[566] 표 228

[Table 228]

38.9779	123.0821	225.1870	313.2618	424.3216	538.3428	610.3273
46.0647	130.1539	229.0005	332.3150	426.3389	540.3250	616.3286
74.1164	185.7723	231.0675	342.2482	428.1885	570.3234	618.3352
76.0733	191.1175	244.0962	368.2624	497.3194	580.3281	646.3959
97.0686	208.0530	281.0913	398.3034	513.3193	581.2310	725.3469
122.0777	212.0960	284.3205	416.0901	532.6918	581.3377	757.1117

[567]

[568] 표 229

[Table 229]

38.9736	156.0412	228.0348	331.2036	478.8688	511.3367	583.2284
38.9892	172.3072	231.0726	332.3169	479.8724	518.8776	731.3330
44.0491	178.1330	234.0422	333.3233	480.3180	520.8826	733.3526
44.0656	182.0738	260.1013	337.1047	483.3301	534.2829	734.3563
74.0938	189.9525	279.0843	424.3272	487.3152	535.2882	735.3665
87.0991	192.1294	280.0849	426.3406	488.3287	542.8770	757.0995
104.1316	193.0660	282.2791	432.9948	488.6580	544.7878	757.3512
104.3161	196.0871	289.2960	433.9894	496.4331	544.8728	1465.5872
105.1091	212.3221	298.3425	446.0196	496.7718	546.3358	1466.5971
136.1021	217.0923	313.2630	454.3014	497.7764	559.2911	
155.1798	222.0231	316.3269	469.2924	502.8741	568.1146	

[569]

[570] 상기와 같은 일련의 과정은 상기 최종이온집합 선택수단을 포함하는 유방암진단용이온 선정수단(5400)을 통하여 수행될 수 있다.

[571]

[572] **(3-8) 최종 판별식의 적용 및 분석**

[573] 집합 D에 대하여 제1종, 또는 제2종 및 제3종 BRC 진단용 저질량 이온들을 이용한 제1종, 또는 제2종 및 제3종 BRC 진단용 최종 판별식을 도 28의 방법에 따라 적용하면 그 판정 결과를 획득할 수 있다.

[574] 최종 판별식으로 판정한 결과를 도 36, 37 및 표 226, 230에 나타내었다. 도 36 및 37은 5회 판별 점수의 평균 판별 점수로 판정한 결과를 나타내는데, 도 36은 집합 C, 도 37은 집합 D의 판정 결과를 나타낸다.

[575]

[576] 亞 230

[Table 230]

BRC LOME 1-29						BRC LOME 1-29						
Set C	True BRC	True Non-BRC				Set D	True BRC	True Non-BRC				
		CONT	CRC	GC	NHL			CONT	CRC	GC	NHL	OVC
Predicted BRC	108	2	2	1	0	Predicted BRC	51	2	6	0	0	7
Predicted Non-BRC	0	93	61	30	19	Predicted Non-BRC	2	44	82	11	5	18
BRC LOME 2-42						BRC LOME 2-42						
Set C	True BRC	True Non-BRC				Set D	True BRC	True Non-BRC				
		CONT	CRC	GC	NHL			CONT	CRC	GC	NHL	OVC
Predicted BRC	93	0	12	9	12	Predicted BRC	49	1	28	2	1	6
Predicted Non-BRC	15	95	51	22	7	Predicted Non-BRC	4	45	60	9	4	19
BRC LOME 3-75						BRC LOME 3-75						
Set C	True BRC	True Non-BRC				Set D	True BRC	True Non-BRC				
		CONT	CRC	GC	NHL			CONT	CRC	GC	NHL	OVC
Predicted BRC	106	31	1	1	1	Predicted BRC	53	22	1	0	0	8
Predicted Non-BRC	2	64	62	30	18	Predicted Non-BRC	0	24	87	11	5	17
BRC LOMEs 2 & 3						BRC LOMEs 2 & 3						

Set C	True BRC	True Non-BRC			
		CONT	CRC	GC	NHL
Predicted BRC	91	0	1	0	1
Predicted Non-BRC	17	95	62	31	18

Set D	True BRC	True Non-BRC				
		CONT	CRC	GC	NHL	OVC
Predicted BRC	49	1	1	0	0	4
Predicted Non-BRC	4	45	87	11	5	21

[577]

[578] 증 집합인 집합 D에서의 판별 성능으로 평가하면, 제1종 BRC 진단용 최종 판별식의 결과에 비해, 제2종 및 제3종의 BRC 진단용 최종 판별식의 결과가 더 우수함을 확인할 수 있다. 제2종 및 제3종의 BRC 진단용 최종 판별식을 사용하는 경우에는 훈련 집합에 포함되지 않았던 OVC 환자군을 검증 집합에 포함하는 경우에도 집합 D에서 민감도, 특이도, 양성예측도, 음성예측도가 모두 85% 이상이었다.

[579] 반면 제1종 BRC 진단용 최종 판별식을 사용하는 경우에는 훈련 집합에 포함되지 않았던 OVC 환자군을 검증 집합에서 제외하는 경우에만 집합 D에서 민감도, 특이도, 양성예측도, 음성예측도가 모두 85% 이상이었다. 그러나 대체적으로 보아 제1종의 BRC 진단용 최종 판별식도 우수한 판별 결과를 보인다고 할 수 있다.

[580] 본 발명을 통해 혈청의 저질량 이온 질량 스펙트럼을 분석하여 BRC 환자와 비환자를 높은 판별 성능을 갖고 판정할 수 있었다.

[581]

[582]

[583] **4. 위암을 진단하기 위한 암 진단 장치의 실시 예**

[584]

[585] 도 38은 본 발명의 GC를 진단하기 위한 도 7의 암 진단부를 더욱 상세히 나타낸 블록도이다.

[586] 도시된 바와 같이 본 발명에 따른 암 진단부는, 훈련 후보 집합인 상기 위암 환자 및 비환자 케이스들의 저질량 이온 질량 스펙트럼들을 정렬하는 제1정렬수단(6100); 정렬된 상기 질량 스펙트럼에 대해 생물통계학적 분석을 수행하여 판별 점수를 계산하는 제1판별점수 계산수단(6200); 상기 판별 점수에 따라 민감도 및 특이도를 계산하고, 이를 기준으로 제1훈련집합을 선정하여 저질량 이온별 인자적재값을 계산하는 인자적재값 계산수단(6300); 후보 조건을 만족하는 후보 저질량 이온들 중 판별 성능을 기반으로 하여 위암 진단용 저질량

이온들을 선택하는 위암진단용이온 선정수단(6400); 판별 대상 생물학적 시료의 저질량 이온 질량 스펙트럼을 상기 제1훈련집합에 정렬하는 제2정렬수단(6500); 상기 판별 대상의 저질량 이온의 피크 강도와 상기 인자적재값으로부터 판별 점수를 계산하는 제2판별점수 계산수단(6600); 및 상기 판별 점수에 따라 상기 판별 대상을 위암의 양성 또는 음성으로 판정하는 위암 판정수단(6700)을 포함하되, 상기 위암진단용이온 선정수단(6400)은; 상기 다수의 위암 환자 및 비환자 케이스들을, 다수의 위암 환자 케이스들과 다수의 정상인 케이스들로 구성되는 제1종 판별 케이스들과, 상기 다수의 위암 환자 케이스들과 다수의 대장암 환자 케이스들로 구성되는 제2종 판별 케이스들과, 상기 다수의 위암 환자 케이스들과 다수의 유방암 환자 케이스들로 구성되는 제3종 판별 케이스들과, 상기 다수의 위암 환자 케이스들과 다수의 비호지킨림프종(non-Hodgkin lymphoma, NHL) 환자 케이스들로 구성되는 제4종 판별 케이스들로 구분하거나, 상기 다수의 위암 환자 및 비환자 케이스들을, 상기 제1종 판별 케이스들과 상기 다수의 위암 환자 및 정상인 케이스들과 다수의 대장암, 유방암 및 비호지킨림프종 환자 케이스들로 구성되는 제5종 판별 케이스들로 구분하고, 상기 제1종 판별 케이스들, 상기 제2종 판별 케이스들, 상기 제3종 판별 케이스들, 상기 제4종 판별 케이스들 및 상기 제5종 판별 케이스들에 대해 각각 실행되어, 상기 위암 진단용 저질량 이온들이, 상기 제1종 판별 케이스에 대한 제1종 위암 진단용 저질량 이온들, 상기 제2종 판별 케이스에 대한 제2종 위암 진단용 저질량 이온들, 상기 제3종 판별 케이스에 대한 제3종 위암 진단용 저질량 이온들, 상기 제4종 판별 케이스에 대한 제4종 위암 진단용 저질량 이온들 및 상기 제5종 판별 케이스에 대한 제5종 위암 진단용 저질량 이온들로 구분되는 것을 특징으로 한다.

[587] 이를 위하여, 저질량 이온 검출부(1000)는; 다수의 위암 환자 및 비환자 케이스들의 생물학적 시료로부터 질량분석기를 사용하여 상기 저질량 이온의 피크 강도를 검출하여 상기 저질량 이온의 질량 스펙트럼을 추출한다.

[588] 아울러, 상기 GC를 진단하기 위한 암 진단부의 더욱 세세한 구성 요소들은, 전술한 상기 암 진단 장치에서의 도9 내지 도13을 통하여 설명한 구성 요소들과 대동소이하므로, 여기서 이에 대한 세세한 구성의 도시 및 설명은 생략하기로 하고, 이하 본 발명의 일 실시 예에 대하여 상세히 설명한다.

[589] 본 발명의 암 진단 장치는 도 14에 도시된 바와 같이 하드웨어로 구성되거나 또는 프로그램 구조에 의한 소프트웨어로 구성될 수도 있으며, 이하에서는 일 예로서 첨부된 순서도의 프로세스를 참조하여 소프트웨어로 구성된 GC를 진단하기 위한 암 진단 장치에 대하여 상세히 설명하기로 한다.

[590]

[591] (4-1) 시료 준비 - 혈청 수집 대상

[592] 전술한 표 301의 49명의 GC 환자군, 전술한 표 302의 84명의 정상 대조군, 표 305의 77명의 CRC 환자군, 표 306의 54명의 BRC 환자군 및 표 307의 24명의

비호지킨림프종 환자군으로부터 혈청을 수집하였다.

[593]

[594] 표 305

[Table 305]

CRC	Sex	Ageyear	Stage	Location	Cell Type	CEAng/mL
CRC-E1	M	77	I	A-colon	AC	1.8
CRC-E2	M	50	I	Rectum	AC	1.9
CRC-E3	F	47	I	S-colon	AC	0.7
CRC-E4	F	82	I	A-colon	AC	1.1
CRC-E5	M	59	I	Rectum	AC	1.9
CRC-E6	M	73	I	Rectum	AC	3.6
CRC-E7	M	71	I	S-colon	AC	3.6
CRC-E8	M	71	I	Rectum	AC	9.8
CRC-E9	F	47	I	Rectum	AC	3.9
CRC-E10	F	54	I	Rectum	AC	1.6
CRC-E11	M	73	I	S-colon	AC	7.1
CRC-E12	F	74	I	S-colon	AC	2.3
CRC-E13	M	75	II	A-colon	AC	2.1
CRC-E14	F	81	II	S-colon	AC	4.1
CRC-E15	F	76	II	Rectum	AC	25.3
CRC-E16	F	71	II	A-colon	AC	1.6
CRC-E17	M	72	II	A-colon	AC	3.8
CRC-E18	F	82	II	S-colon	AC	1.8
CRC-E19	F	68	II	D-colon	AC	1.7
CRC-E20	M	71	II	S-colon	AC	3.6
CRC-E21	F	67	II	A-colon	AC	1.9
CRC-E22	M	45	II	D-colon	MAC	3.3
CRC-E23	M	60	II	S-colon	AC	2.8
CRC-E24	M	74	II	S-colon	AC	5.3
CRC-E25	M	57	II	Rectum	AC	7.3
CRC-E26	F	51	II	Rectum	AC	6.7
CRC-E27	M	79	II	S-colon	AC	6.2
CRC-E28	F	59	II	A-colon	AC	1

CRC-E29	M	62	II	S-colon	AC	-
CRC-E30	M	84	II	S-colon	AC	11.3
CRC-E31	M	68	II	Rectum	AC	5.8
CRC-E32	M	54	II	A-colon	AC	1.1
CRC-E33	F	51	II	D-colon	AC	5.9
CRC-E34	F	56	III	S-colon	AC	1.2
CRC-E35	M	52	III	S-colon	AC	3.2
CRC-E36	F	59	III	S-colon	AC	1.7
CRC-E37	F	73	III	S-colon	AC	5.7
CRC-E38	M	70	III	S-colon	AC	3.6
CRC-E39	M	68	III	A-colon	AC	9.2
CRC-E40	F	55	III	Rectum	AC	2.1
CRC-E41	F	61	III	A-colon	AC	12.7
CRC-E42	M	59	III	S-colon	AC	2.7
CRC-E43	M	67	III	Rectum	AC	9.5
CRC-E44	M	48	III	S-colon	AC	1.3
CRC-E45	M	58	III	Rectum	AC	1.7
CRC-E46	F	50	III	S-colon	AC	4.8
CRC-E47	F	51	III	S-colon	AC	7
CRC-E48	F	74	III	T-colon	AC	2.5
CRC-E49	M	60	III	Rectum	AC	3.5
CRC-E50	M	52	III	S-colon	AC	2.5
CRC-E51	M	54	III	A-colon	AC	5.3
CRC-E52	M	82	III	S-colon	AC	2.4
CRC-E53	M	54	III	S-colon	AC	5.3
CRC-E54	F	52	III	S-colon	AC	22.1
CRC-E55	M	61	III	Rectum	AC	128.1
CRC-E56	F	47	III	S-colon	AC	1.2
CRC-E57	M	71	III	A-colon	AC	8.2
CRC-E58	M	52	III	S-colon	AC	4.1
CRC-E59	F	64	III	S-colon	AC	6.8

CRC-E60	F	51	III	S-colon	AC	1.2
CRC-E61	M	55	III	A-colon	AC	1.2
CRC-E62	M	62	III	Rectum	AC	2.5
CRC-E63	M	38	III	Rectum	AC	6.1
CRC-E64	F	65	III	D-colon	AC	3.5
CRC-E65	M	49	III	S-colon, T-colon	AC	3.8
CRC-E66	M	66	III	S-colon	AC	10.7
CRC-E67	F	54	III	S-colon	AC	8.8
CRC-E68	F	70	IV	Rectum	AC	3.9
CRC-E69	M	68	IV	Rectum	AC	6
CRC-E70	M	53	IV	Rectum	AC	54.7
CRC-E71	F	63	IV	D-colon	AC	12.3
CRC-E72	F	63	IV	A-colon	AC	1.4
CRC-E73	M	66	IV	S-colon	AC	6.4
CRC-E74	F	50	IV	Rectum	AC	62
CRC-E75	M	57	IV	Rectum	AC	6.4
CRC-E76	M	57	IV	S-colon	AC	41.7
CRC-E77	M	48	IV	A-colon	AC	59.4

[595] AC: Adenocarcinoma

[596] MAC: Mucinous adenocarcinoma

[597]

[598] 표 306

[Table 306]

BRC	Sex	Agey ear	Node	ER	ER%	PR	PR%	HER2	Tumor Size cm
BRC-E1	F	48	-	5	33-66%	6	33-66%	2	-
BRC-E2	F	35	-	6	33-66%	6	33-66%	1	-
BRC-E3	F	45	pN1a	5	33-66%	5	33-66%	0	1.5
BRC-E4	F	61	-	0	0%	0	0%	2	-
BRC-E5	F	70	pN0(sn)	0	0%	0	0%	1	<0.1
BRC-E6	F	58	ypN0	3	<10%	3	10-33%	3	0.5
BRC-E7	F	49	ypN0(i+)	0	0%	0	0%	2	1.9
BRC-E8	F	49	ypN2a	0	0%	0	0%	1	2.5
BRC-E9	F	39	pN1a	6	33-66%	7	>66%	1	2.2
BRC-E10	F	48	ypN2a	6	33-66%	4	<10%	3	5.8
BRC-E11	F	39	-	0	0%	0	0%	1	-
BRC-E12	F	56	pN1a	6	33-66%	6	33-66%	0	2.8
BRC-E13	F	59	pN0(sn)	6	33-66%	2	<10%	1	2.3
BRC-E14	F	31	pN1a	5	33-66%	4	10-33%	1	2.2
BRC-E15	F	46	pN3a	6	33-66%	6	33-66%	1	3.5
BRC-E16	F	56	-	7	>66%	4	10-33%	1	-
BRC-E17	F	55	-	0	0%	0	0%	2	-
BRC-E18	F	46	pN0	0	0%	0	0%	0	1.5
BRC-E19	F	60	ypN0	0	0%	0	0%	3	1.9
BRC-E20	F	49	pN0(sn)	5	33-66%	2	<10%	2	1.5
BRC-E21	F	55	pN1mi	0	0%	0	0%	3	1.8
BRC-E22	F	65	pN0	6	33-66%	6	33-66%	0	1.7
BRC-E23	F	35	ypN2a	6	66%	4	10-33%	2	2.6
BRC-E24	F	46	pN1a	6	33-66%	6	33-66%	3	2.5
BRC-E25	F	45	pN0(sn)	6	33-66%	6	33-66%	1	0.8
BRC-E26	F	42	pN0(sn)	3	10-33%	6	33-66%	0	1
BRC-E27	F	58	pN0(sn)	6	33-66%	6	33-66%	1	1.5
BRC-E28	F	62	pN1a	0	0%	0	0%	2	2.2

BRC-E29	F	61	-	0	0%	0	0%	1	-
BRC-E30	F	60	-	-	-	-	-	-	-
BRC-E31	F	51	-	-	-	-	-	-	-
BRC-E32	F	42	pN0	7	>66%	7	>66%	2	-
BRC-E33	F	43	pN0(sn)	3	10-33%	4	10-33%	0	2.3
BRC-E34	F	60	pN0(sn)	0	0%	0	0%	1	2.3
BRC-E35	F	61	-	6	33-66%	0	0%	2	-
BRC-E36	F	61	pN0(sn)	0	0%	2	<10%	2	1.8
BRC-E37	F	49	-	-	-	-	-	-	-
BRC-E38	F	45	ypN0	0	0%	0	0%	0	0.9
BRC-E39	F	59	pN0	0	0%	0	0%	3	1.1
BRC-E40	F	43	pN1	0	0%	0	0%	0	1.5
BRC-E41	F	46	pN1	8	100%	8	100%	0	1.3
BRC-E42	F	48	pN0	6	50-60%	5	10-20%	3	1.3
BRC-E43	F	39	pN0	0	0%	0	0%	0	2.2
BRC-E44	F	66	pN0	8	95%	8	95%	0	1.7
BRC-E45	F	39	ypN0	0	0%	0	0%	0	DCIS
BRC-E46	F	37	pN0	7	70-80%	8	80%	3	1.5
BRC-E47	F	64	pN0	8	95%	8	95%	0	0.5
BRC-E48	F	44	ypN1	7	90%	8	95%	0	2
BRC-E49	F	50	pN2	8	95%	8	100%	0	1.1
BRC-E50	F	47	pN0	7	70%	7	50-60%	1	0.5
BRC-E51	F	44	pN1	8	90%	8	95%	1	0.6
BRC-E52	F	50	pN0	0	0%	0	0%	2	2.2
BRC-E53	F	53	pN0	7	95%	8	95%	0	1.1
BRC-E54	F	65	pN0	8	95%	7	40%	0	1.5

[599]

[600] 표 307

[Table 307]

NHL	Sex	Agey ear	Stage	Involved Site	Subtype	IPI
NHL-E1	M	44	1	stomach	DLBL	1
NHL-E2	M	39	1	nasal cavity	NK/T cell L	1
NHL-E3	M	41	1	inguinal LN	ALCL	0
NHL-E4	F	49	1	mandibular area	DLBL	0
NHL-E5	F	48	1	neck, submandibular	DLBL	0
NHL-E6	M	63	2	stomach	DLBL	1
NHL-E7	M	64	2	stomach	DLBL	2
NHL-E8	M	52	2	spleen, pancreatic LN	DLBL	1
NHL-E9	M	42	2	multiple	DLBL	2
NHL-E10	M	54	2	stomach	DLBL	1
NHL-E11	F	41	2	stomach	DLBL	1
NHL-E12	F	66	2	gum, submandibular	DLBL	1
NHL-E13	M	65	3	multiple	DLBL	3
NHL-E14	M	65	3	multiple	DLBL	3
NHL-E15	M	65	3	multiple	Follicular L	2
NHL-E16	M	58	3	multiple	DLBL	2
NHL-E17	M	40	4	multiple	DLBL	3
NHL-E18	F	57	4	multiple	DLBL	3
NHL-E19	F	24	4	multiple	DLBL	4
NHL-E20	M	56	4	multiple	DLBL	3
NHL-E21	F	76	4	multiple	DLBL	3
NHL-E22	F	69	4	multiple	Mantle cell L	4
NHL-E23	F	64	4	multiple	DLBL	5
NHL-E24	M	44	4	multiple	DLBL	2

[601]

[602] 또한, 이 288명을 집합 E_1으로 하여 후술하는 바와 같이 그 부분 집합 E_0로 제1훈련집합을 구성하였으며, 이 제1훈련집합에 대한 생물통계학적 분석을 통해 질량 이온별 가중치(인자적재값)를 계산하고, 예비 판별식을 획득하였다.

또한, 이 집합 E_1 외에 표 308의 48명의 GC 환자군, 표 309의 83명의 정상 대조군, 표 310의 175명의 CRC 환자군, 표 311의 54명의 BRC 환자군 및 표 312의 22명의 NHL 환자군을 집합 E_2(제2훈련집합)로 하여 훈련 집합을 확장하였다. 즉 예비 판별식을 구성하는 저질량 이온들의 예비 후보군으로부터 후술할 방법에 따라 GC 진단용 저질량 이온들을 확인할 때에는 서로 독립적인 집합인 집합 E_1과 집합 E_2의 합집합, 즉 집합 E를 훈련 집합으로 사용하였다.

[603]

[604] 표 308

[Table 308]

GC	Sex	Ageyear	CEAng/mL	Stage
GC-E50	M	32	-	I
GC-E51	M	71	3.54	I
GC-E52	M	56	2.83	I
GC-E53	F	40	-	I
GC-E54	M	62	-	I
GC-E55	M	79	-	I
GC-E56	M	81	-	I
GC-E57	M	52	-	I
GC-E58	M	53	-	I
GC-E59	M	72	-	II
GC-E60	F	49	-	II
GC-E61	M	69	-	II
GC-E62	M	72	-	II
GC-E63	F	49	-	II
GC-E64	M	62	-	II
GC-E65	M	67	-	II
GC-E66	F	64	-	II
GC-E67	F	40	-	II
GC-E68	M	53	1	III
GC-E69	M	42	0.69	III
GC-E70	M	81	-	III
GC-E71	M	70	1.26	III
GC-E72	F	81	-	III
GC-E73	F	36	-	III
GC-E74	M	46	-	III
GC-E75	M	62	-	III
GC-E76	M	51	-	III
GC-E77	F	42	<0.4	IV
GC-E78	M	49	104.73	IV

GC-E79	M	65	1.69	IV
GC-E80	F	57	6.98	IV
GC-E81	M	55	2.03	IV
GC-E82	F	51	0.51	IV
GC-E83	M	63	27.18	IV
GC-E84	M	51	1.93	IV
GC-E85	M	64	2.41	IV
GC-E86	M	62	2.72	IV
GC-E87	F	40	0.64	IV
GC-E88	M	66	11.68	IV
GC-E89	M	51	5.6	IV
GC-E90	M	66	1.22	IV
GC-E91	M	70	-	IV
GC-E92	F	71	-	IV
GC-E93	F	52	-	IV
GC-E94	M	68	-	IV
GC-E95	M	68	-	IV
GC-E96	F	33	-	IV
GC-E97	M	31	-	IV

[605]

[606] 표 309

[Table 309]

Control	Sex	Ageyear	CEAng/mL
CONT-E85	F	67	1.5
CONT-E86	F	45	0.6
CONT-E87	M	30	1
CONT-E88	M	55	1.2
CONT-E89	M	54	2.1
CONT-E90	M	69	2.8
CONT-E91	M	53	1.8
CONT-E92	F	47	1.7
CONT-E93	M	53	3.2
CONT-E94	F	49	1.4
CONT-E95	M	62	1.7
CONT-E96	M	31	2.3
CONT-E97	M	40	0.8
CONT-E98	F	49	1.4
CONT-E99	F	33	1.7
CONT-E100	M	51	3.4
CONT-E101	M	52	2
CONT-E102	F	66	1.3
CONT-E103	F	65	1.4
CONT-E104	M	50	1.4
CONT-E105	M	54	1.3
CONT-E106	M	68	1.6
CONT-E107	M	59	2.5
CONT-E108	F	51	2.1
CONT-E109	F	39	0.8
CONT-E110	F	50	1.9
CONT-E111	F	64	2.9
CONT-E112	F	52	1.9
CONT-E113	F	37	2.1

CONT-E114	F	49	2.6
CONT-E115	F	30	<0.5
CONT-E116	F	49	2.1
CONT-E117	F	38	0.6
CONT-E118	F	59	1.6
CONT-E119	F	41	1.8
CONT-E120	F	48	1.2
CONT-E121	F	39	0.5
CONT-E122	F	51	1.1
CONT-E123	F	44	1.5
CONT-E124	F	38	1.5
CONT-E125	F	48	1.9
CONT-E126	F	70	4.8
CONT-E127	F	38	2.8
CONT-E128	F	50	1.1
CONT-E129	F	54	1.8
CONT-E130	F	58	3.1
CONT-E131	M	65	2.8
CONT-E132	M	66	0.8
CONT-E133	F	54	1.6
CONT-E134	M	50	1.9
CONT-E135	F	60	1.1
CONT-E136	F	55	8.8
CONT-E137	M	62	0.9
CONT-E138	M	65	2.3
CONT-E139	M	52	2.4
CONT-E140	F	64	1.7
CONT-E141	M	57	0.8
CONT-E142	F	54	<0.5
CONT-E143	F	59	0.8
CONT-E144	F	65	1.6

CONT-E145	F	68	1.6
CONT-E146	F	51	1.7
CONT-E147	F	62	1.3
CONT-E148	F	63	1.6
CONT-E149	F	60	1.9
CONT-E150	F	68	1.4
CONT-E151	F	62	1.9
CONT-E152	F	68	5.6
CONT-E153	M	63	4.5
CONT-E154	M	50	2.1
CONT-E155	F	53	2.3
CONT-E156	M	60	3.3
CONT-E157	M	64	1.8
CONT-E158	F	63	1.1
CONT-E159	M	53	2
CONT-E160	F	51	2
CONT-E161	F	42	-
CONT-E162	M	41	-
CONT-E163	M	40	-
CONT-E164	M	51	-
CONT-E165	F	59	-
CONT-E166	F	57	-
CONT-E167	M	47	-

[607]

[608] 표 310

[Table 310]

CRC	Sex	Ageyear	Stage	Location	Cell Type	CEAng/mL
CRC-E78	M	50	I	S-colon	AC	2.5
CRC-E79	M	56	I	S-colon	AC	7.3
CRC-E80	M	61	I	Rectum	AC	7.7
CRC-E81	F	78	I	Rectum	AC	2.6
CRC-E82	M	64	I	S-colon	AC	1.8
CRC-E83	F	50	I	Rectum	AC	1.6
CRC-E84	F	59	I	Rectum	AC	1.6
CRC-E85	M	71	I	Rectum	AC	83.7
CRC-E86	M	59	I	S-colon	AC	3
CRC-E87	M	64	I	Rectum	AC	2.5
CRC-E88	M	49	I	Rectum	AC	6.6
CRC-E89	F	65	II	S-colon	AC	2.1
CRC-E90	M	77	II	A-colon	AC	1.5
CRC-E91	M	71	II	D-colon	AC	4.1
CRC-E92	F	66	II	Rectum	AC	4.3
CRC-E93	F	49	II	A-colon	AC	1.6
CRC-E94	F	79	II	A-colon	AC	2.9
CRC-E95	M	69	II	S-colon	AC	4.2
CRC-E96	M	66	II	S-colon	AC	12
CRC-E97	M	74	II	A-colon	AC	1.5
CRC-E98	M	69	II	T-colon	AC	1.2
CRC-E99	M	43	II	S-colon	AC	2.2
CRC-E100	F	67	II	A-colon	AC	1.4
CRC-E101	M	72	II	A-colon	AC	4.9
CRC-E102	F	69	II	S-colon, A-colon	AC	5.1
CRC-E103	M	39	II	S-colon	AC	2.9
CRC-E104	M	54	II	Rectum	AC	4.6

CRC-E105	M	58	II	S-colon	AC	2.9
CRC-E106	M	65	II	S-colon	AC	1.7
CRC-E107	F	52	II	S-colon	AC	<0.5
CRC-E108	F	76	II	S-colon	AC	2.2
CRC-E109	M	51	II	S-colon	ASC	8.6
CRC-E110	F	79	III	Rectum	AC	14.1
CRC-E111	F	44	III	S-colon	AC	1.4
CRC-E112	M	66	III	Rectum	AC	1.2
CRC-E113	M	53	III	A-colon	AC	4.2
CRC-E114	M	64	III	T-colon	AC	1.8
CRC-E115	F	42	III	S-colon	AC	0.8
CRC-E116	M	49	III	Rectum	AC	2.7
CRC-E117	M	68	III	Rectum	AC	3.9
CRC-E118	M	51	III	S-colon	AC	5.2
CRC-E119	M	64	III	Rectum	AC	7.7
CRC-E120	M	42	III	S-colon	AC	2.8
CRC-E121	F	43	III	A-colon	AC	4.7
CRC-E122	M	66	III	S-colon	AC	9.1
CRC-E123	M	37	III	Rectum	AC	3.7
CRC-E124	F	81	III	Rectum	AC	8.4
CRC-E125	F	73	III	S-colon	AC	1.7
CRC-E126	M	54	III	Rectum	AC	6.4
CRC-E127	F	58	III	Rectum	AC	21.3
CRC-E128	F	42	III	Rectum	AC	0.7
CRC-E129	M	62	III	S-colon	AC	10.8
CRC-E130	F	60	III	S-colon, A-colon	AC	28.5
CRC-E131	F	73	III	Rectum	AC	3.7
CRC-E132	F	54	III	D-colon	AC	1122.2
CRC-E133	F	60	III	A-colon	AC	30.4
CRC-E134	M	43	III	A-colon	MAC	77.6

CRC-E135	F	69	III	Rectum	AC	1
CRC-E136	M	72	III	A-colon	AC	2.4
CRC-E137	F	52	III	S-colon	AC	9.2
CRC-E138	M	52	III	S-colon	AC	3.2
CRC-E139	F	55	III	Rectum	AC	0.9
CRC-E140	M	77	III	S-colon	AC	2.5
CRC-E141	F	47	III	S-colon	AC	1.5
CRC-E142	M	48	III	S-colon	AC	1.7
CRC-E143	F	72	IV	A-colon	AC	73.4
CRC-E144	F	69	IV	A-colon	AC	49
CRC-E145	M	75	IV	S-colon	AC	16.7
CRC-E146	M	72	IV	Rectum	SC	8.2
CRC-E147	M	73	IV	Rectum	AC	52.2
CRC-E148	M	54	IV	A-colon	AC	2
CRC-E149	M	67	IV	Rectum	AC	16.2
CRC-E150	F	66	IV	S-colon	AC	18.5
CRC-E151	F	78	IV	A-colon	AC	12.6
CRC-E152	F	54	IV	S-colon	AC	27.9
CRC-E153	M	70	II	Rectum	AC	1.3
CRC-E154	M	55	II	Rectum	AC	22
CRC-E155	M	62	II	Rectum	AC	6.1
CRC-E156	M	64	III	Rectum	AC	4.8
CRC-E157	M	62	IV	Rectum	AC	25.3
CRC-E158	M	51	III	Rectum	AC	149.3
CRC-E159	F	45	II	Rectum	AC	2.7
CRC-E160	F	49	II	Rectum	AC	2.1
CRC-E161	F	45	0	Rectum	AC	0.9
CRC-E162	M	62	III	Rectum	AC	2.4
CRC-E163	M	54	0	Rectum	AC	6.9
CRC-E164	M	45	0	Rectum	AC	7.4
CRC-E165	F	54	0	Rectum	AC	3.6

CRC-E166	M	69	II	Rectum	AC	24
CRC-E167	M	51	I	Rectum	AC	2.7
CRC-E168	M	45	I	Rectum	AC	3.2
CRC-E169	M	67	I	Rectum	AC	2.9
CRC-E170	M	60	I	Rectum	AC	1.5
CRC-E171	M	49	0	Rectum	AC	0.8
CRC-E172	M	71	I	Rectum	AC	9.8
CRC-E173	M	62	III	Rectum	AC	2.5
CRC-E174	M	54	II	Rectum	AC	4.6
CRC-E175	M	56	II	Rectum	AC	3
CRC-E176	F	71	III	Rectum	AC	6.7
CRC-E177	M	73	0	Rectum	AC	61.5
CRC-E178	F	50	III	Rectum	AC	2.2
CRC-E179	F	49	0	Rectum	AC	1.6
CRC-E180	F	42	III	Rectum	AC	9.9
CRC-E181	M	61	III	Rectum	AC	68.1
CRC-E182	F	72	II	Rectum	AC	8
CRC-E183	F	69	III	Rectum	AC	11.3
CRC-E184	M	58	II	Rectum	AC	5.3
CRC-E185	M	56	I	Rectum	AC	24.8
CRC-E186	M	72	III	Rectum	AC	1.4
CRC-E187	M	62	III	Rectum	AC	1.6
CRC-E188	M	55	II	Rectum	AC	2.4
CRC-E189	F	71	III	Rectum	AC	1.3
CRC-E190	M	59	III	Rectum	AC	2.8
CRC-E191	M	52	II	Rectum	AC	4
CRC-E192	M	47	III	Rectum	AC	2.3
CRC-E193	M	58	II	Rectum	AC	1.1
CRC-E194	M	60	0	Rectum	AC	2
CRC-E195	M	64	I	Rectum	AC	2
CRC-E196	M	41	III	Rectum	AC	1.6

CRC-E197	M	48	I	Rectum	AC	0.8
CRC-E198	M	58	II	Rectum	AC	1.1
CRC-E199	M	61	I	Rectum	AC	2.6
CRC-E200	M	63	I	Rectum	AC	1.3
CRC-E201	F	52	II	Rectum	AC	1.6
CRC-E202	M	53	II	Rectum	AC	2
CRC-E203	M	64	I	Rectum	AC	2
CRC-E204	M	73	II	Rectum	AC	5.6
CRC-E205	M	41	III	Rectum	AC	1.6
CRC-E206	M	57	III	Rectum	AC	2
CRC-E207	M	48	I	Rectum	AC	0.8
CRC-E208	M	72	III	Rectum	AC	6.1
CRC-E209	F	67	0	Rectum	AC	4.4
CRC-E210	F	66	II	Rectum	AC	4.8
CRC-E211	M	47	III	S-colon	AC	3.7
CRC-E212	M	40	III	A-colon	AC	1.2
CRC-E213	M	55	II	D-colon	AC	6
CRC-E214	F	73	I	D-colon, T-colon	AC	2
CRC-E215	F	69	I	A-colon	AC	5
CRC-E216	F	69	I	A-colon	AC	5.7
CRC-E217	F	74	II	D-colon	AC	12.5
CRC-E218	M	61	II	S-colon	MAC	1.9
CRC-E219	M	37	III	Rectum	AC	6
CRC-E220	M	60	III	S-colon	AC	5.4
CRC-E221	M	70	II	S-colon	AC	2.6
CRC-E222	M	68	III	Rectum	AC	13.2
CRC-E223	M	73	I	Rectum	AC	1.7
CRC-E224	M	82	III	T-colon	AC	2.1
CRC-E225	F	75	II	Rectum	AC	0.9
CRC-E226	F	57	I	A-colon	AC	1.5

CRC-E227	F	62	III	S-colon	AC	4.4
CRC-E228	M	73	II	Rectum	AC	15.5
CRC-E229	M	59	I	S-colon	AC	1.1
CRC-E230	F	74	III	Rectum	AC	31
CRC-E231	F	70	I	A-colon	AC	2.5
CRC-E232	M	74	II	S-colon	AC	15.4
CRC-E233	M	69	II	Rectum	AC	2.1
CRC-E234	M	61	II	A-colon, T-colon	AC	2.3
CRC-E235	M	73	I	Rectum	AC	1.9
CRC-E236	M	64	I	Rectum	AC	2.8
CRC-E237	M	69	II	D-colon	AC	5
CRC-E238	M	58	III	Rectum	AC	1.6
CRC-E239	M	73	II	T-colon	AC	2.6
CRC-E240	M	70	II	A-colon	AC	20.8
CRC-E241	M	56	IV	Rectum	AC	29.9
CRC-E242	F	70	II	A-colon	AC	5.9
CRC-E243	M	71	III	S-colon	AC	110.1
CRC-E244	M	47	III	Rectum	AC	13.7
CRC-E245	M	61	III	Rectum	AC	2.8
CRC-E246	F	77	II	S-colon	AC	1.5
CRC-E247	F	62	III	Rectum	AC	13.7
CRC-E248	M	61	II	S-colon	AC	2.3
CRC-E249	M	66	II	S-colon	AC	1.7
CRC-E250	M	64	III	A-colon	AC	1
CRC-E251	M	69	II	S-colon	AC	23
CRC-E252	M	66	0	Rectum	AC	58.4

[609] ASC: Adenosquamous carcinoma

[610]

[611] 표 311

[Table 311]

BRC	Sex	Agey ear	Node	ER	ER%	PR	PR%	HER2	Tumor Size cm
BRC-E55	F	44	pN0	6	33-66%	7	>66%	1	1.2
BRC-E56	F	72	pN0(sn)	0	0%	0	0%	0	1.8
BRC-E57	F	48	pN0(sn)	5	33-66%	4	10-33%	1	0.8
BRC-E58	F	44	pN0	5	33-66%	7	>66%	1	2
BRC-E59	F	41	pN2a	5	33-66%	6	33-66%	1	4
BRC-E60	F	58	pN0	6	33-66%	0	0%	2	<0.1
BRC-E61	F	42	-	5	33-66%	6	33-66%	2	-
BRC-E62	F	44	pN1a	4	10-33%	2	<10%	2	5.5
BRC-E63	F	62	pN0(sn)	7	>66%	0	0%	0	2
BRC-E64	F	47	pN0	6	33-66%	6	33-66%	2	2.4
BRC-E65	F	52	pN1a	6	33-66%	0	0%	3	1.8
BRC-E66	F	44	pN0(sn)	6	33-66%	0	0%	0	2
BRC-E67	F	49	pN0(sn)	2	<10%	2	<10%	3	0.4
BRC-E68	F	46	pN0(sn)	6	33-66%	5	33-66%	1	0.7
BRC-E69	F	58	pN0(sn)	7	>66%	5	33-66%	1	2.3
BRC-E70	F	64	pN1a	6	33-66%	7	>66%	1	2
BRC-E71	F	47	-	6	33-66%	6	33-66%	2	-
BRC-E72	F	74	pN1a	6	33-66%	6	33-66%	1	1.8
BRC-E73	F	64	pN0(sn)	0	0%	0	0%	1	2.2
BRC-E74	F	40	ypN1a	6	33-66%	6	33-66%	1	3.5
BRC-E75	F	43	pN0	6	33-66%	6	33-66%	2	2.5
BRC-E76	F	43	ypN0	0	0%	0	0%	2	-
BRC-E77	F	42	pN0	0	0%	0	0%	0	2.3
BRC-E78	F	37	pN0(i+)	6	33-66%	6	33-66%	1	1
BRC-E79	F	50	pN1a	6	33-66%	6	33-66%	1	1
BRC-E80	F	57	pN0(sn)	6	33-66%	96	33-66%	1	1.4
BRC-E81	F	38	ypN0	0	0%	0	0%	1	2

BRC-E82	F	67	-	6	33-66%	2	<10%	1	-
BRC-E83	F	42	pN0(sn)	6	33-66%	6	33-66%	2	0.5
BRC-E84	F	46	pN0(sn)	6	33-66%	6	33-66%	1	1
BRC-E85	F	48	pN2a	4	10-33%	4	10-33%	3	2.5
BRC-E86	F	58	pN0	2	<10%	0	0	1	0.5
BRC-E87	F	53	pN0(sn)	0	0%	0	0%	3	<0.1
BRC-E88	F	56	-	0	0%	0	0%	0	-
BRC-E89	F	45	pN0(sn)	6	33-66%	6	33-66%	2	<0.1
BRC-E90	F	59	pN0(sn)	5	33-66%	0	0%	2	1.4
BRC-E91	F	40	ypN1a	2	<10%	0	0%	0	0.3
BRC-E92	F	39	pN1	7	>95%	3	<10%	0	2.2
BRC-E93	F	54	pN0(i+)	7	95%	5	10-30%	1	1.7
BRC-E94	F	48	pN3a	7	90%	8	90%	0	3.2
BRC-E95	F	54	pN0	0	0%	0	0%	0	3
BRC-E96	F	43	pN0	7	50-60%	7	50-60%	3	2.3
BRC-E97	F	61	pN0	8	95%	8	95%	0	1.6
BRC-E98	F	54	-	0	0%	0	0%	3	-
BRC-E99	F	46	pN0	7	80%	8	95%	0	2.2
BRC-E100	F	61	pN0(i+0)	7	>95%	0	0%	0	4
BRC-E101	F	53	pN0	7	80%	5	25%	0	0.6
BRC-E102	F	49	pN0	3	20%	7	60%	0	0.3
BRC-E103	F	57	pN0	0	0%	0	0%	0	0.8
BRC-E104	F	68	pN0	0	0%	3	1%	3	1.2
BRC-E105	F	58	pN0	8	95%	4	40%	0	0.8
BRC-E106	F	40	-	8	95%	8	95%	0	-
BRC-E107	F	29	pN0	8	95%	8	95%	1	1.2
BRC-E108	F	40	-	-	-	-	-	-	-

[612]

[613] 표 312

[Table 312]

NHL	Sex	Ageyear	Stage	Involved Site	Subtype	IPI
NHL-E25	F	56	1	breast	DLBL	0
NHL-E26	F	38	1	stomach	DLBL	0
NHL-E27	F	73	1	nasal cavity	DLBL	2
NHL-E28	F	48	1	breast	DLBL	1
NHL-E29	F	72	1	stomach	DLBL	2
NHL-E30	M	44	2	cervical LN, tonsil	DLBL	0
NHL-E31	F	38	2	tonsil, neck LN	DLBL	0
NHL-E32	M	70	2	neck area LN	DLBL	1
NHL-E33	M	80	2	stomach	PTCL	1
NHL-E34	F	61	2	stomach	DLBL	3
NHL-E35	F	76	2	stomach	DLBL	1
NHL-E36	M	67	3	multiple	Burkitt's L	3
NHL-E37	F	73	3	multiple	DLBL	2
NHL-E38	M	49	3	multiple	DLBL	3
NHL-E39	F	69	3	multiple	ATCL	3
NHL-E40	M	71	4	multiple	Mantle cell L	3
NHL-E41	F	38	4	multiple	DLBL	3
NHL-E42	F	70	4	multiple	DLBL	3
NHL-E43	M	25	4	multiple	NK/T cell L	3
NHL-E44	M	48	4	multiple	DLBL	3
NHL-E45	M	67	4	multiple	MZBCL	2
NHL-E46	M	24	4	multiple	DLBL	3

[614] 또한, 집합 E와 독립된 표 313의 44명의 GC 환자군, 표 314의 81명의 정상 대조군, 표 315의 168명의 CRC 환자군, 표 316의 53명의 BRC 환자군, 표 317의 20명의 NHL 환자군, 표 318의 25명의 난소암(ovarian cancer, OVC) 환자군을 집합 F로 하여 검증 집합을 구성하였다. OVC 환자군은 질량 이온별 가중치를 구할 때나 GC 진단용 저질량 이온을 확인할 때 전혀 반영되지 않은 환자군으로, 본 발명에서 구성한 판별식으로 이 환자군이 어떻게 판별되는지 살펴보기 위하여 포함하였다.

[615]

[616] 표 313

[Table 313]

GC	Sex	Ageyear	CEAng/mL	Stage	GC	Sex	Ageyear	CEAng/mL	Stage
GC-F1	F	62	-	I	GC-F23	M	81	-	III
GC-F2	M	52	1.86	I	GC-F24	F	81	-	III
GC-F3	F	64	4.16	I	GC-F25	M	70	-	III
GC-F4	M	67	-	I	GC-F26	M	51	-	III
GC-F5	M	61	-	I	GC-F27	M	71	8.46	IV
GC-F6	F	77	-	I	GC-F28	M	46	2.67	IV
GC-F7	F	74	-	I	GC-F29	M	68	24.93	IV
GC-F8	F	81	-	I	GC-F30	M	68	3.23	IV
GC-F9	F	55	-	I	GC-F31	M	57	41.32	IV
GC-F10	M	69	21.71	II	GC-F32	M	71	2.8	IV
GC-F11	M	59	-	II	GC-F33	F	43	1.62	IV
GC-F12	M	64	-	II	GC-F34	M	58	6.6	IV
GC-F13	M	68	-	II	GC-F35	M	73	-	IV
GC-F14	M	54	-	II	GC-F36	M	61	10.41	IV
GC-F15	F	52	-	II	GC-F37	M	66	-	IV
GC-F16	M	59	-	II	GC-F38	F	57	2.46	IV
GC-F17	F	81	-	II	GC-F39	M	52	-	IV
GC-F18	F	68	5.56	III	GC-F40	M	59	-	IV
GC-F19	M	48	1.44	III	GC-F41	M	56	-	IV
GC-F20	F	80	-	III	GC-F42	M	82	-	IV
GC-F21	M	46	1.68	III	GC-F43	F	52	-	IV
GC-F22	M	42	-	III	GC-F44	M	82	-	IV

[617]

[618] 표 314

[Table 314]

Control	Sex	Ageyear	CEAng/mL	Control	Sex	Ageyear	CEAng/mL
CONT-F1	M	49	1.2	CONT-F42	M	51	-
CONT-F2	F	38	0.9	CONT-F43	F	52	-
CONT-F3	F	44	-	CONT-F44	F	52	-
CONT-F4	M	52	-	CONT-F45	M	57	3.3
CONT-F5	F	45	-	CONT-F46	M	61	2.8
CONT-F6	F	54	-	CONT-F47	F	68	1.4
CONT-F7	F	51	3.1	CONT-F48	F	52	1.5
CONT-F8	M	54	6.4	CONT-F49	M	60	4.6
CONT-F9	M	46	1.1	CONT-F50	M	55	2.2
CONT-F10	M	47	1.8	CONT-F51	M	55	1.8
CONT-F11	M	49	1.7	CONT-F52	M	56	2.2
CONT-F12	F	55	<0.5	CONT-F53	F	63	1.8
CONT-F13	M	46	3.7	CONT-F54	F	65	1.1
CONT-F14	F	46	<0.5	CONT-F55	F	55	4.8
CONT-F15	M	34	1.7	CONT-F56	M	63	2.6
CONT-F16	M	53	2.9	CONT-F57	F	52	4.1
CONT-F17	M	45	3.7	CONT-F58	M	51	4
CONT-F18	M	47	4.5	CONT-F59	M	59	2
CONT-F19	F	34	0.6	CONT-F60	M	68	4.6
CONT-F20	F	58	1.5	CONT-F61	M	50	5
CONT-F21	F	54	-	CONT-F62	F	64	<0.5
CONT-F22	M	35	1.8	CONT-F63	F	63	2.2
CONT-F23	M	49	1.4	CONT-F64	M	64	1.7
CONT-F24	M	48	3.2	CONT-F65	M	51	2.3
CONT-F25	F	34	<0.5	CONT-F66	F	62	1.1
CONT-F26	M	45	4.4	CONT-F67	M	54	2.5
CONT-F27	M	52	-	CONT-F68	F	53	0.7
CONT-F28	F	44	-	CONT-F69	F	65	3.8

CONT-F29	M	58	-	CONT-F70	F	64	1.5
CONT-F30	M	45	4.3	CONT-F71	F	53	1
CONT-F31	M	61	1.4	CONT-F72	M	50	1.1
CONT-F32	M	42	2.7	CONT-F73	F	66	1.7
CONT-F33	M	48	3	CONT-F74	F	50	1.9
CONT-F34	M	53	1.9	CONT-F75	M	61	1.5
CONT-F35	F	54	2.3	CONT-F76	M	81	-
CONT-F36	F	39	1.3	CONT-F77	F	53	-
CONT-F37	F	55	1.3	CONT-F78	M	75	-
CONT-F38	M	53	-	CONT-F79	F	44	-
CONT-F39	F	45	-	CONT-F80	M	42	-
CONT-F40	F	63	-	CONT-F81	M	62	-
CONT-F41	F	51	-				

[619]

[620] 표 315

[Table 315]

CRC	Sex	Ageyear	Stage	Location	Cell Type	CEAng/mL
CRC-F1	M	73	I	Rectum	AC	1.9
CRC-F2	M	65	I	S-colon	AC	14
CRC-F3	M	72	I	S-colon	AC	4.6
CRC-F4	M	82	I	Rectum	AC	3.2
CRC-F5	M	77	I	D-colon	AC	6.4
CRC-F6	M	78	I	Rectum	AC	2.7
CRC-F7	F	46	I	S-colon	AC	1.4
CRC-F8	M	61	I	Rectum	AC	1.4
CRC-F9	M	43	I	Rectum	AC	0.5
CRC-F10	M	53	I	Rectum	AC	3.5
CRC-F11	F	67	II	A-colon	AC	7.3
CRC-F12	F	75	II	Rectum	AC	12.6
CRC-F13	M	68	II	D-colon	AC	4.7
CRC-F14	F	60	II	S-colon	AC	3.3
CRC-F15	M	74	II	S-colon	AC	9
CRC-F16	M	63	II	D-colon	AC	4.9
CRC-F17	F	66	II	S-colon	AC	4.2
CRC-F18	M	48	II	Rectum	AC	28.4
CRC-F19	M	68	II	S-colon	AC	2.3
CRC-F20	M	48	II	S-colon	AC	4.8
CRC-F21	F	81	II	S-colon	AC	2.4
CRC-F22	M	56	II	A-colon	AC	34.6
CRC-F23	M	56	II	Rectum	AC	3
CRC-F24	F	77	II	Rectum	AC	6.2
CRC-F25	M	44	II	T-colon	AC	1.8
CRC-F26	F	82	II	A-colon	AC	2.8
CRC-F27	M	67	II	A-colon	AC	20.1
CRC-F28	M	72	II	A-colon	AC	3.4

CRC-F29	M	59	II	S-colon	AC	2.1
CRC-F30	F	50	III	D-colon	AC	6.4
CRC-F31	M	56	III	S-colon	AC	7.3
CRC-F32	F	58	III	S-colon	AC	2.1
CRC-F33	M	71	III	Rectum	AC	16.5
CRC-F34	M	66	III	S-colon	AC	689.8
CRC-F35	M	65	III	D-colon	AC	3.4
CRC-F36	F	65	III	S-colon	MAC	2.7
CRC-F37	F	51	III	Rectum	AC	1.4
CRC-F38	M	58	III	S-colon	AC	2.8
CRC-F39	F	48	III	A-colon	AC	0.9
CRC-F40	M	71	III	S-colon	AC	6
CRC-F41	M	68	III	A-colon	AC	2.7
CRC-F42	F	54	III	A-colon	AC	1.7
CRC-F43	F	49	III	S-colon	AC	1
CRC-F44	F	63	III	A-colon	AC	58.2
CRC-F45	M	74	III	A-colon	AC	2.8
CRC-F46	F	54	III	T-colon	AC	2.2
CRC-F47	M	68	III	Rectum	AC	22.5
CRC-F48	M	66	III	Rectum	MAC	1.2
CRC-F49	F	70	III	S-colon	MAC	36
CRC-F50	M	64	III	A-colon	AC	2.2
CRC-F51	F	54	III	Rectum	AC	5.5
CRC-F52	M	53	III	Rectum	AC	1.4
CRC-F53	M	81	III	A-colon	MAC	10.9
CRC-F54	F	52	III	A-colon	AC	1.2
CRC-F55	F	71	III	A-colon	AC	2.8
CRC-F56	M	84	III	Rectum	AC	15
CRC-F57	F	33	III	D-colon	AC	4.7
CRC-F58	F	68	III	Rectum	AC	3.3
CRC-F59	M	69	III	Rectum	AC	3.5

CRC-F60	F	61	III	A-colon	AC	2.8
CRC-F61	M	73	III	Rectum	AC	11.1
CRC-F62	M	64	III	D-colon	AC	8.2
CRC-F63	F	54	IV	S-colon	AC	29.8
CRC-F64	M	43	IV	Rectum	AC	36.4
CRC-F65	F	52	IV	A-colon	MAC	9
CRC-F66	M	48	IV	S-colon	AC	15.9
CRC-F67	M	62	IV	Rectum	AC	6.3
CRC-F68	M	69	IV	A-colon	AC	33.5
CRC-F69	M	78	IV	Rectum	AC	4.1
CRC-F70	M	38	IV	Rectum	AC	2.1
CRC-F71	M	74	II	Rectum	AC	7.9
CRC-F72	F	59	III	Rectum	AC	1.4
CRC-F73	M	56	I	Rectum	AC	2.6
CRC-F74	M	69	II	Rectum	AC	14
CRC-F75	M	58	II	Rectum	AC	10.2
CRC-F76	F	75	II	Rectum	AC	2.4
CRC-F77	M	47	II	Rectum	AC	3.2
CRC-F78	F	68	II	Rectum	AC	0.7
CRC-F79	M	52	III	Rectum	AC	2.9
CRC-F80	M	68	I	Rectum	AC	7
CRC-F81	M	51	II	Rectum	AC	1.4
CRC-F82	M	66	0	Rectum	AC	1.2
CRC-F83	M	74	0	Rectum	AC	4.5
CRC-F84	M	43	II	Rectum	AC	12.3
CRC-F85	M	68	III	Rectum	AC	2.5
CRC-F86	M	68	III	Rectum	AC	19.4
CRC-F87	F	56	I	Rectum	AC	2.3
CRC-F88	M	63	0	Rectum	AC	1.3
CRC-F89	M	65	II	Rectum	AC	2.1
CRC-F90	M	60	II	Rectum	AC	4.6

CRC-F91	M	51	II	Rectum	AC	1.3
CRC-F92	M	44	0	Rectum	AC	2.2
CRC-F93	M	61	II	Rectum	AC	2
CRC-F94	M	57	III	Rectum	AC	2.2
CRC-F95	M	41	II	Rectum	AC	3.1
CRC-F96	M	50	I	Rectum	AC	4.9
CRC-F97	F	56	III	Rectum	AC	1
CRC-F98	M	54	III	Rectum	AC	1.7
CRC-F99	F	69	I	Rectum	AC	1.5
CRC-F100	M	54	I	Rectum	AC	2.6
CRC-F101	M	61	II	Rectum	AC	3.7
CRC-F102	M	72	III	Rectum	AC	3
CRC-F103	F	71	III	Rectum	AC	1.8
CRC-F104	M	54	II	Rectum	AC	3
CRC-F105	M	77	II	Rectum	AC	1.6
CRC-F106	M	67	III	Rectum	AC	1.1
CRC-F107	M	59	II	Rectum	AC	7.2
CRC-F108	M	56	III	Rectum	AC	9
CRC-F109	F	51	I	Rectum	AC	1.5
CRC-F110	F	67	III	Rectum	AC	3.4
CRC-F111	F	76	III	Rectum	AC	1
CRC-F112	F	38	III	Rectum	AC	0.7
CRC-F113	M	53	II	Rectum	AC	3.3
CRC-F114	M	58	III	Rectum	AC	1.6
CRC-F115	M	69	III	Rectum	AC	6.4
CRC-F116	F	60	I	Rectum	AC	1.2
CRC-F117	M	52	II	Rectum	AC	4
CRC-F118	M	59	III	Rectum	AC	2.8
CRC-F119	F	56	III	Rectum	AC	2.3
CRC-F120	F	68	I	Rectum	AC	2
CRC-F121	M	65	I	Rectum	AC	1.6

CRC-F122	M	33	II	Rectum	AC	1.9
CRC-F123	M	61	III	Rectum	AC	3.2
CRC-F124	F	41	III	Rectum	AC	1.5
CRC-F125	M	61	I	Rectum	AC	1.6
CRC-F126	F	34	III	Rectum	AC	5.2
CRC-F127	M	47	III	Rectum	AC	2.3
CRC-F128	F	61	III	A-colon	AC	30.4
CRC-F129	M	71	IV	A-colon	AC	33.5
CRC-F130	M	44	III	A-colon	MAC	77.6
CRC-F131	F	71	III	Rectum	AC	1
CRC-F132	M	59	II	S-colon	AC	2.9
CRC-F133	M	79	IV	Rectum	AC	4.1
CRC-F134	M	66	II	S-colon	AC	1.7
CRC-F135	M	78	III	S-colon	AC	2.5
CRC-F136	F	53	II	S-colon	AC	1.3
CRC-F137	M	50	III	S-colon	AC	1.7
CRC-F138	F	77	II	S-colon	AC	2.2
CRC-F139	M	53	II	S-colon	ASC	8.6
CRC-F140	M	63	I	Rectum	AC	1.4
CRC-F141	F	71	III	S-colon	MAC	36
CRC-F142	F	79	II	Rectum	AC	6.2
CRC-F143	M	83	III	A-colon	MAC	10.9
CRC-F144	F	53	III	A-colon	AC	1.2
CRC-F145	F	72	III	A-colon	AC	2.8
CRC-F146	F	34	III	D-colon	AC	4.7
CRC-F147	M	70	III	Rectum	AC	3.5
CRC-F148	F	62	III	A-colon	AC	2.8
CRC-F149	M	45	II	T-colon	AC	1.8
CRC-F150	F	84	II	A-colon	AC	2.8
CRC-F151	M	74	III	Rectum	AC	11.1
CRC-F152	M	65	III	D-colon	AC	8.2

CRC-F153	M	69	II	A-colon	AC	20.1
CRC-F154	M	73	II	A-colon	AC	2.3
CRC-F155	M	61	II	S-colon	AC	2.1
CRC-F156	F	71	II	S-colon	AC	15.3
CRC-F157	F	56	I	S-colon	AC	0.7
CRC-F158	F	70	II	S-colon	AC	1.4
CRC-F159	F	62	III	Rectum	AC	235.4
CRC-F160	M	61	III	S-colon	AC	11.2
CRC-F161	F	52	III	S-colon	AC	6.4
CRC-F162	M	62	II	S-colon	AC	4.9
CRC-F163	F	61	III	T-colon	AC	13.9
CRC-F164	F	88	II	A-colon	AC	3
CRC-F165	M	73	II	S-colon	AC	16.5
CRC-F166	M	69	III	A-colon	AC	1.7
CRC-F167	M	71	III	A-colon	MAC	2.4
CRC-F168	F	45	0	Rectum	AC	-

[621]

[622] 표 316

[Table 316]

BRC	Sex	Agey ear	Node	ER	ER%	PR	PR%	HER2	Tumor Size cm
BRC-F1	F	34	pN0(sn)	2	<10%	0	0%	2	2
BRC-F2	F	69	-	6	33-66%	6	33-66%	1	-
BRC-F3	F	52	-	-	-	-	-	-	-
BRC-F4	F	67	-	-	-	-	-	-	-
BRC-F5	F	61	-	6	33-66%	2	<10%	0	-
BRC-F6	F	38	pN1a	6	33-66%	5	33-66%	1	-
BRC-F7	F	60	pN0	6	33-66%	3	10-33%	1	1
BRC-F8	F	55	pN2a	5	33-66%	0	0%	2	2.2
BRC-F9	F	46	ypN0	5	33-66%	2	<10%	1	1.5
BRC-F10	F	67	pN0	6	33-66%	6	33-66%	1	2.8
BRC-F11	F	46	pN1a	6	33-66%	6	33-66%	2	0.7
BRC-F12	F	39	pN1mi	6	33-66%	6	33-66%	2	2.5
BRC-F13	F	50	pN0(sn)	4	10-33%	5	33-66%	0	1
BRC-F14	F	31	pN1mi(sn)	6	33-66%	6	33-66%	1	1
BRC-F15	F	46	pN0	6	33-66%	7	>66%	1	1.2
BRC-F16	F	44	pN0(sn)	6	33-66%	7	>66%	1	2.5
BRC-F17	F	40	pN0	0	0%	0	0%	0	-
BRC-F18	F	40	-	6	33-66%	6	33-66%	1	-
BRC-F19	F	56	-	7	>66%	0	0	0	0.6
BRC-F20	F	48	pN1a	0	0%	0	0%	0	3
BRC-F21	F	39	pN0(sn)	6	33-66%	6	33-66%	1	3.5
BRC-F22	F	40	ypN1a	6	33-66%	4	10-33%	2	3
BRC-F23	F	48	pN0(sn)	6	33-66%	6	33-66%	0	2.5
BRC-F24	F	59	-	7	>66%	2	<10%	1	-
BRC-F25	F	46	-	0	0%	0	0%	2	-
BRC-F26	F	37	pN3a	6	33-66%	6	33-66%	2	0.6
BRC-F27	F	38	pN0(sn)	6	33-66%	6	33-66%	2	0.3
BRC-F28	F	66	pN1a	6	33-66%	6	33-66%	0	1.5

BRC-F29	F	58	pN0(sn)	0	0%	0	0%	2	1.7
BRC-F30	F	42	pN3a	5	33-66%	6	33-66%	0	1.8
BRC-F31	F	52	pN0	6	33-66%	6	33-66%	0	0.7
BRC-F32	F	46	pN0(sn)	0	0%	2	<10%	1	1.5
BRC-F33	F	42	pN0(sn)	4	10-33%	6	33-66%	1	0.6
BRC-F34	F	48	-	-	-	-	-	-	-
BRC-F35	F	47	pN0	6	33-66%	2	<10%	2	3
BRC-F36	F	59	pN1a	6	33-66%	4	10-33%	1	1.8
BRC-F37	F	56	-	0	0%	0	0%	3	-
BRC-F38	F	61	pN0(i+0)	7	>95%	0	0%	0	4
BRC-F39	F	40	-	8	95%	8	95%	0	-
BRC-F40	F	43	pN0	0	0%	0	0%	3	0.7
BRC-F41	F	59	pN0	8	95%	8	95%	0	1.2
BRC-F42	F	45	PN2	7	95%	8	95%	1	2.1
BRC-F43	F	55	pN0	0	0%	0	0%	3	1.8
BRC-F44	F	52	pN0	7	80-90%	8	80-90%	0	0.3
BRC-F45	F	59	pN0	8	95%	5	2~3%	1	1.3
BRC-F46	F	39	-	7	>95%	7	70-80%	0	-
BRC-F47	F	39	pN0	0	0%	0	0%	3	1.1
BRC-F48	F	40	pN0	5	50-60%	5	20-30%	0	0.8
BRC-F49	F	46	pN0	7	95%	8	95%	0	4.9
BRC-F50	F	51	pN0	0	<1%	0	0%	0	0.9
BRC-F51	F	61	pN0	7	90%	8	90%	0	1.3
BRC-F52	F	48	pN0	0	0%	0	0%	0	0.6
BRC-F53	F	47	pN0	8	>95%	8	95%	0	0.7

[623]

[624] 표 317

[Table 317]

NHL	Sex	Ageyear	Stage	Involved Site	Subtype	IPI
NHL-F1	F	41	1	0	DLBL	0
NHL-F2	M	73	1	nasal cavity	DLBL	1
NHL-F3	M	79	1	nasal cavity	malignant L	2
NHL-F4	M	37	1	cervical LN	DLBL	0
NHL-F5	F	39	2	tonsil, neck LN	DLBL	0
NHL-F6	M	31	2	neck	DLBL	0
NHL-F7	M	46	2	nasopharynx, tonsil	DLBL	0
NHL-F8	M	72	2	stomach	DLBL	1
NHL-F9	M	34	2	neck, SCN	DLBL	1
NHL-F10	M	70	2	stomach	DLBL	1
NHL-F11	M	52	3	multiple	DLBL	2
NHL-F12	M	52	3	multiple	DLBL	2
NHL-F13	M	67	4	multiple	DLBL	2
NHL-F14	M	73	4	tibia, leg(skin)	DLBL	3
NHL-F15	F	48	4	multiple	DLBL	3
NHL-F16	M	38	4	multiple	Hodgkin L	-
NHL-F17	M	70	4	multiple	DLBL	3
NHL-F18	M	64	4	multiple	DLBL	4
NHL-F19	M	25	4	multiple	PTCL	2
NHL-F20	M	71	-	stomach	r/o Lymphoma	-

[625]

[626] 표 318

[Table 318]

OVC	Ageyear	Histology	Stage
OVC-F1	56	IIIc	Clear cell carcinoma
OVC-F2	52	IIa	Endometrioid adenocarcinoma
OVC-F3	63	IV	Papillary serous adenocarcinoma
OVC-F4	55	Ia	Malignant Brenner tumor
OVC-F5	47	IIIc	Papillary serous adenocarcinoma
OVC-F6	50	Ic	Clear cell carcinoma
OVC-F7	68	Ib	Serous adenocarcinoma
OVC-F8	74	IIIc	Papillary serous adenocarcinoma
OVC-F9	43	Ic	Mucinous adenocarcinoma
OVC-F10	44	IIIc	Papillary serous adenocarcinoma
OVC-F11	54	IIIc	Papillary serous adenocarcinoma
OVC-F12	55	IV	Serous adenocarcinoma
OVC-F13	72	IIIc	Serous adenocarcinoma
OVC-F14	58	IIIc	Mucinous adenocarcinoma
OVC-F15	44	IIIc	Papillary serous adenocarcinoma
OVC-F16	57	IV	Serous adenocarcinoma
OVC-F17	54	IIIc	Papillary serous adenocarcinoma
OVC-F18	73	IIIc	Serous adenocarcinoma
OVC-F19	47	IIIc	Papillary serous adenocarcinoma
OVC-F20	40	Ic	Papillary serous adenocarcinoma
OVC-F21	74	IIb	Transitional cell carcinoma
OVC-F22	65	IIIc	Papillary serous adenocarcinoma
OVC-F23	47	IV	Serous adenocarcinoma
OVC-F24	58	IIc	Serous adenocarcinoma
OVC-F25	57	Ib	Mixed cell adenocarcinoma

[627]

[628] **(4-2) 시료 준비 - 혈청 준비 및 질량 스펙트럼 측정**

[629] 4배 부피의 메탄올/클로로포름(2:1, v/v)을 25㎕의 혈청과 함께 격렬하게 섞은

후에 10분 동안 실온에서 배양하였다. 혼합물은 4℃에서 10분 동안 6000 × g로 원심 분리하였다. 수득한 상청액을 1시간 동안 농축기(concentrator)에서 완전히 건조시켰으며, 30분 동안 교반기(vortexer)에서 30㎕의 50% 아세토니트릴(acetonitrile)/0.1% 트라이플루오린화 아세트산(trifluoroacetic acid, TFA)으로 용해시켰다.

[630] 메탄올/클로로포름 추출물을 50% 아세토니트릴/0.1% TFA 내에서 알파-시아노-4-하이드록시 시남산(α-cyano-4-hydroxycinnamic acid) 용액과 혼합하였으며(1:12, v/v), 1㎕의 혼합물을 MALDI-타깃 플레이트(target plate)에 위치시켰다. GC 환자 및 비환자 혈청 추출물의 질량 스펙트럼을 Proteomics Analyzer(Applied Biosystems, Foster City, CA, USA)를 사용하여 측정하였다.

[631] 한 개의 시료에 대해 질량 스펙트럼 데이터는 20번 반복 측정된 스펙트럼의 평균으로 추출된다. 모든 개별 시료의 질량값 구간은 최대 질량값이 약 2500 m/z이 되도록 조정하였다. 실험적 오류를 최소화하기 위하여, 초점 질량(focus mass), 레이저 강도(laser intensity), 타깃 플레이트, 데이터 수집 시각(data acquisition time)을 포함하는 다양한 요소를 점검하였다.

[632] 바람직한 초점 질량 및 레이저 강도로 500 m/z 및 5000이 각각 고정되어 사용되었다. 모든 시료들은 고정된 초점 질량 및 레이저 강도와 함께, 다른 추출 및 다른 데이터 수집 시각하에서 최소 5번 반복 측정하였다. 질량 이온별 가중치를 계산한 집합 E_1의 경우는 추가로 한 번 더 측정하였다.

[633] 따라서, 저질량 이온 검출수단(6000)은 MALDI-TOF 질량분석기를 이용하여 상기와 같은 과정을 통해서 혈청 시료로부터 저질량 이온 질량 스펙트럼을 추출할 수 있다.

[634]

[635] (4-3) 판별 전략

[636] 구성한 판별식이 GC 특이적인 식이 되기 위해서는 GC 환자군은 판별식에 의해 정상 대조군뿐만 아니라 다른 암환자군과도 구분되어야 한다. 본 실시예에서는 다른 암환자군으로 CRC 환자군, BRC 환자군 및 NHL 환자군을 사용하고자 한다. 한 개의 판별식으로 GC 환자군과 비환자군(정상 대조군, CRC 환자군, BRC 환자군 및 NHL 환자군)을 구분할 수 있는지 종래의 주성분 분석 기반 선형 판별 분석 방법을 적용한 결과를 표 319에 나타내었다. 특히 NHL 환자군의 특이도가 25.00%로 낮은 것을 확인할 수 있다. 이로부터 한 개의 판별식으로는 GC 환자군과 비환자군을 구분할 수 없음을 알 수 있다.

[637]

[638] 표 319

[Table 319]

						Sensitivity		97.96%
Set E_1	True GC	True Non-GC				Specificity	CONT	95.24%
		CONT	CRC	BRC	NHL		CRC	83.12%
Predicted GC	48	4	13	8	18		BRC	85.19%
Predicted Non-GC	1	80	64	46	6		NHL	25.00%

[639] 도 6 및 표 304에서 확인한 바와 같이 GC 환자군과 정상 대조군에 대해서는 우수한 판별 결과를 얻을 수 있었으므로, GC 환자군과 다른 암환자군과도 개별적으로 구분될 수 있는지 살펴보았는데, 그 결과를 표 320 내지 322에 나타내었다.

[640]

[641] 표 320

[Table 320]

			Sensitivity	93.88%
Set E_1	True GC	True CRC	Specificity	98.70%
Predicted GC	46	1	PPV	97.87%
Predicted CRC	3	76	NPV	96.20%

[642]

[643] 표 321

[Table 321]

			Sensitivity	93.88%
Set E_1	True GC	True BRC	Specificity	98.15%
Predicted GC	46	1	PPV	97.87%
Predicted BRC	3	53	NPV	94.64%

[644]

[645] 표 322

[Table 322]

				Sensitivity	100.0%
Set E_1	True GC	True NHL		Specificity	100.0%
Predicted GC	49	0		PPV	100.0%
Predicted NHL	0	24		NPV	100.0%

[646]

[647] 따라서 GC 환자군과 비환자군을 구분하는 것은 GC 환자군과 정상 대조군을 구분하는 제1종 판별식, GC 환자군과 CRC 환자군을 구분하는 제2종 판별식, GC 환자군과 BRC 환자군을 구분하는 제3종 판별식, GC 환자군과 NHL 환자군을 구분하는 제4종 판별식을 사용하여, 네 개의 판별식에 의해 모두 GC로 판별된 경우를 GC 환자로 판정하고, 네 개의 판별식 중 어느 하나의 판별식으로든 GC 비환자로 판별된 경우에는 GC 비환자로 판정하는 방식을 통해 수행될 수 있다.

[648] 또한, 판별식의 개수가 증가함에 따라 모든 판별식에 의해 GC로 판별되어야 한다는 조건은 필연적으로 민감도의 감소를 야기할 것이므로 판별식의 개수를 줄이는 방법도 필요하다. 표 323은 GC 환자군 및 정상 대조군과 다른 암환자군을 구분하는 경우를 보여주고 있는데, 대체적으로 우수한 판별 결과를 나타낸다고 할 수 있다. 따라서 이 판별식과 제1종의 판별식을 결합하여 GC 환자군과 정상 대조군을 다른 암환자군과 구분한 후, 다시 GC 환자군과 정상 대조군을 구분하는 방식으로 GC 환자군을 비환자군과 구분할 수 있다. GC 환자군 및 정상 대조군과 다른 암환자군을 구분하는 판별식을 제5종의 판별식으로 지칭한다. 네 개의 판별식을 사용하는 방법과, 두 개의 판별식을 사용하는 방법을 채택할 수 있는데, 실시 예에서 두 가지 경우를 모두 설명한다.

[649]

[650] 표 323

[Table 323]

						Sensitivity	GC	89.80%
Set E_1	True GC/CONT		True CRC/BRC/NHL				CONT	95.24%
	GC	CONT	CRC	BRC	NHL	Specificity	CRC	87.01%
Predicted GC/CONT	44	80	10	0	0		BRC	100.0%
Predicted CRC/BRC/NHL	5	4	67	54	24		NHL	100.0%

[651]

[652] (4-4) 제1훈련집합 E_0의 선정 및 질량 이온별 가중치 계산

[653] 표 304, 320, 321, 323에 나타낸 판별 결과가 우수하기는 하나 민감도와 특이도가 모두 100%는 아니다. 본 발명에서는 우선 민감도와 특이도가 소정의 값을 갖는 제1훈련집합 E_0를 선정하고, 이 제1훈련집합 E_0에 대해 질량 이온별 가중치를 계산하였는데, 본 실시 예에서 그 소정의 값은 민감도와 특이도 모두 100%이다.

[654] 도 39를 참조하여 민감도와 특이도가 소정의 값을 갖는 제1훈련집합 E_0를 선정하는 방법에 대하여 설명한다.

[655] 제1판별점수 계산수단(6200)은, 도시된 도 39의 F111 내지 F114 단계들을 통하여, 집합 E_1 내 GC 환자군 및 정상 대조군의 저질량 이온 질량 스펙트럼들을 정렬하여 임포트하고(F111), 임포트한 피크 강도들을 정규화하고(F112), 정규화한 피크 강도들을 파레토 스케일링하고(F113), 파레토 스케일링한 피크 강도들에 대해 생물통계학적 분석을 수행하여 판별 점수를 계산하였다(F114).

[656] 다양한 생물통계학적 분석 방법 중 어느 하나를 선택하여 판별 점수를 계산할 수 있으나, 본 실시 예에서는 주성분 분석 기반 선형 판별 분석을 수행하였다. 판별 점수를 통하여 민감도 및 특이도를 계산하였으며(F115), 그 결과는 전술한 표 304와 같다.

[657] 다음으로, 민감도의 문턱값 GN_1과 특이도의 문턱값 GN_2를 설정하여(F116), 민감도 또는 특이도가 각각의 문턱값보다 작은 경우 위양성(false positive) 또는 위음성(false negative) 케이스들을 제외하였다(F117).

[658] 본 실시 예에서는 민감도의 문턱값 GN_1과 특이도의 문턱값 GN_2를 모두 1로 설정함으로써 민감도와 특이도가 모두 100%인 제1훈련집합 E_0을 찾았다. 즉 표 304에 나타난 위음성인 한 케이스를 배제하고, 배제한 집합에 대하여 다시 F111 내지 F115 단계를 수행하였다. 제1종 판별식의 경우는 이렇게 하여 민감도 및 특이도가 바로 100%가 되는 것을 확인하였으나, 배제한 집합에 대하여 F111 내지 F115 단계를 다시 수행하여도 항상 바로 민감도 및 특이도가 100%가 되지는 않았으며, F111 내지 F117 단계를 수회 반복함으로써 비로소 민감도와 특이도가 모두 100%인 제1훈련 집합 E_0을 찾을 수 있었다(F118).

[659] GC 환자군과 정상 대조군을 구분하는 제1종 판별식의 경우에는 1개의 위음성 케이스를 배제한 후에 제1훈련집합 E_{01}에 도달하였고, GC 환자군과 CRC 환자군을 구분하는 제2종 판별식의 경우에는 4개의 위음성 케이스들 및 2개의 위양성 케이스들을 배제한 후에 제1훈련집합 E_{02}에 도달하였고, GC 환자군과 BRC 환자군을 구분하는 제3종 판별식의 경우에는 4개의 위음성 케이스들 및 1개의 위양성 케이스를 배제한 후에 제1훈련집합 E_{03}에 도달하였고, GC 환자군 및 정상 대조군과 다른 암환자군을 구분하는 제5종 판별식의 경우에는 11개의 위음성 케이스들(GC 5개 및 CONT 6개) 및 21개의 위양성 케이스들(CRC 20개 및 BRC 1개)을 배제한 후에 제1훈련집합 E_{05}에 도달하였는데, 각 제1훈련집합은

민감도와 특이도가 모두 100%인 판별 결과를 준다.

[660] GC 환자군과 NHL 환자군을 구분하는 제4종 판별식의 경우에는 표 322에 나타낸 바와 같이 이미 민감도 및 특이도가 100%이므로 해당 케이스들을 그대로 제1훈련집합 E_{04}로 사용하였다. 이 과정을 통해 민감도와 특이도가 모두 100%인 판별 결과를 주는 질량 이온별 인자적재값을 도출할 수 있다(F119).

[661] 상기와 같은 일련의 과정은 상기 인자적재값 계산수단(6300)을 통하여 수행될 수 있다.

[662]

[663] (4-5) 판별식의 적용

[664] 구성한 판별식을 판별 대상 시료에 적용하는 과정을 설명하면 다음과 같다.

[665] 우선 MarkerView™에는 이와 유사한 목적으로 사용할 수 있는 기능이 있다. 즉, 함께 임포트한 시료 데이터 중에서 일부 시료들만을 대상으로 하여 주성분 분석 기반 선형 판별 분석을 적용할 수 있으며, 이렇게 구성한 판별식으로 나머지 시료들을 판별할 수 있다. 이 기능을 이용하면 제1훈련집합과 판별 대상 시료를 함께 임포트한 후 제1훈련집합만을 선택해서 주성분 분석 기반 선형 판별 분석을 수행하여 판별 대상 시료가 어떻게 판정되는지 알 수 있다.

[666] 그러나, MarkerView™의 임포트 과정에서 피크들을 정렬하는 기능(peak alignment)이 수행되는데, 제1훈련집합에 맞추어 판별 대상 시료의 피크들을 정렬하는 기능이 없기 때문에, 제1훈련집합만을 임포트하였을 때의 피크 표(peak table, m/z 열과 시료별 피크 강도 열로 이루어진 행렬)와, 제1훈련집합과 판별 대상 시료를 함께 임포트하였을 때 생성되는 피크 표의 제1훈련집합 부분은 동일하지 않다. 피크 강도 행렬 부분도 다르며, 동일한 피크 강도 행에 대응하는 m/z 값도 항상 동일하게 나타나지는 않는다. 따라서, 제1훈련집합에서 만든 판별식을 판별 대상 시료에 적용하여 판별 점수를 계산하기 위해서는 제1훈련집합과 판별 대상 시료를 함께 임포트했을 때 생성되는 피크 표를 제1훈련집합만을 임포트하였을 때의 피크 표에 재정렬(relignment)하는 작업이 선행되어야 한다.

[667] 여러 개의 판별 대상 시료들을 제1훈련집합과 함께 임포트하는 경우 정렬이 어긋나는 정도가 더욱 심해진다. 따라서 본 실시 예에서는 모든 판별 대상 시료들에 대해서 제1훈련집합에 한 개의 판별 대상 시료를 추가하여 임포트한 후, 재정렬, 정규화, 파레토 스케일링을 수행하였다.

[668] 도 40을 참조하여 보다 상세히 설명하면 다음과 같다.

[669] 먼저, 판별 대상 시료의 저질량 이온 질량 스펙트럼들을 제1훈련집합에 정렬하여 임포트하는 단계를 수행한다(F211).

[670] 다만, 본 실시 예에서는 MarkerView™에는 판별 대상 시료를 제1훈련집합에 정렬하여 임포트하는 기능이 없으므로, 전술한 바와 같이 판별 대상 시료의 저질량 이온 질량 스펙트럼을 제1훈련집합과 함께 임포트한 후 만들어지는 피크 표를 제1훈련집합만을 임포트하였을 때 만들어지는 피크 표에 재정렬하는

프로그램을 만들어 제1훈련집합에 정렬된 판별 대상 시료의 저질량 이온 질량 스펙트럼을 추출하였다. 그러나 재정렬 없이 처음부터 판별 대상 시료를 제1훈련집합에 정렬하여 임포트하는 것이 보다 바람직하고 이것 역시 프로그램을 만들어 구현 가능하다.

[671] 다음으로, 임포트한 피크 강도들을 정규화하고(F212), 정규화한 피크 강도들을 파레토 스케일링하였다(F213).

[672] 다음으로, 파레토 스케일링한 저질량 이온들의 피크 강도와 제1훈련집합에 대한 주성분 분석 기반 선형 판별 분석에 의해 획득된 질량 이온별 인자적재값으로부터 판별 점수를 계산하였다(F214).

[673] 이렇게 계산된 판별 점수가 기준값 GS보다 큰지 여부를 판단하여(F215), 기준값 GS보다 큰 경우 양성으로 판정하고(F216), 기준값 GS보다 작은 경우 음성으로 판정하였다(F217). 본 실시 예에서 기준값 GS는 0인 것이 바람직하다.

[674] 상기와 같은 일련의 과정은 상기 제2정렬수단(6500), 제2판별점수계산 계산수단(6600) 및 위암 판정수단(6700)을 통하여 수행될 수 있다.

[675] 제1종 판별식을 위해 집합 E_1에서 제1훈련집합 E_{01}을 구성할 때 제외되었던 1명의 GC 환자군 시료, 제2종 판별식을 위해 집합 E_1에서 제1훈련집합 E_{02}을 구성할 때 제외되었던 4명의 GC 환자군 시료 및 2명의 CRC 환자군 시료, 제3종 판별식을 위해 집합 E_1에서 제1훈련집합 E_{03}을 구성할 때 제외되었던 4명의 GC 환자군 시료 및 1명의 BRC 환자군 시료, 제5종 판별식을 위해 집합 E_1에서 제1훈련집합 E_{05}을 구성할 때 제외되었던 5명의 GC 환자군 시료, 6명의 정상 대조군 시료, 20명의 CRC 환자군 시료 및 1명의 BRC 환자군 시료에 대해 상기 (4-4)절에서 계산한 질량 이온별 인자적재값을 적용하여 판별 점수를 계산해 보았다. 제1훈련집합 E_{01}, E_{02}, E_{03} 및 E_{05}를 구성할 때 이미 제외된 케이스들이었기 때문에 위양성 또는 위음성 케이스로 판별될 것으로 예상하였는데, 계산 결과 제5종 판별식 관련 GC 환자군 두 케이스와 정상 대조군 한 케이스가 진양성으로 판정된 것을 제외하고는 예상대로 위양성 또는 위음성 케이스로 판별되었다. 상기 (4-4)절에서 계산한 질량 이온별 인자적재값을 적용하여 집합 E_1을 판별한 결과를 도 41 내지 도 45에 나타내었는데, 도 41은 제1종 판별식, 도 42는 제2종 판별식, 도 43은 제3종 판별식, 도 44은 제4종의 판별식, 도 45는 제5의 판별식의 결과를 보여준다.

[676]

[677] (4-6) 예비 판별식의 구성

[678] 전술한 종래 기술에서는 주성분 분석 기반 선형 판별 분석에서 고려한 모든 질량 이온들을 사용하여 판별 점수를 계산한 후 그 판별 점수에 따라 GC 환자 여부를 판정하였으나, 본 발명에서는 강건한 판별 성능을 나타내는 판별식을 도출하기 위해 우선 판별 점수에 큰 기여를 하는 질량 이온들만 사용하는 예비 판별식을 구성하였다. "예비 판별식"이란 본 발명에 따라 최종적으로 구하고자 하는 판별식을 도출하는 중간 단계로서의 판별식을 지칭하며, 이를 구성하는

저질량 이온들은 최종 판별식을 구성할 GC 진단용 저질량 이온들의 "예비 후보군"이 된다.

[679] 도 46의 절차를 통해 10,000개의 질량 이온들 중 판별 점수에 큰 영향을 미치는 소정의 질량 이온들을 선정하였다. 본 실시 예에서 제1종 판별식의 경우 선정된 소정의 질량 이온들의 개수는 299개, 제2종 판별식의 경우는 351개, 제3종 판별식의 경우 384개, 제4종 판별식의 경우는 348개, 제5종 판별식의 경우는 383개였다.

[680] 표 303과 함께 전술한 바와 같이, 임포트 조건에서 피크의 최대 개수를 10,000개로 하였고 충분히 많은 시료들을 함께 임포트하였으므로, MarkerView™의 주성분 분석 기반 선형 판별 분석 방법을 통해 구성한 판별식은 10,000개의 항으로 이루어져 있다. 그러나, GC 환자 및 비환자를 구분함에 있어 10,000개의 항이 모두 동등한 중요성을 가지지는 않을 것이므로, 도 46의 절차에 따라 10,000개의 질량 이온들 중 판별 점수에 큰 영향을 미치는 질량 이온들을 두 단계에 걸쳐 선정하였다. 이 단계는 10,000개의 질량 이온들 중 GC 환자와 비환자를 구분함에 있어 불필요한 질량 이온들을 제거하는 과정이라 할 수 있다.

[681] 10,000개 항의 값들 중에서 피크 강도와 질량 이온별 인자적재값의 곱의 절댓값이 문턱값 GT_1보다 큰 질량 이온들을 케이스별로 일차적으로 선택하였다(F121). 본 실시 예에서 문턱값 GT_1은 0.1인 것이 바람직하다.

[682] 다음, 케이스별로 일차적으로 선택한 질량 이온들 중에서 제1훈련집합 전체 케이스들 중 문턱값 GT_2 퍼센트 이상의 케이스들에서 공통으로 나타나는 질량 이온들을 이차적으로 선택하였다(F122). 본 실시 예에서 문턱값 GT_2는 50인 것이 바람직하다. 즉, 제4종 판별식의 경우를 예로 들어 설명하면 제1훈련집합인 73개 케이스들 중 최소 37개 이상의 케이스들에서 공통으로 등장하는 질량 이온들로만 예비 판별식을 구성하였다.

[683] 상기와 같은 과정을 통하여 선택한 질량 이온들만으로 다시 판별 점수를 계산하고 이에 따라 민감도 및 특이도를 계산하였다(F123). 다시, 민감도의 문턱값 GN_3와 특이도의 문턱값 GN_4를 설정하여(F124), 민감도 또는 특이도가 각각의 문턱값보다 작은 경우 F121 단계에서 사용된 문턱값 T_1 및/또는 F122 단계에서 사용된 문턱값 T_2를 변경하여(F125) F121 내지 F124 단계를 반복하였다. 본 실시 예에서는 민감도의 문턱값 N_3와 특이도의 문턱값 N_4가 각각 0.9인 것이 바람직하다.

[684] 이와 같은 단계들을 거쳐 선택한 질량 이온들로 GC 진단용 저질량 이온들의 예비 후보군을 구성하였는데(F126), 본 실시 예에서는 10,000개의 질량 이온들 중 제1종 판별식의 경우 299개, 제2종 판별식의 경우 351개, 제3종 판별식의 경우 384개, 제4종 판별식의 경우 348개, 제5종 판별식의 경우 383개의 질량 이온들이 선택되었다. 표 324 내지 328에 제1 내지 5종 예비 판별식으로 제1훈련집합 E_{01} 내지 E_{05}을 판별한 결과를 나타내었는데, 민감도와 특이도 등 판별 성능이 100%에서 낮아지기는 하였으나 전체 질량 이온 개수의 4%도 되지 않는 질량

이온들만으로 계산한 결과임에도 불구하고, 대체적으로 매우 우수한 판별 결과를 보임을 확인할 수 있다.

[685] 또한, 예비 판별식으로 집합 E_1을 판별한 결과를 도 47 내지 51에 나타내었는데, 도 47은 제1종 예비 판별식, 도 48은 제2종 예비 판별식, 도 49는 제3종의 예비 판별식, 도 50은 제4종의 예비 판별식, 도 51은 제5종의 예비 판별식의 결과를 보여준다. 계산에 사용되는 질량 이온의 개수는 급격하게 감소된 것에 비해 판별 점수의 범위는 그렇지 않음을 알 수 있는데, 이로부터 GC 환자 및 비환자를 구분함에 있어 10,000개의 질량 이온이 모두 필요한 것이 아니라는 것을 확인할 수 있다.

[686]

[687] 표 324

[Table 324]

				Sensitivity	95.83%
Set E_{01}	True GC	True CONT		Specificity	98.81%
Predicted GC	46	1		PPV	97.87%
Predicted CONT	2	83		NPV	97.65%

[688]

[689] 표 325

[Table 325]

				Sensitivity	91.11%
Set E_{02}	True GC	True CRC		Specificity	97.33%
Predicted GC	41	2		PPV	95.35%
Predicted CRC	4	73		NPV	94.81%

[690]

[691] 표 326

[Table 326]

				Sensitivity	100.0%
Set E_{03}	True GC	True BRC		Specificity	100.0%
Predicted GC	45	0		PPV	100.0%
Predicted BRC	0	53		NPV	100.0%

[692]

[693] 표 327

[Table 327]

				Sensitivity	93.88%
Set E_{04}	True GC	True NHL		Specificity	100.0%
Predicted GC	46	0		PPV	100.0%
Predicted NHL	3	24		NPV	88.89%

[694]

[695] 표 328

[Table 328]

Set E_{05}	True GC/CONT		True CRC/BRC/NHL				Sensitivity	96.72%
	GC	CONT	CRC	BRC	NHL		Specificity	97.76%
Predicted GC/CONT	41	77	3	0	0		PPV	97.52%
Predicted CRC/BRC/NHL	3	1	54	53	24		NPV	97.04%

[696]

[697] 상기와 같은 일련의 과정은 상기 후보이온집합 선택수단을 포함하는 위암진단용이온 선정수단(6400)을 통하여 수행될 수 있다.

[698]

[699] (4-7) 최종 판별식의 구성

[700] 예비 판별식을 구성하는 과정에서는 임포트한 10,000개의 질량 이온들 중 판별 점수에 수치적으로 큰 기여를 하는 질량 이온들을 추출하였다. 그러나 이 질량 이온들 중에는 제1훈련집합 E_0에서는 문제를 발생시키지 않았으나, 동일한 GC 환자군 및 비환자군의 혈청에 대해 다시 측정한 질량 스펙트럼에 대한 판별 또는 새로운 GC 환자군 및 비환자군에 대한 판별에 있어서는 잠재적으로 판별 성능을 저하시킬 수 있는 질량 이온들 역시 포함되어 있을 것이므로 이것들도 적극적으로 제거하는 단계가 필요한데, 최종 판별식의 구성 과정에서는 이 단계를 거쳐 최종적으로 GC 진단용 저질량 이온들을 결정한다.

[701] 판별식의 강건성을 검증하기 위해 먼저 집합 E_1에 대해 추가적으로 5회 반복 측정 실험을 하였으며, 이와 독립적이며 또한, 서로 독립적인 집합 E_2 및 집합 F에 대해서도 5회 반복 측정 실험을 수행하였다. 질량 스펙트럼의 반복 측정 과정에는 상기 설명한 혈청을 얼리고 녹이는 과정 및 혈청을 새로 메탄올/클로로포름과 혼합하여 추출하는 과정이 개입되는 것 외에, 레이저 빔(laser beam)을 이용한 기화(vaporization), 탈착(desorption), 이온화(ionization) 과정 등도 반복 실험 시 동일하게 진행된다고는 할 수 없으며, 또한, 아직

밝혀지지 않은 다양한 원인들로부터의 외란들도 개입할 여지가 많다. 따라서 반복 측정된 개별 질량 스펙트럼에 대한 판별 점수에 어느 정도의 편차가 발생하는 것은 배제할 수 없을 것이므로 본 실시 예에서는 5회 반복 측정한 시료에 대해 평균 판별 점수를 계산하여 판정을 실시하였다.

[702] 표 329는 종래 기술인 MarkerView™의 주성분 분석 기반 선형 판별 분석 결과인 10,000개 항의 판별식으로 집합 E와 F를 판별한 결과를 나타내며, 표 330은 299개 항을 가지는 제1종 예비 판별식, 351개 항을 가지는 제2종 예비 판별식, 384개 항을 가지는 제3종 예비 판별식, 348개 항을 가지는 제4종 예비 판별식, 383개 항을 가지는 제5종 예비 판별식으로 집합 E와 F를 판별한 결과를 나타낸다.

[703] 표에서 GC LOME(gastric cancer low-mass ion discriminant equation) 1 내지 5는 제1 내지 5종 판별식을 나타내며, 그 뒤에 딸려 있는 숫자는 판별식에 포함되는 저질량 이온들의 개수를 의미한다. 또한, 표 331에는 검증 집합인 집합 F에 대해서만 판별 성능을 나타내었다.

[704]

[705] 표 329

[Table 329]

GC LOME 1-10000							GC LOME 1-10000						
Set E	TrueGC	True Non-GC					Set F	True GC	True Non-GC				
		CONT	CRC	BRC	NHL				CONT	CRC	BRC	NHL	OVC
Predicted GC	88	9	86	38	46		Predicted GC	36	5	68	21	20	20
Predicted Non-GC	9	158	166	70	0		Predicted Non-GC	8	76	100	32	0	5

GC LOME 2-10000							GC LOME 2-10000						
Set E	TrueGC	True Non-GC					Set F	True GC	True Non-GC				
		CONT	CRC	BRC	NHL				CONT	CRC	BRC	NHL	OVC
Predicted GC	81	13	76	29	43		Predicted GC	35	10	66	15	18	21
Predicted Non-GC	16	154	176	79	3		Predicted Non-GC	9	71	102	38	2	4
GC LOME 3-10000							GC LOME 3-10000						
Set E	TrueGC	True Non-GC					Set F	True GC	True Non-GC				
		CONT	CRC	BRC	NHL				CONT	CRC	BRC	NHL	OVC
Predicted GC	88	32	77	19	31		Predicted GC	37	16	45	15	15	18
Predicted Non-GC	9	135	175	89	15		Predicted Non-GC	7	65	123	38	5	7
GC LOME 4-10000							GC LOME 4-10000						
Set E	TrueGC	True Non-GC					Set F	True GC	True Non-GC				
		CONT	CRC	BRC	NHL				CONT	CRC	BRC	NHL	OVC

Predicted GC	67	146	151	38	0	Predicted GC	32	69	86	11	0	11
Predicted Non-GC	30	21	101	70	46	Predicted Non-GC	12	12	82	42	20	14

GC LOME 5-10000							GC LOME 5-10000						
Set E	TrueGC	True Non-GC					Set F	True GC	True Non-GC				
		CONT	CRC	BRC	NHL				CONT	CRC	BRC	NHL	OVC
Predicted GC	60	137	87	0	2		Predicted GC	30	36	58	2	1	8
Predicted Non-GC	37	30	165	108	44		Predicted Non-GC	14	45	110	51	19	17
GC LOMEs 1, 2, 3 & 4							GC LOMEs 1, 2, 3 & 4						
Set E	TrueGC	True Non-GC					Set F	True GC	True Non-GC				
		CONT	CRC	BRC	NHL				CONT	CRC	BRC	NHL	OVC
Predicted GC	54	0	4	0	0		Predicted GC	23	0	4	0	0	6
Predicted Non-GC	43	167	248	108	46		Predicted Non-GC	21	81	164	53	20	19
GC LOMEs 1 & 5							GC LOMEs 1 & 5						
Set E	TrueGC	True Non-GC					Set F	True GC	True Non-GC				
		CONT	CRC	BRC	NHL				CONT	CRC	BRC	NHL	OVC
Predicted	54	5	17	0	2		Predicted GC	24	3	20	0	1	4

GC												
Predicted Non-GC	43	162	235	108	44	Predicted-on-	20	78	148	53	19	21

[706]

[707] 표 330

[Table 330]

GC LOME 1-299							GC LOME 1-299						
Set E	True GC	True Non-GC					Set F	True GC	True Non-GC				
		CONT	CRC	BRC	NHL				CONT	CRC	BRC	NHL	OVC
Predicted GC	87	9	84	38	46		Predicted GC	36	8	65	21	20	20
Predicted Non-GC	10	158	168	70	0		Predicted Non-GC	8	73	103	32	0	5

GC LOME 2-351							GC LOME 2-351						
Set E	True GC	True Non-GC					Set F	True GC	True Non-GC				
		CONT	CRC	BRC	NHL				CONT	CRC	BRC	NHL	OVC
Predicted GC	78	12	73	29	42		Predicted GC	35	10	63	15	18	21
Predicted Non-GC	19	155	179	79	4		Predicted Non-GC	9	71	105	38	2	4
GC LOME 3-384							GC LOME 3-384						
Set E	True GC	True Non-GC					Set F	True GC	True Non-GC				
		CONT	CRC	BRC	NHL				CONT	CRC	BRC	NHL	OVC
Predicted GC	87	29	75	18	34		Predicted GC	37	16	43	14	15	19
Predicted Non-GC	10	138	177	90	12		Predicted Non-GC	7	65	125	39	5	6
GC LOME 4-348							GC LOME 4-348						
Set E	True GC	True Non-GC					Set F	True GC	True Non-GC				
		CONT	CRC	BRC	NHL				CONT	CRC	BRC	NHL	OVC
Predicted GC	68	146	152	40	0		Predicted GC	32	67	84	10	0	12
Predicted Non-GC	29	21	100	68	46		Predicted Non-GC	12	14	84	43	20	13

GC LOME 5-383					
Set E	True GC	True Non-GC			
		CONT	CRC	BRC	NHL
Predicted GC	56	134	84	2	1
Predicted Non-GC	41	33	168	106	45

GC LOME 5-383						
Set F	True GC	True Non-GC				
		CONT	CRC	BRC	NHL	OVC
Predicted GC	29	35	59	1	1	6
Predicted Non-GC	15	46	109	52	19	19

GC LOMEs 1, 2, 3 & 4					
Set E	True GC	True Non-GC			
		CONT	CRC	BRC	NHL
Predicted GC	54	0	4	0	0
Predicted Non-GC	43	167	248	108	46

GC LOMEs 1, 2, 3 & 4						
Set F	True GC	True Non-GC				
		CONT	CRC	BRC	NHL	OVC
Predicted GC	23	0	5	0	0	7
Predicted Non-GC	21	81	163	53	20	18

GC LOMEs 1 & 5					
Set E	True GC	True Non-GC			
		CONT	CRC	BRC	NHL
Predicted GC	52	4	13	0	1
Predicted Non-GC	45	163	239	108	45

GC LOMEs 1 & 5						
Set F	True GC	True Non-GC				
		CONT	CRC	BRC	NHL	OVC
Predicted GC	23	5	18	0	1	4
Predicted Non-GC	21	76	150	53	19	21

[708]

[709] 표 331

[Table 331]

Set F	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)
GC LOME 1-10000,GC LOME 2-10000,GC LOME 3-10000 &GC LOME 4-10000	52.27	97.12	69.70	94.13
GC LOME 1-299,GC LOME 2-351,GC LOME 3-384 &GC LOME 4-348	52.27	96.54	65.71	94.10
GC LOME 1-14,GC LOME 2-36,GC LOME 3-50 &GC LOME 4-46	93.18	98.85	91.11	99.13
Set F	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)
GC LOME 1-10000 &GC LOME 5-10000	54.55	91.93	46.15	94.10
GC LOME 1-299 & GC LOME 5-383	52.27	91.93	45.10	93.82
GC LOME 1-14 & GC LOME 5-55	79.55	98.56	87.50	97.44

[710]

[711] 0,000개 질량 이온으로 구성된 판별식은 제1훈련집합 E_0에서 완벽한 판별 성능을 보였음에도 불구하고, 집합 F에서 특히 민감도와 양성예측도가 낮게 나타나는 것을 표 331에서 확인할 수 있다. 제1 내지 5종 예비 판별식도 제1훈련집합 E_0에서는 대체적으로 매우 우수한 판별 성능(표 324 내지 328)을 보였음에도 불구하고 집합 F에서의 판별 결과는 만족스럽지 않았다.

[712] 따라서, 본 발명의 바람직한 일 실시 예에서는 예비 판별식을 강건한 판별식으로 개선하고자 도 52의 단계들을 수행하였다.

[713] 먼저, 예비 후보군의 질량 이온들을, 고민감도 집합과 고특이도 집합으로 구분하였다(F131). 여기에서, 고민감도 집합의 질량 이온들은 질량 이온별 민감도가 특이도보다 높은 질량 이온들이며, 고특이도 집합의 질량 이온들은 그 반대이다.

[714] 다음으로, 고민감도 집합의 질량 이온들과 고특이도 집합의 질량 이온들을 각각 질량 이온별 민감도와 특이도의 합의 내림차순으로 정렬한 후 {Sns_1, Sns_2, Sns_3 … Sns_I}{Spc_1, Spc_2, Spc_3 … Spc_J}, 각각의 상위 2개의 질량 이온들을 취하고 {Sns_1, Sns_2, Spc_1, Spc_2}, 4개의 질량 이온들 중 2개 이상의 질량 이온들로 구성할 수 있는 조합들(11개) 중 최고 성능의 조합을 바이오마커 그룹으로 선정하였다(F132).

[715] 여기에서, 최고 성능의 조합인지 여부는 다음의 기준들에 따라 객관적이고 보편적으로 선택될 수 있다. 다음의 기준들은 중요도의 순서에 따른다.

[716] 기준1) 민감도와 특이도의 합이 큰 조합이 보다 성능이 높다.

[717] 기준2) 질량 이온들의 개수가 적은 조합이 보다 성능이 높다.

[718] 기준3) 진양성 케이스 중 최소 판별 점수와 진음성 케이스 중 최대 판별 점수의 차이가 큰 조합이 보다 성능이 높다.

[719] 다음으로, 고민감도 집합과 고특이도 집합 각각의 그 다음 상위 1개의 질량 이온들{Sns_3, Spc_3}을 추가로 더 취하여 상기 바이오마커 그룹 및 상기 바이오마커 그룹에 상기 질량 이온들{Sns_3, Spc_3} 중 어느 하나 이상을 조합한 4개의 집합들{biomarker group}, {biomarker group, Sns_3}, {biomarker group, Spc_3}, {biomarker group, Sns_3, Spc_3} 중 최고 성능의 집합을 다시 바이오마커 그룹으로 선정한다(F133).

[720] 이러한 과정은, 고민감도 집합 및 고특이도 집합 모두에 추가할 질량 이온이 없을 때까지 반복된다(F134).

[721] 즉, 고민감도 집합 및 고특이도 집합 모두에 추가할 질량 이온이 있을 때에는 상기와 같은 F133 단계를 반복하고, 고민감도 집합과 고특이도 집합 중 어느 하나에 추가할 질량 이온이 남지 않은 경우에는, 남은 질량 이온이 있는 집합 중 그 다음 상위 1개의 질량 이온{Sns_i 또는 Spc_j}을 추가로 더 취하여 상기 바이오마커 그룹 및 상기 바이오마커 그룹에 상기 질량 이온{Sns_i 또는 Spc_j}를 조합한 2개의 집합들{biomarker group}, {biomarker group, Sen_i 또는 Spc_j} 중 최고 성능의 집합을 다시 바이오마커 그룹으로 선정한다.

[722] 이러한 과정은, 고민감도 집합과 고특이도 집합 중 질량 이온이 남았었던 집합의 질량 이온이 남지 않을 때까지 반복되며, 고민감도 집합과 고특이도 집합 모두에 남은 질량 이온이 없는 경우의 바이오마커 그룹이 바이오마커 그룹1(GG)이 된다(F135).

[723] 예비 후보군에서 바이오마커 그룹1(GG)을 제거하고(F136) 남은 질량 이온들로 다시 고민감도 집합과 고특이도 집합을 구성하고 위의 과정을 반복한다. 이 과정은 고민감도 집합과 고특이도 집합 중 어느 한 집합이 두 개 미만의 질량

이온만을 가질 때까지 반복된다(F137).

[724] 위의 반복 과정을 통해 얻은 바이오마커 그룹1, 2, … 중 정확도순으로 GK개의 바이오마커 그룹을 조합하여 최종 바이오마커 그룹을 형성한다. 여기서 정확도는 전체 케이스 중 진양성 및 진음성 케이스의 비율을 의미한다. 본 실시예에서 GK는 1 내지 3 사이의 자연수인 것이 바람직하다(F138).

[725] 따라서, 상기 최종 바이오마커 그룹의 질량 이온들이 GC 진단용 저질량 이온들로 결정된다(F139).

[726] 집합 E_1에서, 더 정확하게는 그 부분 집합인 E_0에서 질량 이온들의 예비 후보군을 선정하였는데, 예비 후보군으로부터 최종 바이오마커 그룹을 결정할 때에는 과적합(overfitting) 문제를 해결하기 위하여 집합 E_1에 독립인 집합 E_2도 추가하여 훈련 집합을 확장하였다.

[727] 상기의 과정들을 GC 환자군과 정상 대조군을 구분하기 위한 시료들을 대상으로 수행한 결과 제1종 GC 진단용 저질량 이온으로 14개가 선택되었으며, GC 환자군과 CRC 환자군을 구분하기 위한 시료들을 대상으로 수행한 결과 제2종 GC 진단용 저질량 이온으로 36개가 선택되었고, GC 환자군과 BRC 환자군을 구분하기 위한 시료들을 대상으로 수행한 결과 제3종 GC 진단용 저질량 이온으로 50개가 선택되었고, GC 환자군과 NHL 환자군을 구분하기 위한 시료들을 대상으로 수행한 결과 제4종 GC 진단용 저질량 이온으로 46개가 선택되었고, GC 환자군 및 정상 대조군과 다른 암환자군을 구분하기 위한 시료들을 대상으로 수행한 결과 제5종 GC 진단용 저질량 이온으로 55개가 선택되었다.

[728] 제1 내지 5종 GC 진단용 저질량 이온들의 질량값은 표 332 내지 336에 나타내었다. 이와 같은 저질량 이온들을 "제1종 GC 진단용 저질량 이온들", "제2종 GC 진단용 저질량 이온들", "제3종 GC 진단용 저질량 이온들", "제4종 GC 진단용 저질량 이온들" 및 "제5종 GC 진단용 저질량 이온들"로 지칭하고, 이를 이용하여 최종적으로 구한 본 발명에 따른 판별식을 "제1종 GC 진단용 최종 판별식", "제2종 GC 진단용 최종 판별식", "제3종 GC 진단용 최종 판별식", "제4종 GC 진단용 최종 판별식" 및 "제5종 GC 진단용 최종 판별식"으로 지칭한다.

[729]

[730] 표 332

[Table 332]

22.9851	123.0842	324.1365	488.6538	526.3426	576.2893	616.1397
87.0959	314.2151	366.2424	490.3374	532.3719	606.2658	1466.5612

[731]

[732] 표 333

[Table 333]

18.0260	137.0721	207.0729	401.0680	489.3564	528.3633	585.2726
22.9830	144.1092	265.2034	431.9882	489.5293	535.2970	587.2805
38.9752	156.0171	356.1278	442.3197	490.2775	553.3205	710.3687
72.0788	172.3740	380.1643	445.0278	490.3586	557.4392	946.4028
86.1216	172.6583	381.0949	458.3228	525.3611	584.2675	1466.6433
122.0584						

[733]

[734] 표 334

[Table 334]

22.9852	184.1123	299.3423	430.3313	487.3295	534.2973	580.3417
74.0764	212.1032	314.2316	432.9929	488.3316	535.3013	583.2274
104.1387	217.9461	338.1143	456.2963	490.3400	537.3199	584.2345
105.1157	226.0798	377.0710	459.2425	496.8846	550.3255	584.3355
106.0555	228.0046	387.9830	480.3312	506.9148	560.3121	585.2423
148.0788	284.3291	426.3417	481.3399	509.3577	562.3203	600.3366
173.4924	299.1308	427.3321	482.3368	532.3532	574.3090	616.1446
176.1198						

[735]

[736] 표 335

[Table 335]

18.0264	112.0850	176.1298	213.0575	274.0827	430.3169	491.3348
22.9798	123.0738	178.1388	229.0033	284.3265	434.2556	532.2725
23.0539	129.0710	179.1466	232.0822	314.2277	456.3015	534.2841
38.9638	155.1762	192.1245	234.0749	326.3916	459.2257	569.3303
38.9937	164.0701	201.2036	235.0331	383.0532	460.9913	
46.0666	165.0955	204.1077	240.0907	417.0381	489.3314	
86.1328	175.1219	212.3577	251.9799	429.3172	490.3361	

[737]

[738] 표 336

[Table 336]

38.9674	190.1141	267.9562	368.2644	443.2100	548.3441	684.3511
76.0758	193.0672	289.2849	369.2702	445.0283	552.3114	708.3570
123.0414	215.0444	295.1666	370.2806	498.3276	553.3178	711.3711
156.0432	228.0389	301.1386	371.2848	510.2755	571.3341	723.3455
163.1135	230.0004	315.2230	396.0400	511.3414	573.2402	725.3580
164.0712	256.3291	330.2485	412.1977	513.3220	584.2661	726.3760
184.1062	257.2950	342.2497	428.1904	530.3908	666.3899	741.3357
184.1375	265.9579	346.2809	442.3155	532.2863	683.3451	

[739]

[740] 상기와 같은 일련의 과정은 상기 최종이온집합 선택수단을 포함하는 위암진단용이온 선정수단(6400)을 통하여 수행될 수 있다.

[741]

[742] (4-8) 최종 판별식의 적용 및 분석

[743] 집합 F에 대하여 제1 내지 4종, 또는 제1종 및 제5종 GC 진단용 저질량 이온들을 이용한 제1 내지 4종, 또는 제1종 및 제5종 GC 진단용 최종 판별식을 도 40의 방법에 따라 적용하면 그 판정 결과를 획득할 수 있다.

[744] 최종 판별식으로 판정한 결과를 도 53, 54 및 표 331, 337에 나타내었다. 도 53 및 도 54은 5회 판별 점수의 평균 판별 점수로 판정한 결과를 나타내는데, 도 53은 집합 E, 도 54는 집합 F의 판정 결과를 나타낸다. 제1 내지 4종 GC 진단용 최종 판별식을 사용하는 경우는 4차원 공간상에 표현되어야 하므로 그림으로 나타내지 않았고, 제1종 및 제5종 GC 진단용 최종 판별식을 사용한 경우만 나타내었다.

[745]

[746] 표 337

[Table 337]

GC LOME 1-14							GC LOME 1-14						
Set E	True GC	True Non-GC					Set F	True GC	True Non-GC				
		CONT	CRC	BRC	NHL				CONT	CRC	BRC	NHL	OVC
Predicted GC	95	0	107	13	43		Predicted GC	42	0	92	5	19	14
Predicted Non-GC	2	167	145	95	3		Predicted Non-GC	2	81	76	48	1	11

GC LOME 2-36						GC LOME 2-36						
Set E	True GC	True Non-GC				Set F	True GC	True Non-GC				
		CONT	CRC	BRC	NHL			CONT	CRC	BRC	NHL	OVC
Predicted GC	93	9	7	5	22	Predicted GC	42	12	9	3	8	14
Predicted Non-GC	4	158	245	103	24	Predicted Non-GC	2	69	159	50	12	11
GC LOME 3-50						GC LOME 3-50						
Set E	True GC	True Non-GC				Set F	True GC	True Non-GC				
		CONT	CRC	BRC	NHL			CONT	CRC	BRC	NHL	OVC
Predicted GC	96	79	133	1	24	Predicted GC	44	35	111	0	13	15
Predicted Non-GC	1	88	119	107	22	Predicted Non-GC	0	46	57	53	7	10
GC LOME 4-46						GC LOME 4-46						
Set E	True GC	True Non-GC				Set F	True GC	True Non-GC				
		CONT	CRC	BRC	NHL			CONT	CRC	BRC	NHL	OVC
Predicted GC	95	145	164	30	0	Predicted GC	44	70	100	6	0	3
Predicted Non-GC	2	22	88	78	46	Predicted Non-GC	0	11	68	47	20	22

GC LOME 5-55					
Set E	True GC	True Non-GC			
		CONT	CRC	BRC	NHL
Predicted GC	70	153	28	7	1
Predicted Non-GC	27	14	224	101	45

GC LOME 5-55						
Set F	True GC	True Non-GC				
		CONT	CRC	BRC	NHL	OVC
Predicted GC	37	60	12	3	1	0
Predicted Non-GC	7	21	156	50	19	25

GC LOMEs 1, 2, 3 & 4					
Set E	True GC	True Non-GC			
		CONT	CRC	BRC	NHL
Predicted GC	89	0	5	0	0
Predicted Non-GC	8	167	247	108	46

GC LOMEs 1, 2, 3 & 4						
Set F	True GC	True Non-GC				
		CONT	CRC	BRC	NHL	OVC
Predicted GC	41	0	4	0	0	0
Predicted Non-GC	3	81	164	53	20	25

GC LOMEs 1 & 5					
Set E	True GC	True Non-GC			
		CONT	CRC	BRC	NHL
Predicted GC	69	0	12	0	1
Predicted Non-GC	28	167	240	108	45

GC LOMEs 1 & 5						
Set F	True GC	True Non-GC				
		CONT	CRC	BRC	NHL	OVC
Predicted GC	35	0	4	0	1	0
Predicted Non-GC	9	81	164	53	19	25

[747]

[748] 검증 집합인 집합 F에서의 판별 성능으로 평가하면, 제1종 및 제5종 GC 진단용 최종 판별식의 결과에 비해, 제1 내지 4종 GC 진단용 최종 판별식의 결과가 더

우수함을 확인할 수 있다. 판별식의 개수의 증가는 통상 민감도의 감소를 동반하게 되지만 실시 예의 경우 제3종 및 제4종 판별식에서 100%의 민감도를 보였으므로 민감도의 감소의 관점에서는 사실상 판별식의 개수가 두 개인 것과 같게 되므로 판별식의 개수에 비해 민감도의 저하가 현저하게 나타나지는 않았다.

[749] 제1 내지 4종 GC 진단용 최종 판별식을 사용하는 경우에는 집합 F에서 민감도, 특이도, 양성예측도, 음성예측도가 모두 90% 이상이었다. 제1종 및 제5종 GC 진단용 최종 판별식을 사용하는 경우에는 민감도, 특이도, 양성예측도, 음성예측도가 모두 약 80% 이상이었다. 따라서 대체적으로 보아 제1종 및 제5종 GC 진단용 최종 판별식도 우수한 결과를 보인다고 할 수 있다.

[750] 본 발명을 통해 혈청의 저질량 이온 질량 스펙트럼을 분석하여 GC 환자와 비환자를 높은 판별 성능을 갖고 판정할 수 있었다.

[751]

[752] 본 발명은 본 실시 예와 유사한 과정을 거쳐 대장암, 유방암 및 위암 외에 다른 특정 암환자군과 정상 대조군을 판별하는 식을 구성하며, 또한, 서로 다른 암환자군을 구별하는 판별식을 구성하는 것으로 쉽게 확장될 수 있다. 또한, 암뿐만 아니라 어떠한 다른 질병에 대하여도 진단할 수 있도록 쉽게 확장될 수 있는 것을 당업자는 용이하게 알 수 있을 것이다.

[753]

산업상 이용가능성

[754] 본 발명에 따른 암 진단 장치는, CRC 진단의 경우 분석 비용이 매우 낮으며, 분석 시간이 짧고, 대규모 분석이 가능하고, CRC를 대상으로 한 경우 훈련 집합뿐 아니라 검증 집합의 판별에서도 민감도, 특이도, 양성예측도, 음성 예측도가 모두 85% 이상임을 확인하였다. 또한, CRC 환자 및 비환자 집합을 다른 질병의 환자 및 비환자 집합으로 변경하는 것을 통해 다양한 질병에 유용하게 적용될 수 있다.

[755] 본 발명에 따른 암 진단 장치는, BRC 진단의 경우에도 분석 비용이 매우 낮으며, 분석 시간이 짧고, 대규모 분석이 가능하고, BRC를 대상으로 한 경우 훈련 집합뿐 아니라 검증 집합의 판별에서도 민감도, 특이도, 양성예측도, 음성 예측도가 모두 85% 이상임을 확인하였다. 또한, BRC 환자 및 비환자 집합을 다른 질병의 환자 및 비환자 집합으로 변경하는 것을 통해 다양한 질병에 유용하게 적용될 수 있다.

[756] 본 발명에 따른 암 진단 장치는, GC 진단의 경우에도 분석 비용이 매우 낮으며, 분석 시간이 짧고, 대규모 분석이 가능하고, GC를 대상으로 한 경우 훈련 집합뿐 아니라 검증 집합의 판별에서도 민감도, 특이도, 양성예측도, 음성 예측도가 모두 약 80~90% 이상임을 확인하였다. 또한, GC 환자 및 비환자 집합을 다른 질병의 환자 및 비환자 집합으로 변경하는 것을 통해 다양한 질병에 유용하게

적용될 수 있다.

청구범위

[청구항 1] 다수의 암 환자 및 비환자 케이스들의 생물학적 시료로부터 저질량 이온(low-mass ion)의 질량 스펙트럼을 검출하는 저질량 이온 검출부;
상기 저질량 이온의 질량 스펙트럼 패턴을 비교 분석하여 암 진단 정보를 판정하는 암 진단부; 및
상기 암 진단부로부터 판정된 암 진단 정보를 출력 가능한 형태로 변환하여 표시하는 디스플레이부를 포함하는 암 진단 장치.

[청구항 2] 제1항에 있어서,
상기 저질량 이온 검출부는;
상기 생물학적 시료로부터 저질량 이온의 피크 강도(peak intensity)를 검출하여 상기 저질량 이온의 질량 스펙트럼을 추출하는 것을 특징으로 하는 암 진단 장치.

[청구항 3] 제2항에 있어서,
상기 저질량 이온 검출부는;
질량분석기를 포함하는 것을 특징으로 하는 암 진단 장치.

[청구항 4] 제1항에 있어서,
상기 암 진단부는;
훈련 후보 집합인 상기 암 환자 및 비환자 케이스들의 저질량 이온 질량 스펙트럼들을 정렬하는 제1정렬수단;
정렬된 상기 질량 스펙트럼에 대해 생물통계학적 분석을 수행하여 판별 점수를 계산하는 제1판별점수 계산수단;
상기 판별 점수에 따라 민감도(sensitivity) 및 특이도(specificity)를 계산하고, 이를 기준으로 제1훈련집합을 선정하여 저질량 이온별 인자적재값(factor loading)을 계산하는 인자적재값 계산수단;
후보 조건을 만족하는 후보 저질량 이온들 중 판별 성능을 기반으로 하여 암 진단용 저질량 이온들을 선택하는 암진단용이온 선정수단;
판별 대상 생물학적 시료의 저질량 이온 질량 스펙트럼을 상기 제1훈련집합에 정렬하는 제2정렬수단;
상기 판별 대상의 저질량 이온의 피크 강도와 상기 인자적재값으로부터 판별 점수를 계산하는 제2판별점수 계산수단; 및
상기 판별 점수에 따라 상기 판별 대상을 암의 양성 또는 음성으로 판정하는 암 판정수단을 포함하는 것을 특징으로 하는 암 진단 장치.

[청구항 5] 제4항에 있어서,

상기 제1판별점수 계산수단은;
상기 훈련 후보 집합의 상기 저질량 이온 질량 스펙트럼들의 상기 피크 강도들을 정규화(normalization)하는 정규화 모듈;
상기 정규화한 피크 강도들을 스케일링(scaling)하는 스케일링 모듈; 및
상기 스케일링된 피크 강도들에 대해 상기 생물통계학적 분석을 수행하여 상기 판별 점수를 계산하는 판별점수계산 모듈을 포함하는 것을 특징으로 하는 암 진단 장치.

[청구항 6] 제5항에 있어서,
상기 스케일링 모듈은;
파레토 스케일링(Pareto scaling)을 수행하는 것을 특징으로 하는 암 진단 장치.

[청구항 7] 제5항에 있어서,
상기 판별점수계산 모듈은;
주성분 분석 기반 선형 판별 분석(principal component analysis-based linear discriminant analysis, PCA-DA)을 사용하여 상기 생물통계학적 분석을 수행하는 것을 특징으로 하는 암 진단 장치.

[청구항 8] 제7항에 있어서,
상기 판별점수계산 모듈은;
상기 주성분 분석 기반 선형 판별 분석에 의해 획득된 인자적재값과 상기 스케일링된 피크 강도를 함께 사용하여 상기 판별 점수를 계산하는 것을 특징으로 하는 암 진단 장치.

[청구항 9] 제4항에 있어서,
상기 인자적재값 계산수단은;
상기 정렬된 질량 스펙트럼에 대해 생물통계학적 분석을 수행하고, 상기 생물통계학적 분석 결과를 기초로 상기 암 환자 및 비환자 케이스들 중 훈련 조건을 만족하는 훈련 케이스들을 제1훈련집합으로 선택하는 제1훈련집합 선택수단을 포함하며,
상기 제1훈련집합으로부터 인자적재값을 계산하는 것을 특징으로 하는 암 진단 장치.

[청구항 10] 제9항에 있어서,
상기 제1훈련집합 선택수단은;
상기 생물통계학적 분석 결과에 따른 민감도가 문턱값(threshold) N_1 이상이고, 특이도가 문턱값 N_2 이상일 때의 암 환자 및 비환자 케이스들을 상기 제1훈련집합으로 설정하는 것을 특징으로 하는 암 진단 장치.

[청구항 11] 제10항에 있어서,

상기 문턱값 N_1과 N_2는 1인 것을 특징으로 하는 암 진단 장치.

[청구항 12] 제4항에 있어서,
상기 제2판별점수 계산수단은;
상기 판별 대상의 상기 저질량 이온 질량 스펙트럼의 상기 피크 강도들을 정규화하는 정규화 모듈;
상기 정규화한 피크 강도들을 스케일링하는 스케일링 모듈; 및
상기 스케일링된 피크 강도와 상기 인자적재값을 통해 상기 판별 점수를 계산하는 판별점수계산 모듈을 포함하는 것을 특징으로 하는 암 진단 장치.

[청구항 13] 제12항에 있어서,
상기 스케일링 모듈은;
파레토 스케일링을 수행하는 것을 특징으로 하는 암 진단 장치.

[청구항 14] 제12항에 있어서,
상기 판별점수계산 모듈은;
상기 암 진단용 저질량 이온들의 상기 스케일링된 피크 강도와 상기 인자적재값을 통해 상기 판별 점수를 계산하는 것을 특징으로 하는 암 진단 장치.

[청구항 15] 제4항에 있어서,
상기 암 판정수단은;
상기 판별 점수에 따라 상기 판별 대상을 암의 양성 또는 음성으로 판정하되,
상기 판별 점수가 기준값 S보다 크면 양성으로 상기 판별 대상의 암 정보를 판단하고, 상기 판별 점수가 기준값 S보다 작으면 음성으로 상기 판별 대상의 암 정보를 판단하는 것을 특징으로 하는 암 진단 장치.

[청구항 16] 제15항에 있어서,
상기 기준값 S는 0인 것을 특징으로 하는 암 진단 장치.

[청구항 17] 제15항에 있어서,
상기 암 판정수단은;
상기 판별 대상의 생물학적 시료를 반복적으로 측정하여 검출한 다수의 상기 저질량 이온 질량 스펙트럼에 대해 계산된 다수의 상기 판별 점수의 평균값으로 상기 판별 대상의 상기 암 정보를 판단하는 것을 특징으로 하는 암 진단 장치.

[청구항 18] 제4항에 있어서,
상기 암진단용이온 선정수단은;
상기 선택된 상기 제1훈련집합으로부터 후보 조건을 만족하는 후보 저질량 이온들을 후보이온집합으로 선택하는 후보이온집합 선택수단; 및

상기 선택된 상기 후보이온집합의 상기 후보 저질량 이온의 개별 또는 조합별 판별 성능을 기반으로 하여 암 진단용 저질량 이온들을 최종이온집합으로 선택하는 최종이온집합 선택수단을 포함하는 것을 특징으로 하는 암 진단 장치.

[청구항 19] 제18항에 있어서,
상기 후보이온집합 선택수단은;
상기 훈련 케이스 각각에 대한 상기 저질량 이온의 상기 피크 강도와, 상기 생물통계학적 분석을 통해 획득된 상기 저질량 이온별 인자적재값의 곱의 절댓값이 문턱값 T_1보다 큰 제1저질량 이온들을 상기 훈련 케이스별로 선택하는 제1저질량이온 선택모듈을 포함하는 것을 특징으로 하는 암 진단 장치.

[청구항 20] 제19항에 있어서,
상기 문턱값 T_1은 0.1인 것을 특징으로 하는 암 진단 장치.

[청구항 21] 제19항에 있어서,
상기 후보이온집합 선택수단은;
상기 제1저질량 이온들 중 상기 훈련 케이스들 전체의 문턱값 T_2 퍼센트 이상의 케이스들에서 공통으로 나타나는 제2저질량 이온들을 상기 후보이온집합으로 선택하는 후보이온집합 예비선택모듈을 포함하는 것을 특징으로 하는 암 진단 장치.

[청구항 22] 제21항에 있어서,
상기 문턱값 T_2는 50인 것을 특징으로 하는 암 진단 장치.

[청구항 23] 제21항에 있어서,
상기 후보이온집합 선택수단은;
상기 제2저질량 이온들을 이용해 상기 훈련 케이스별로 암에 대한 양성 또는 음성을 나타내는 판별 점수를 계산하고, 상기 판별 점수에 따른 민감도 및 특이도를 계산하는 민감도 및 특이도 계산모듈; 및
상기 민감도가 문턱값 N_3보다 작거나, 상기 특이도가 문턱값 N_4 보다 작은 경우 상기 T_1 및 상기 T_2 중 적어도 하나를 변경하고, 상기 과정을 반복하여 상기 후보이온집합으로 선택하는 후보이온집합 최종선택모듈을 더 포함하는 것을 특징으로 하는 암 진단 장치.

[청구항 24] 제23항에 있어서,
상기 문턱값 N_3 및 N_4는 0.9인 것을 특징으로 하는 암 진단 장치.

[청구항 25] 제18항에 있어서,
상기 최종이온집합 선택수단의 상기 판별 성능의 기준은;
상기 후보 저질량 이온 중 민감도와 특이도의 합이 기준값보다 큰 이온들을 선택하거나 상기 후보 저질량 이온들로 구성되는 조합별

민감도와 특이도의 합이 비교 대상 조합들 중 가장 큰 조합을 선택하는 제1기준을 포함하는 것을 특징으로 하는 암 진단 장치.

[청구항 26] 제18항에 있어서,
상기 최종이온집합 선택수단의 상기 판별 성능의 기준은;
상기 후보 저질량 이온들의 조합들 중 상기 후보 저질량 이온들의 개수가 비교 대상 조합들 중 가장 적은 조합을 선택하는 제2기준을 더 포함하는 것을 특징으로 하는 암 진단 장치.

[청구항 27] 제18항에 있어서,
상기 최종이온집합 선택수단의 상기 판별 성능의 기준은;
상기 후보 저질량 이온들의 조합들 중 진양성(true positive) 케이스의 최소 판별 점수와 진음성(ture negative) 케이스의 최대 판별 점수의 차가 비교 대상 조합들 중 가장 큰 조합을 선택하는 제3기준을 더 포함하며,
상기 판별 점수는 상기 후보 저질량 이온들의 상기 스케일링된 피크 강도와 상기 인자적재값을 통해 계산되며, 암에 대한 양성 또는 음성을 나타내는 것을 특징으로 하는 암 진단 장치.

[청구항 28] 제18항에 있어서,
상기 최종이온집합 선택수단은;
상기 후보이온집합에 포함된 상기 후보 저질량 이온들을 상기 민감도가 상기 특이도보다 높은 고민감도 저질량 이온들을 포함하며 상기 고민감도 저질량 이온들을 상기 민감도와 상기 특이도의 합의 내림차순으로 정렬한 고민감도 집합{Sns_1, Sns_2, Sns_3 … Sns_I}과, 상기 특이도가 상기 민감도보다 높은 고특이도 저질량 이온들을 포함하며 상기 고특이도 저질량 이온들을 상기 민감도와 상기 특이도의 합의 내림차순으로 정렬한 고특이도 집합{Spc_1, Spc_2, Spc_3 … Spc_J}으로 구분하는 이온 구분모듈;
상기 고민감도 집합에서 상위 L개의 상기 고민감도 저질량 이온들{Sns_1, Sns_2, Sns_3 … Sns_L}과 상기 고특이도 집합에서 상위 L개의 상기 고특이도 저질량 이온들{Spc_1, Spc_2, Spc_3 … Spc_L} 중 2개 이상의 저질량 이온들로 구성되는 후보 조합들 중 상기 제1기준, 상기 제2기준 및 상기 제3기준 중 적어도 하나 이상에 의한 상기 판별 성능의 기준에 의해 선택된 조합을 바이오마커 그룹으로 선정하는 바이오마커그룹 예비선정모듈;
상기 바이오마커 그룹과, 상기 고민감도 집합에서 차상위 M개의 상기 고민감도 저질량 이온들과 상기 고특이도 집합에서 차상위 M개의 상기 고특이도 저질량 이온들 중 적어도 하나 이상의 저질량 이온을 상기 바이오마커 그룹에 추가한 후보 조합들 중 상기 제1기준, 상기 제2기준 및 상기 제3기준 중 적어도 하나

이상에 의한 상기 판별 성능의 기준에 의해 선택된 조합을 상기 바이오마커 그룹으로 재선정하는 바이오마커그룹 재선정모듈; 및 상기 고민감도 집합 및 상기 고특이도 집합에 차상위 저질량 이온이 존재하지 않을 때까지 상기 재선정 과정을 반복하여 상기 바이오마커 그룹을 최종 선정하는 바이오마커그룹 최종선정모듈을 포함하는 것을 특징으로 하는 암 진단 장치.

[청구항 29] 제28항에 있어서,
상기 최종이온집합 선택수단은;
상기 후보이온집합에서 상기 바이오마커그룹 최종선정모듈에서 얻어진 상기 바이오마커 그룹으로 선정 완료된 조합의 저질량 이온들을 제외한 잔류 후보이온집합을 대상으로 상기 세 바이오마커 그룹 선정 과정을 반복 수행하여 추가 바이오마커 그룹을 선정하되, 상기 고민감도 집합 또는 상기 고특이도 집합에 상기 L개 미만의 질량 이온이 남을 때까지 상기 추가 바이오마커 그룹을 더 선정하는 바이오마커그룹 추가선정모듈; 및
상기 바이오마커 그룹과 상기 추가 바이오마커 그룹들 중 진양성 및 진음성 판정의 정확도(accuracy)를 기준으로 상위 K개의 바이오마커 그룹들의 조합의 저질량 이온들을 상기 암 진단용 저질량 이온으로 선택하는 암진단용저질량이온 최종선택모듈을 더 포함하는 것을 특징으로 하는 암 진단 장치.

[청구항 30] 제29항에 있어서,
상기 L값은 2이고, 상기 M값은 1이며, 상기 K값은 1 내지 3 중 어느 하나의 자연수인 것을 특징으로 하는 암 진단 장치.

[청구항 31] 제18항에 있어서,
상기 최종이온집합 선택수단은,
상기 제1훈련집합에 대해 독립적인 제2훈련집합을 상기 제1훈련집합에 추가한 훈련 집합을 대상으로 저질량 이온 선택 과정을 진행하는 것을 특징으로 하는 암 진단 장치.

[청구항 32] 제4항에 있어서,
상기 다수의 암 환자 케이스들은;
대장암 환자 케이스들, 유방암 환자 케이스들 및 위암 환자 케이스들 중 어느 하나의 암 환자 케이스들을 포함하는 것을 특징으로 하는 암 진단 장치.

[청구항 33] 제1항에 있어서,
상기 저질량 이온 검출부는;
다수의 대장암 환자 및 비환자 케이스들의 생물학적 시료로부터 질량분석기를 사용하여 상기 저질량 이온의 피크 강도를 검출하여 상기 저질량 이온의 질량 스펙트럼을 추출하고,

상기 암 진단부는;
훈련 후보 집합인 상기 대장암 환자 및 비환자 케이스들의 저질량 이온 질량 스펙트럼들을 정렬하는 제1정렬수단;
정렬된 상기 질량 스펙트럼에 대해 생물통계학적 분석을 수행하여 판별 점수를 계산하는 제1판별점수 계산수단;
상기 판별 점수에 따라 민감도 및 특이도를 계산하고, 이를 기준으로 제1훈련집합을 선정하여 저질량 이온별 인자적재값을 계산하는 인자적재값 계산수단;
후보 조건을 만족하는 후보 저질량 이온들 중 판별 성능을 기반으로 하여 대장암 진단용 저질량 이온들을 선택하는 대장암진단용이온 선정수단;
판별 대상 생물학적 시료의 저질량 이온 질량 스펙트럼을 상기 제1훈련집합에 정렬하는 제2정렬수단;
상기 판별 대상의 저질량 이온의 피크 강도와 상기 인자적재값으로부터 판별 점수를 계산하는 제2판별점수 계산수단; 및
상기 판별 점수에 따라 상기 판별 대상을 대장암의 양성 또는 음성으로 판정하는 대장암 판정수단을 포함하되,
상기 대장암진단용이온 선정수단은;
상기 다수의 대장암 환자 및 비환자 케이스들을, 다수의 대장암 환자 케이스들과 다수의 정상인 케이스들로 구성되는 제1종 판별 케이스들과, 상기 다수의 대장암 환자 케이스들과 다수의 대장암 이외의 암 환자 케이스들로 구성되는 제2종 판별 케이스들로 구분하고,
상기 제1종 판별 케이스들과 상기 제2종 판별 케이스들에 대해 각각 실행되어,
상기 대장암 진단용 저질량 이온들이, 상기 제1종 판별 케이스에 대한 제1종 대장암 진단용 저질량 이온들과 상기 제2종 판별 케이스에 대한 제2종 대장암 진단용 저질량 이온들로 구분되는 것을 특징으로 하는 암 진단 장치.

[청구항 34] 제33항에 있어서,
상기 제1종 대장암 진단용 저질량 이온들의 질량값은 18.0260, 22.9797, 74.0948, 76.0763, 102.0916, 105.1078, 106.0899, 107.0477, 118.0822, 123.0395, 137.0423, 137.0729, 147.0573, 147.1058, 169.0653, 181.0656, 190.0849, 191.0848, 191.3324, 195.0785, 212.3195, 231.0667, 235.0053, 256.0939, 266.9557, 267.9501, 288.2033, 291.0997, 295.0663, 300.1297, 301.1269, 316.2288, 317.2311, 335.1862, 340.2241, 343.2451, 345.2583, 357.0666,

357.2784, 366.2310, 368.2551, 369.3302, 377.0570, 379.1438, 379.4765, 383.0529, 384.1745, 388.2688, 401.0531, 423.0313, 428.1878, 454.2090, 465.3014, 466.1923, 468.1851, 469.2831, 477.1721, 478.1678, 480.1715, 482.3220, 483.3258, 496.8683, 497.7636, 503.8719, 508.3407, 510.3265, 512.3119, 513.3177, 518.2931, 518.8555, 519.2967, 519.8598, 525.3449, 534.2739, 537.2800, 538.3306, 540.2629, 540.8144, 542.8457, 544.8692, 548.2856, 566.8375, 581.1957, 582.1888, 583.2242, 656.0270, 667.3291, 709.3519, 710.3581, 711.3617, 712.3683, 713.3798, 991.6196, 992.6209, 1016.6113, 1020.4817, 1206.5305, 1207.5571, 1465.6184, 1466.6096, 1467.5969, 2450.9701, 2451.9662 및 2452.9546 m/z (단, 오차 범위는 ±0.1 m/z)로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 질량값인 것을 특징으로 하는 암 진단 장치.

[청구항 35] 제33항에 있어서,

상기 제2종 판별 케이스들 중 상기 다수의 대장암 이외의 암 환자 케이스들은 유방암 환자 케이스들, 비호지킨림프종(non-Hodgkin lymphoma, NHL) 환자 케이스들 및 위암 환자 케이스들 중 적어도 하나 이상의 암 환자 케이스들을 포함하되,

상기 제2종 대장암 진단용 저질량 이온들의 질량값은 60.0476, 138.0540, 172.6653, 173.1158, 179.1451, 191.1277, 279.0855, 280.0895, 280.2642, 281.1440, 296.2574, 312.3248, 332.3224, 333.3324, 369.3406, 465.3161, 486.6356, 488.6882, 544.8908, 551.3287, 566.8737, 707.3475 및 733.3569 m/z (단, 오차 범위는 ±0.1 m/z)로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 질량값인 것을 특징으로 하는 암 진단 장치.

[청구항 36] 제33항에 있어서,

상기 판별 점수는 상기 제1종 저질량 이온들에 의한 제1종 판별 점수와 상기 제2종 저질량 이온들에 의한 제2종 판별 점수를 포함하며,

상기 제1종 판별 점수가 CS_{11}보다 크고, 상기 제2종 판별 점수가 CS_{21}보다 큰 경우에는 상기 판별 대상을 대장암 양성으로 판단하고,

상기 제1종 판별 점수가 CS_{12}보다 작거나 상기 제2종 판별 점수가 CS_{22}보다 작은 경우에는 상기 판별 대상을 대장암 음성으로 판단하는 것을 특징으로 하는 암 진단 장치.

[청구항 37] 제36항에 있어서,

상기 CS_{11}, CS_{12}, CS_{21} 및 CS_{22}는 0인 것을 특징으로 하는 암 진단 장치.

[청구항 38] 제33항에 있어서,
상기 대장암진단용이온 선정수단을 이용해 획득한 대장암 환자와 정상인을 구분하는 저질량 이온군에는 피브리노겐(fibrinogen) 또는 피브리노겐 알파 체인(fibrinogen alpha chain)이 포함되는 것을 특징으로 하는 암 진단 장치.

[청구항 39] 제 33항에 있어서,
상기 대장암 환자와 정상인을 구분하는 저질량 이온군에는 트랜스타이레틴(transthyretin)이 포함되는 것을 특징으로 하는 암 진단 장치.

[청구항 40] 제33항에 있어서,
상기 제1판별점수 계산수단은;
상기 훈련 후보 집합의 상기 저질량 이온 질량 스펙트럼들의 상기 피크 강도들을 정규화하는 정규화 모듈;
상기 정규화한 피크 강도들을 스케일링하는 스케일링 모듈; 및
상기 스케일링된 피크 강도들에 대해 상기 생물통계학적 분석을 수행하여 상기 판별 점수를 계산하는 판별점수계산 모듈을 포함하는 것을 특징으로 하는 암 진단 장치.

[청구항 41] 제40항에 있어서,
상기 스케일링 모듈은;
파레토 스케일링을 수행하는 것을 특징으로 하는 암 진단 장치.

[청구항 42] 제40항에 있어서,
상기 판별점수계산 모듈은;
주성분 분석 기반 선형 판별 분석을 사용하여 상기 생물통계학적 분석을 수행하는 것을 특징으로 하는 암 진단 장치.

[청구항 43] 제42항에 있어서,
상기 판별점수계산 모듈은;
상기 주성분 분석 기반 선형 판별 분석에 의해 획득된 인자적재값과 상기 스케일링된 피크 강도를 함께 사용하여 상기 판별 점수를 계산하는 것을 특징으로 하는 암 진단 장치.

[청구항 44] 제33항에 있어서,
상기 인자적재값 계산수단은;
상기 정렬된 질량 스펙트럼에 대해 생물통계학적 분석을 수행하고, 상기 생물통계학적 분석 결과를 기초로 상기 대장암 환자 및 비환자 케이스들 중 훈련 조건을 만족하는 훈련 케이스들을 제1훈련집합으로 선택하는 제1훈련집합 선택수단을 포함하며, 상기 제1훈련집합으로부터 인자적재값을 계산하는 것을 특징으로 하는 암 진단 장치.

[청구항 45] 제44항에 있어서,

상기 제1훈련집합 선택수단은;
상기 생물통계학적 분석 결과에 따른 민감도가 문턱값 CN_1 이상이고, 특이도가 문턱값 CN_2 이상일 때의 대장암 환자 및 비환자 케이스들을 상기 제1훈련집합으로 설정하는 것을 특징으로 하는 암 진단 장치.

[청구항 46] 제45항에 있어서,
상기 문턱값 CN_1과 CN_2는 1인 것을 특징으로 하는 암 진단 장치.

[청구항 47] 제33항에 있어서,
상기 제2판별점수 계산수단은;
상기 판별 대상의 상기 저질량 이온 질량 스펙트럼의 상기 피크 강도들을 정규화하는 정규화 모듈;
상기 정규화한 피크 강도들을 스케일링하는 스케일링 모듈; 및
상기 스케일링된 피크 강도와 상기 인자적재값을 통해 상기 판별 점수를 계산하는 판별점수계산 모듈을 포함하는 것을 특징으로 하는 암 진단 장치.

[청구항 48] 제47항에 있어서,
상기 스케일링 모듈은;
파레토 스케일링을 수행하는 것을 특징으로 하는 암 진단 장치.

[청구항 49] 제47항에 있어서,
상기 판별점수계산 모듈은;
상기 대장암 진단용 저질량 이온들의 상기 스케일링된 피크 강도와 상기 인자적재값을 통해 상기 판별 점수를 계산하는 것을 특징으로 하는 암 진단 장치.

[청구항 50] 제33항에 있어서,
상기 대장암 판정수단은;
상기 판별 점수에 따라 상기 판별 대상을 대장암의 양성 또는 음성으로 판정하되,
상기 판별 점수가 기준값 CS보다 크면 양성으로 상기 판별 대상의 대장암 정보를 판단하고, 상기 판별 점수가 기준값 CS보다 작으면 음성으로 상기 판별 대상의 대장암 정보를 판단하는 것을 특징으로 하는 암 진단 장치.

[청구항 51] 제50항에 있어서,
상기 기준값 CS는 0인 것을 특징으로 하는 암 진단 장치.

[청구항 52] 제33항에 있어서,
상기 대장암 판정수단은;
상기 판별 대상의 생물학적 시료를 반복적으로 측정하여 검출한 다수의 상기 저질량 이온 질량 스펙트럼에 대해 계산된 다수의 상기 판별 점수의 평균값으로 상기 판별 대상의 상기 대장암

정보를 판단하는 것을 특징으로 하는 암 진단 장치.

[청구항 53] 제33항에 있어서,
상기 대장암진단용이온 선정수단은;
상기 선택된 상기 제1훈련집합으로부터 후보 조건을 만족하는 후보 저질량 이온들을 후보이온집합으로 선택하는 후보이온집합 선택수단; 및
상기 선택된 상기 후보이온집합의 상기 후보 저질량 이온의 개별 또는 조합별 판별 성능을 기반으로 하여 대장암 진단용 저질량 이온들을 최종이온집합으로 선택하는 최종이온집합 선택수단을 포함하는 것을 특징으로 하는 암 진단 장치.

[청구항 54] 제53항에 있어서,
상기 후보이온집합 선택수단은;
상기 훈련 케이스 각각에 대한 상기 저질량 이온의 상기 피크 강도와, 상기 생물통계학적 분석을 통해 획득된 상기 저질량 이온별 인자적재값의 곱의 절댓값이 문턱값 CT_1보다 큰 제1저질량 이온들을 상기 훈련 케이스별로 선택하는 제1저질량이온 선택모듈을 포함하는 것을 특징으로 하는 암 진단 장치.

[청구항 55] 제54항에 있어서,
상기 문턱값 CT_1은 0.1인 것을 특징으로 하는 암 진단 장치.

[청구항 56] 제54항에 있어서,
상기 후보이온집합 선택수단은;
상기 제1저질량 이온들 중 상기 훈련 케이스들 전체의 문턱값 CT_2 퍼센트 이상의 케이스들에서 공통으로 나타나는 제2저질량 이온들을 상기 후보이온집합으로 선택하는 후보이온집합 예비선택모듈을 포함하는 것을 특징으로 하는 암 진단 장치.

[청구항 57] 제56항에 있어서,
상기 문턱값 CT_2는 50인 것을 특징으로 하는 암 진단 장치.

[청구항 58] 제56항에 있어서,
상기 후보이온집합 선택수단은;
상기 제2저질량 이온들을 이용해 상기 훈련 케이스별로 대장암에 대한 양성 또는 음성을 나타내는 판별 점수를 계산하고, 상기 판별 점수에 따른 민감도 및 특이도를 계산하는 민감도 및 특이도 계산모듈; 및
상기 민감도가 문턱값 CN_3보다 작거나, 상기 특이도가 문턱값 CN_4 보다 작은 경우 상기 CT_1 및 상기 CT_2 중 적어도 하나를 변경하고, 상기 과정을 반복하여 상기 후보이온집합으로 선택하는 후보이온집합 최종선택모듈을 더 포함하는 것을 특징으로 하는 암

진단 장치.

[청구항 59] 제58항에 있어서,
상기 문턱값 CN_3 및 CN_4는 0.9인 것을 특징으로 하는 암 진단 장치.

[청구항 60] 제53항에 있어서,
상기 최종이온집합 선택수단의 상기 판별 성능의 기준은;
상기 후보 저질량 이온 중 민감도와 특이도의 합이 기준값보다 큰 이온들을 선택하거나 상기 후보 저질량 이온들로 구성되는 조합별 민감도와 특이도의 합이 비교 대상 조합들 중 가장 큰 조합을 선택하는 제1기준을 포함하는 것을 특징으로 하는 암 진단 장치.

[청구항 61] 제53항에 있어서,
상기 최종이온집합 선택수단의 상기 판별 성능의 기준은;
상기 후보 저질량 이온들의 조합들 중 상기 후보 저질량 이온들의 개수가 비교 대상 조합들 중 가장 적은 조합을 선택하는 제2기준을 더 포함하는 것을 특징으로 하는 암 진단 장치.

[청구항 62] 제53항에 있어서,
상기 최종이온집합 선택수단의 상기 판별 성능의 기준은;
상기 후보 저질량 이온들의 조합들 중 진양성(true positive) 케이스의 최소 판별 점수와 진음성(ture negative) 케이스의 최대 판별 점수의 차가 비교 대상 조합들 중 가장 큰 조합을 선택하는 제3기준을 더 포함하며,
상기 판별 점수는 상기 후보 저질량 이온들의 상기 스케일링된 피크 강도와 상기 인자적재값을 통해 계산되며, 대장암에 대한 양성 또는 음성을 나타내는 것을 특징으로 하는 암 진단 장치.

[청구항 63] 제53항에 있어서,
상기 최종이온집합 선택수단은;
상기 후보이온집합에 포함된 상기 후보 저질량 이온들을 상기 민감도가 상기 특이도보다 높은 고민감도 저질량 이온들을 포함하며 상기 고민감도 저질량 이온들을 상기 민감도와 상기 특이도의 합의 내림차순으로 정렬한 고민감도 집합{Sns_1, Sns_2, Sns_3 … Sns_I}과, 상기 특이도가 상기 민감도보다 높은 고특이도 저질량 이온들을 포함하며 상기 고특이도 저질량 이온들을 상기 민감도와 상기 특이도의 합의 내림차순으로 정렬한 고특이도 집합{Spc_1, Spc_2, Spc_3 … Spc_J}으로 구분하는 이온 구분모듈;
상기 고민감도 집합에서 상위 L개의 상기 고민감도 저질량 이온들{Sns_1, Sns_2, Sns_3 … Sns_L}과 상기 고특이도 집합에서 상위 L개의 상기 고특이도 저질량 이온들{Spc_1, Spc_2, Spc_3 … Spc_L} 중 2개 이상의 저질량 이온들로 구성되는 후보 조합들 중 상기 제1기준, 상기 제2기준 및 상기 제3기준 중 적어도 하나 이상에

의한 상기 판별 성능의 기준에 의해 선택된 조합을 바이오마커 그룹으로 선정하는 바이오마커그룹 예비선정모듈;
상기 바이오마커 그룹과, 상기 고민감도 집합에서 차상위 M개의 상기 고민감도 저질량 이온들과 상기 고특이도 집합에서 차상위 M개의 상기 고특이도 저질량 이온들 중 적어도 하나 이상의 저질량 이온을 상기 바이오마커 그룹에 추가한 후보 조합들 중 상기 제1기준, 상기 제2기준 및 상기 제3기준 중 적어도 하나 이상에 의한 상기 판별 성능의 기준에 의해 선택된 조합을 상기 바이오마커 그룹으로 재선정하는 바이오마커그룹 재선정모듈; 및
상기 고민감도 집합 및 상기 고특이도 집합에 차상위 저질량 이온이 존재하지 않을 때까지 상기 재선정 과정을 반복하여 상기 바이오마커 그룹을 최종 선정하는 바이오마커그룹 최종선정모듈을 포함하는 것을 특징으로 하는 암 진단 장치.

[청구항 64] 제63항에 있어서,
상기 최종이온집합 선택수단은;
상기 후보이온집합에서 상기 바이오마커그룹 최종선정모듈에서 얻어진 상기 바이오마커 그룹으로 선정 완료된 조합의 저질량 이온들을 제외한 잔류 후보이온집합을 대상으로 상기 세 바이오마커 그룹 선정 과정을 반복 수행하여 추가 바이오마커 그룹을 선정하되, 상기 고민감도 집합 또는 상기 고특이도 집합에 상기 L개 미만의 질량 이온이 남을 때까지 상기 추가 바이오마커 그룹을 더 선정하는 바이오마커그룹 추가선정모듈; 및
상기 바이오마커 그룹과 상기 추가 바이오마커 그룹들 중 진양성 및 진음성 판정의 정확도(accuracy)를 기준으로 상위 K개의 바이오마커 그룹들의 조합의 저질량 이온들을 상기 대장암 진단용 저질량 이온으로 선택하는 암진단용저질량이온 최종선택모듈을 더 포함하는 것을 특징으로 하는 암 진단 장치.

[청구항 65] 제64항에 있어서,
상기 L값은 2이고, 상기 M값은 1이며, 상기 K값은 1 내지 3 중 어느 하나의 자연수인 것을 특징으로 하는 암 진단 장치.

[청구항 66] 제53항에 있어서,
상기 최종이온집합 선택수단은,
상기 제1훈련집합에 대해 독립적인 제2훈련집합을 상기 제1훈련집합에 추가한 훈련 집합을 대상으로 저질량 이온 선택 과정을 진행하는 것을 특징으로 하는 암 진단 장치.

[청구항 67] 제1항에 있어서,
상기 저질량 이온 검출부는;
다수의 유방암 환자 및 비환자 케이스들의 생물학적 시료로부터

질량분석기를 사용하여 상기 저질량 이온의 피크 강도를 검출하여 상기 저질량 이온의 질량 스펙트럼을 추출하고,
상기 암 진단부는;
훈련 후보 집합인 상기 유방암 환자 및 비환자 케이스들의 저질량 이온 질량 스펙트럼들을 정렬하는 제1정렬수단;
정렬된 상기 질량 스펙트럼에 대해 생물통계학적 분석을 수행하여 판별 점수를 계산하는 제1판별점수 계산수단;
상기 판별 점수에 따라 민감도 및 특이도를 계산하고, 이를 기준으로 제1훈련집합을 선정하여 저질량 이온별 인자적재값을 계산하는 인자적재값 계산수단;
후보 조건을 만족하는 후보 저질량 이온들 중 판별 성능을 기반으로 하여 유방암 진단용 저질량 이온들을 선택하는 유방암진단용이온 선정수단;
판별 대상 생물학적 시료의 저질량 이온 질량 스펙트럼을 상기 제1훈련집합에 정렬하는 제2정렬수단;
상기 판별 대상의 저질량 이온의 피크 강도와 상기 인자적재값으로부터 판별 점수를 계산하는 제2판별점수 계산수단; 및
상기 판별 점수에 따라 상기 판별 대상을 유방암의 양성 또는 음성으로 판정하는 유방암 판정수단을 포함하되,
상기 유방암진단용이온 선정수단은;
상기 다수의 유방암 환자 및 비환자 케이스들을 제1종 판별 케이스들로 구성하거나,
상기 다수의 유방암 환자 및 비환자 케이스들을, 다수의 유방암 환자 케이스들과 다수의 정상인 케이스들로 구성되는 제2종 판별 케이스들과, 상기 다수의 유방암 환자 케이스들과 다수의 유방암 이외의 암 환자 케이스들로 구성되는 제3종 판별 케이스들로 구분하고,
상기 제1종 판별 케이스들과, 상기 제2종 판별 케이스들 및 상기 제3종 판별 케이스들에 대해 각각 실행되어,
상기 유방암 진단용 저질량 이온들이, 상기 제1종 판별 케이스에 대한 제1종 유방암 진단용 저질량 이온들과, 상기 제2종 판별 케이스에 대한 제2종 유방암 진단용 저질량 이온들 및 상기 제3종 판별 케이스에 대한 제3종 유방암 진단용 저질량 이온들로 구분되는 것을 특징으로 하는 암 진단 장치.

[청구항 68] 제67항에 있어서,
상기 제1종 판별 케이스들 중 상기 유방암 비환자 케이스들은 정상인 케이스들, 대장암 환자 케이스들,

비호지킨림프종(non-Hodgkin lymphoma, NHL) 환자 케이스들 및 위암 환자 케이스들 중 적어도 하나 이상의 케이스들을 포함하되,
상기 제1종 유방암 진단용 저질량 이온들의 질량값은 74.0937, 74.1155, 76.0728, 136.1067, 173.4872, 193.0665, 208.0565, 212.0949, 231.0726, 258.1364, 279.0841, 280.0847, 282.2777, 313.2638, 331.2024, 332.3181, 401.0588, 427.3441, 432.9954, 452.2269, 476.6038, 490.3427, 498.3237, 499.3265, 512.3145, 562.3074, 583.2323, 584.2415, 646.3851 m/z (단, 오차 범위는 ±0.1 m/z)로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 질량값인 것을 특징으로 하는 암 진단 장치.

[청구항 69] 제67항에 있어서,
상기 제2종 유방암 진단용 저질량 이온들의 질량값은 38.9779, 46.0647, 74.1164, 76.0733, 97.0686, 122.0777, 123.0821, 130.1539, 185.7723, 191.1175, 208.0530, 212.0960, 225.1870, 229.0005, 231.0675, 244.0962, 281.0913, 284.3205, 313.2618, 332.3150, 342.2482, 368.2624, 398.3034, 416.0901, 424.3216, 426.3389, 428.1885, 497.3194, 513.3193, 532.6918, 538.3428, 540.3250, 570.3234, 580.3281, 581.2310, 581.3377, 610.3273, 616.3286, 618.3352, 646.3959, 725.3469, 757.1117 m/z (단, 오차 범위는 ±0.1 m/z)로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 질량값인 것을 특징으로 하는 암 진단 장치.

[청구항 70] 제67항에 있어서,
상기 제3종 판별 케이스들 중 상기 다수의 유방암 이외의 암 환자 케이스들은 대장암 환자 케이스들, 비호지킨림프종 환자 케이스들 및 위암 환자 케이스들 중 적어도 하나 이상의 암 환자 케이스들을 포함하되,
상기 제3종 유방암 진단용 저질량 이온들의 질량값은 38.9736, 38.9892, 44.0491, 44.0656, 74.0938, 87.0991, 104.1316, 104.3161, 105.1091, 136.1021, 155.1798, 156.0412, 172.3072, 178.1330, 182.0738, 189.9525, 192.1294, 193.0660, 196.0871, 212.3221, 217.0923, 222.0231, 228.0348, 231.0726, 234.0422, 260.1013, 279.0843, 280.0849, 282.2791, 289.2960, 298.3425, 313.2630, 316.3269, 331.2036, 332.3169, 333.3233, 337.1047, 424.3272, 426.3406, 432.9948, 433.9894, 446.0196, 454.3014, 469.2924, 478.8688, 479.8724, 480.3180, 483.3301, 487.3152, 488.3287, 488.6580, 496.4331, 496.7718, 497.7764, 502.8741, 511.3367, 518.8776, 520.8826, 534.2829, 535.2882, 542.8770, 544.7878, 544.8728, 546.3358, 559.2911, 568.1146, 583.2284, 731.3330,

733.3526, 734.3563, 735.3665, 757.0995, 757.3512, 1465.5872, 1466.5971 m/z (단, 오차 범위는 ±0.1 m/z)로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 질량값인 것을 특징으로 하는 암 진단 장치.

[청구항 71] 제67항에 있어서,
상기 판별 점수는 상기 제1종 저질량 이온들에 의한 제1종 판별 점수이며,
상기 판별 점수가 BS_{11}보다 큰 경우에는 상기 판별 대상을 유방암 양성으로 판단하고,
상기 판별 점수가 BS_{12}보다 작은 경우에는 상기 판별 대상을 유방암 음성으로 판단하는 것을 특징으로 하는 암 진단 장치.

[청구항 72] 제71항에 있어서,
상기 BS_{11} 및 BS_{12}는 0인 것을 특징으로 하는 암 진단 장치.

[청구항 73] 제67항에 있어서,
상기 판별 점수는 상기 제2종 저질량 이온들에 의한 제2종 판별 점수와 상기 제3종 저질량 이온들에 의한 제3종 판별 점수를 포함하며,
상기 제2종 판별 점수가 BS_{21}보다 크고 상기 제3종 판별 점수가 BS_{31}보다 큰 경우에는 상기 판별 대상을 유방암 양성으로 판단하고,
상기 제2종 판별 점수가 BS_{22}보다 작거나 상기 제3종 판별 점수가 BS_{32}보다 작은 경우에는 상기 판별 대상을 유방암 음성으로 판단하는 것을 특징으로 하는 암 진단 장치.

[청구항 74] 제73항에 있어서,
상기 BS_{21}, BS_{22}, BS_{31} 및 BS_{32}는 0인 것을 특징으로 하는 암 진단 장치.

[청구항 75] 제67항에 있어서,
상기 제1판별점수 계산수단은;
상기 훈련 후보 집합의 상기 저질량 이온 질량 스펙트럼들의 상기 피크 강도들을 정규화하는 정규화 모듈;
상기 정규화한 피크 강도들을 스케일링하는 스케일링 모듈; 및
상기 스케일링된 피크 강도들에 대해 상기 생물통계학적 분석을 수행하여 상기 판별 점수를 계산하는 판별점수계산 모듈을 포함하는 것을 특징으로 하는 암 진단 장치.

[청구항 76] 제75항에 있어서,
상기 스케일링 모듈은;
파레토 스케일링을 수행하는 것을 특징으로 하는 암 진단 장치.

[청구항 77] 제75항에 있어서,
상기 판별점수계산 모듈은;

주성분 분석 기반 선형 판별 분석을 사용하여 상기 생물통계학적 분석을 수행하는 것을 특징으로 하는 암 진단 장치.

[청구항 78] 제77항에 있어서,
상기 판별점수계산 모듈은;
상기 주성분 분석 기반 선형 판별 분석에 의해 획득된 인자적재값과 상기 스케일링된 피크 강도를 함께 사용하여 상기 판별 점수를 계산하는 것을 특징으로 하는 암 진단 장치.

[청구항 79] 제67항에 있어서,
상기 인자적재값 계산수단은;
상기 정렬된 질량 스펙트럼에 대해 생물통계학적 분석을 수행하고, 상기 생물통계학적 분석 결과를 기초로 상기 유방암 환자 및 비환자 케이스들 중 훈련 조건을 만족하는 훈련 케이스들을 제1훈련집합으로 선택하는 제1훈련집합 선택수단을 포함하며, 상기 제1훈련집합으로부터 인자적재값을 계산하는 것을 특징으로 하는 암 진단 장치.

[청구항 80] 제79항에 있어서,
상기 제1훈련집합 선택수단은;
상기 생물통계학적 분석 결과에 따른 민감도가 문턱값 BN_1 이상이고, 특이도가 문턱값 BN_2 이상일 때의 유방암 환자 및 비환자 케이스들을 상기 제1훈련집합으로 설정하는 것을 특징으로 하는 암 진단 장치.

[청구항 81] 제80항에 있어서,
상기 문턱값 BN_1과 BN_2는 1인 것을 특징으로 하는 암 진단 장치.

[청구항 82] 제67항에 있어서,
상기 제2판별점수 계산수단은;
상기 판별 대상의 상기 저질량 이온 질량 스펙트럼의 상기 피크 강도들을 정규화하는 정규화 모듈;
상기 정규화한 피크 강도들을 스케일링하는 스케일링 모듈; 및
상기 스케일링된 피크 강도와 상기 인자적재값을 통해 상기 판별 점수를 계산하는 판별점수계산 모듈을 포함하는 것을 특징으로 하는 암 진단 장치.

[청구항 83] 제82항에 있어서,
상기 스케일링 모듈은;
파레토 스케일링을 수행하는 것을 특징으로 하는 암 진단 장치.

[청구항 84] 제82항에 있어서,
상기 판별점수계산 모듈은;
상기 유방암 진단용 저질량 이온들의 상기 스케일링된 피크 강도와 상기 인자적재값을 통해 상기 판별 점수를 계산하는 것을

특징으로 하는 암 진단 장치.

[청구항 85] 제67항에 있어서,
상기 유방암 판정수단은;
상기 판별 점수에 따라 상기 판별 대상을 유방암의 양성 또는 음성으로 판정하되,
상기 판별 점수가 기준값 BS보다 크면 양성으로 상기 판별 대상의 유방암 정보를 판단하고, 상기 판별 점수가 기준값 BS보다 작으면 상기 유방암 정보를 판단하는 것을 특징으로 하는 암 진단 장치.

[청구항 86] 제85항에 있어서,
상기 기준값 BS는 0인 것을 특징으로 하는 암 진단 장치.

[청구항 87] 제67항에 있어서,
상기 유방암 판정수단은;
상기 판별 대상의 생물학적 시료를 반복적으로 측정하여 검출한 다수의 상기 저질량 이온 질량 스펙트럼에 대해 계산된 다수의 상기 판별 점수의 평균값으로 상기 판별 대상의 상기 유방암 정보를 판단하는 것을 특징으로 하는 암 진단 장치.

[청구항 88] 제67항에 있어서,
상기 유방암진단용이온 선정수단은;
상기 선택된 상기 제1훈련집합으로부터 후보 조건을 만족하는 후보 저질량 이온들을 후보이온집합으로 선택하는 후보이온집합 선택수단; 및
상기 선택된 상기 후보이온집합의 상기 후보 저질량 이온의 개별 또는 조합별 판별 성능을 기반으로 하여 유방암 진단용 저질량 이온들을 최종이온집합으로 선택하는 최종이온집합 선택수단을 포함하는 것을 특징으로 하는 암 진단 장치.

[청구항 89] 제88항에 있어서,
상기 후보이온집합 선택수단은;
상기 훈련 케이스 각각에 대한 상기 저질량 이온의 상기 피크 강도와, 상기 생물통계학적 분석을 통해 획득된 상기 저질량 이온별 인자적재값의 곱의 절댓값이 문턱값 BT_1보다 큰 제1저질량 이온들을 상기 훈련 케이스별로 선택하는 제1저질량이온 선택모듈을 포함하는 것을 특징으로 하는 암 진단 장치.

[청구항 90] 제89항에 있어서,
상기 문턱값 BT_1은 0.1인 것을 특징으로 하는 암 진단 장치.

[청구항 91] 제89항에 있어서,
상기 후보이온집합 선택수단은;
상기 제1저질량 이온들 중 상기 훈련 케이스들 전체의 문턱값 BT_2

퍼센트 이상의 케이스들에서 공통으로 나타나는 제2저질량 이온들을 상기 후보이온집합으로 선택하는 후보이온집합 예비선택모듈을 포함하는 것을 특징으로 하는 암 진단 장치.

[청구항 92] 제91항에 있어서,
상기 문턱값 BT_2는 50인 것을 특징으로 하는 암 진단 장치.

[청구항 93] 제91항에 있어서,
상기 후보이온집합 선택수단은;
상기 제2저질량 이온들을 이용해 상기 훈련 케이스별로 유방암에 대한 양성 또는 음성을 나타내는 판별 점수를 계산하고, 상기 판별 점수에 따른 민감도 및 특이도를 계산하는 민감도 및 특이도 계산모듈; 및
상기 민감도가 문턱값 BN_3보다 작거나, 상기 특이도가 문턱값 BN_4 보다 작은 경우 상기 BT_1 및 상기 BT_2 중 적어도 하나를 변경하고, 상기 과정을 반복하여 상기 후보이온집합으로 선택하는 후보이온집합 최종선택모듈을 더 포함하는 것을 특징으로 하는 암 진단 장치.

[청구항 94] 제93항에 있어서,
상기 문턱값 BN_3 및 BN_4는 0.9인 것을 특징으로 하는 암 진단 장치.

[청구항 95] 제88항에 있어서,
상기 최종이온집합 선택수단의 상기 판별 성능의 기준은;
상기 후보 저질량 이온 중 민감도와 특이도의 합이 기준값보다 큰 이온들을 선택하거나 상기 후보 저질량 이온들로 구성되는 조합별 민감도와 특이도의 합이 비교 대상 조합들 중 가장 큰 조합을 선택하는 제1기준을 포함하는 것을 특징으로 하는 암 진단 장치.

[청구항 96] 제88항에 있어서,
상기 최종이온집합 선택수단의 상기 판별 성능의 기준은;
상기 후보 저질량 이온들의 조합들 중 상기 후보 저질량 이온들의 개수가 비교 대상 조합들 중 가장 적은 조합을 선택하는 제2기준을 더 포함하는 것을 특징으로 하는 암 진단 장치.

[청구항 97] 제88항에 있어서,
상기 최종이온집합 선택수단의 상기 판별 성능의 기준은;
상기 후보 저질량 이온들의 조합들 중 진양성(true positive) 케이스의 최소 판별 점수와 진음성(ture negative) 케이스의 최대 판별 점수의 차가 비교 대상 조합들 중 가장 큰 조합을 선택하는 제3기준을 더 포함하며,
상기 판별 점수는 상기 후보 저질량 이온들의 상기 스케일링된 피크 강도와 상기 인자적재값을 통해 계산되며, 유방암에 대한 양성 또는 음성을 나타내는 것을 특징으로 하는 암 진단 장치.

[청구항 98] 제88항에 있어서,
상기 최종이온집합 선택수단은;
상기 후보이온집합에 포함된 상기 후보 저질량 이온들을 상기 민감도가 상기 특이도보다 높은 고민감도 저질량 이온들을 포함하며 상기 고민감도 저질량 이온들을 상기 민감도와 상기 특이도의 합의 내림차순으로 정렬한 고민감도 집합{Sns_1, Sns_2, Sns_3 … Sns_I}과, 상기 특이도가 상기 민감도보다 높은 고특이도 저질량 이온들을 포함하며 상기 고특이도 저질량 이온들을 상기 민감도와 상기 특이도의 합의 내림차순으로 정렬한 고특이도 집합{Spc_1, Spc_2, Spc_3 … Spc_J}으로 구분하는 이온 구분모듈;
상기 고민감도 집합에서 상위 L개의 상기 고민감도 저질량 이온들{Sns_1, Sns_2, Sns_3 … Sns_L}과 상기 고특이도 집합에서 상위 L개의 상기 고특이도 저질량 이온들{Spc_1, Spc_2, Spc_3 … Spc_L} 중 2개 이상의 저질량 이온들로 구성되는 후보 조합들 중 상기 제1기준, 상기 제2기준 및 상기 제3기준 중 적어도 하나 이상에 의한 상기 판별 성능의 기준에 의해 선택된 조합을 바이오마커 그룹으로 선정하는 바이오마커그룹 예비선정모듈;
상기 바이오마커 그룹과, 상기 고민감도 집합에서 차상위 M개의 상기 고민감도 저질량 이온들과 상기 고특이도 집합에서 차상위 M개의 상기 고특이도 저질량 이온들 중 적어도 하나 이상의 저질량 이온을 상기 바이오마커 그룹에 추가한 후보 조합들 중 상기 제1기준, 상기 제2기준 및 상기 제3기준 중 적어도 하나 이상에 의한 상기 판별 성능의 기준에 의해 선택된 조합을 상기 바이오마커 그룹으로 재선정하는 바이오마커그룹 재선정모듈; 및
상기 고민감도 집합 및 상기 고특이도 집합에 차상위 저질량 이온이 존재하지 않을 때까지 상기 재선정 과정을 반복하여 상기 바이오마커 그룹을 최종 선정하는 바이오마커그룹 최종선정모듈을 포함하는 것을 특징으로 하는 암 진단 장치.

[청구항 99] 제98항에 있어서,
상기 최종이온집합 선택수단은;
상기 후보이온집합에서 상기 바이오마커그룹 최종선정모듈에서 얻어진 상기 바이오마커 그룹으로 선정 완료된 조합의 저질량 이온들을 제외한 잔류 후보이온집합을 대상으로 상기 세 바이오마커 그룹 선정 과정을 반복 수행하여 추가 바이오마커 그룹을 선정하되, 상기 고민감도 집합 또는 상기 고특이도 집합에 상기 L개 미만의 질량 이온이 남을 때까지 상기 추가 바이오마커 그룹을 더 선정하는 바이오마커그룹 추가선정모듈; 및
상기 바이오마커 그룹과 상기 추가 바이오마커 그룹들 중 진양성

및 진음성 판정의 정확도(accuracy)를 기준으로 상위 K개의 바이오마커 그룹들의 조합의 저질량 이온들을 상기 유방암 진단용 저질량 이온으로 선택하는 암진단용저질량이온 최종선택모듈을 더 포함하는 것을 특징으로 하는 암 진단 장치.

[청구항 100] 제99항에 있어서,
상기 L값은 2이고, 상기 M값은 1이며, 상기 K값은 1 내지 3 중 어느 하나의 자연수인 것을 특징으로 하는 암 진단 장치.

[청구항 101] 제88항에 있어서,
상기 최종이온집합 선택수단은,
상기 제1훈련집합에 대해 독립적인 제2훈련집합을 상기 제1훈련집합에 추가한 훈련 집합을 대상으로 저질량 이온 선택 과정을 진행하는 것을 특징으로 하는 암 진단 장치.

[청구항 102] 제1항에 있어서,
상기 저질량 이온 검출부는;
다수의 위암 환자 및 비환자 케이스들의 생물학적 시료로부터 질량분석기를 사용하여 상기 저질량 이온의 피크 강도를 검출하여 상기 저질량 이온의 질량 스펙트럼을 추출하고,
상기 암 진단부는;
훈련 후보 집합인 상기 위암 환자 및 비환자 케이스들의 저질량 이온 질량 스펙트럼들을 정렬하는 제1정렬수단;
정렬된 상기 질량 스펙트럼에 대해 생물통계학적 분석을 수행하여 판별 점수를 계산하는 제1판별점수 계산수단;
상기 판별 점수에 따라 민감도 및 특이도를 계산하고, 이를 기준으로 제1훈련집합을 선정하여 저질량 이온별 인자적재값을 계산하는 인자적재값 계산수단;
후보 조건을 만족하는 후보 저질량 이온들 중 판별 성능을 기반으로 하여 위암 진단용 저질량 이온들을 선택하는 위암진단용이온 선정수단;
판별 대상 생물학적 시료의 저질량 이온 질량 스펙트럼을 상기 제1훈련집합에 정렬하는 제2정렬수단;
상기 판별 대상의 저질량 이온의 피크 강도와 상기 인자적재값으로부터 판별 점수를 계산하는 제2판별점수 계산수단; 및
상기 판별 점수에 따라 상기 판별 대상을 위암의 양성 또는 음성으로 판정하는 위암 판정수단을 포함하되,
상기 위암진단용이온 선정수단은;
상기 다수의 위암 환자 및 비환자 케이스들을, 다수의 위암 환자 케이스들과 다수의 정상인 케이스들로 구성되는 제1종 판별

케이스들과, 상기 다수의 위암 환자 케이스들과 다수의 대장암 환자 케이스들로 구성되는 제2종 판별 케이스들과, 상기 다수의 위암 환자 케이스들과 다수의 유방암 환자 케이스들로 구성되는 제3종 판별 케이스들과, 상기 다수의 위암 환자 케이스들과 다수의 비호지킨림프종(non-Hodgkin lymphoma, NHL) 환자 케이스들로 구성되는 제4종 판별 케이스들로 구분하거나,

상기 다수의 위암 환자 및 비환자 케이스들을, 상기 제1종 판별 케이스들과 상기 다수의 위암 환자 및 정상인 케이스들과 다수의 대장암, 유방암 및 비호지킨림프종 환자 케이스들로 구성되는 제5종 판별 케이스들로 구분하고,

상기 제1종 판별 케이스들, 상기 제2종 판별 케이스들, 상기 제3종 판별 케이스들, 상기 제4종 판별 케이스들 및 상기 제5종 판별 케이스들에 대해 각각 실행되어,

상기 위암 진단용 저질량 이온들이, 상기 제1종 판별 케이스에 대한 제1종 위암 진단용 저질량 이온들, 상기 제2종 판별 케이스에 대한 제2종 위암 진단용 저질량 이온들, 상기 제3종 판별 케이스에 대한 제3종 위암 진단용 저질량 이온들, 상기 제4종 판별 케이스에 대한 제4종 위암 진단용 저질량 이온들 및 상기 제5종 판별 케이스에 대한 제5종 위암 진단용 저질량 이온들로 구분되는 것을 특징으로 하는 암 진단 장치.

[청구항 103] 제102항에 있어서,

상기 제1종 위암 진단용 저질량 이온들의 질량값은 22.9851, 87.0959, 123.0842, 314.2151, 324.1365, 366.2424, 488.6538, 490.3374, 526.3426, 532.3719, 576.2893, 606.2658, 616.1397, 1466.5612 m/z (단, 오차 범위는 ±0.1 m/z)로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 질량값인 것을 특징으로 하는 암 진단 장치.

[청구항 104] 제102항에 있어서,

상기 제2종 위암 진단용 저질량 이온들의 질량값은 18.0260, 22.9830, 38.9752, 72.0788, 86.1216, 122.0584, 137.0721, 144.1092, 156.0171, 172.3740, 172.6583, 207.0729, 265.2034, 356.1278, 380.1643, 381.0949, 401.0680, 431.9882, 442.3197, 445.0278, 458.3228, 489.3564, 489.5293, 490.2775, 490.3586, 525.3611, 528.3633, 535.2970, 553.3205, 557.4392, 584.2675, 585.2726, 587.2805, 710.3687, 946.4028, 1466.6433 m/z (단, 오차 범위는 ±0.1 m/z)로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 질량값인 것을 특징으로 하는 암 진단 장치.

[청구항 105] 제102항에 있어서,

상기 제3종 위암 진단용 저질량 이온들의 질량값은 22.9852, 74.0764, 104.1387, 105.1157, 106.0555, 148.0788, 173.4924, 176.1198, 184.1123, 212.1032, 217.9461, 226.0798, 228.0046, 284.3291, 299.1308, 299.3423, 314.2316, 338.1143, 377.0710, 387.9830, 426.3417, 427.3321, 430.3313, 432.9929, 456.2963, 459.2425, 480.3312, 481.3399, 482.3368, 487.3295, 488.3316, 490.3400, 496.8846, 506.9148, 509.3577, 532.3532, 534.2973, 535.3013, 537.3199, 550.3255, 560.3121, 562.3203, 574.3090, 580.3417, 583.2274, 584.2345, 584.3355, 585.2423, 600.3366, 616.1446 m/z (단, 오차 범위는 ±0.1 m/z)로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 질량값인 것을 특징으로 하는 암 진단 장치.

[청구항 106] 제102항에 있어서,

상기 제4종 위암 진단용 저질량 이온들의 질량값은 18.0264, 22.9798, 23.0539, 38.9638, 38.9937, 46.0666, 86.1328, 112.0850, 123.0738, 129.0710, 155.1762, 164.0701, 165.0955, 175.1219, 176.1298, 178.1388, 179.1466, 192.1245, 201.2036, 204.1077, 212.3577, 213.0575, 229.0033, 232.0822, 234.0749, 235.0331, 240.0907, 251.9799, 274.0827, 284.3265, 314.2277, 326.3916, 383.0532, 417.0381, 429.3172, 430.3169, 434.2556, 456.3015, 459.2257, 460.9913, 489.3314, 490.3361, 491.3348, 532.2725, 534.2841, 569.3303 m/z (단, 오차 범위는 ±0.1 m/z)로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 질량값인 것을 특징으로 하는 암 진단 장치.

[청구항 107] 제102항에 있어서,

상기 제5종 위암 진단용 저질량 이온들의 질량값은 38.9674, 76.0758, 123.0414, 156.0432, 163.1135, 164.0712, 184.1062, 184.1375, 190.1141, 193.0672, 215.0444, 228.0389, 230.0004, 256.3291, 257.2950, 265.9579, 267.9562, 289.2849, 295.1666, 301.1386, 315.2230, 330.2485, 342.2497, 346.2809, 368.2644, 369.2702, 370.2806, 371.2848, 396.0400, 412.1977, 428.1904, 442.3155, 443.2100, 445.0283, 498.3276, 510.2755, 511.3414, 513.3220, 530.3908, 532.2863, 548.3441, 552.3114, 553.3178, 571.3341, 573.2402, 584.2661, 666.3899, 683.3451, 684.3511, 708.3570, 711.3711, 723.3455, 725.3580, 726.3760, 741.3357 m/z (단, 오차 범위는 ±0.1 m/z)로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 질량값인 것을 특징으로 하는 암 진단 장치.

[청구항 108] 제102항에 있어서,

상기 판별 점수는 상기 제1종 저질량 이온들에 의한 제1종 판별

점수, 상기 제2종 저질량 이온들에 의한 제2종 판별 점수, 상기 제3종 저질량 이온들에 의한 제3종 판별 점수 및 상기 제4종 저질량 이온들에 의한 제4종 판별 점수를 포함하며,
상기 제1종 판별 점수가 GS_{11}보다 크고, 상기 제2종 판별 점수가 GS_{21}보다 크고, 상기 제3종 판별 점수가 GS_{31}보다 크고, 상기 제4종 판별 점수가 GS_{41}보다 큰 경우에는 상기 판별 대상을 위암 양성으로 판단하고,
상기 제1종 판별 점수가 GS_{12}보다 작거나, 상기 제2종 판별 점수가 GS_{22}보다 작거나, 상기 제3종 판별 점수가 GS_{32}보다 작거나, 상기 제4종 판별 점수가 GS_{42}보다 작은 경우에는 상기 판별 대상을 위암 음성으로 판단하는 것을 특징으로 하는 암 진단 장치.

[청구항 109] 제108항에 있어서,
상기 GS_{11}, GS_{12}, GS_{21}, GS_{22}, GS_{31}, GS_{32} GS_{41} 및 GS_{42}는 0인 것을 특징으로 하는 암 진단 장치.

[청구항 110] 제102항에 있어서,
상기 판별 점수는 상기 제1종 저질량 이온들에 의한 제1종 판별 점수와 상기 제5종 저질량 이온들에 의한 제5종 판별 점수를 포함하며,
상기 제1종 판별 점수가 GS_{11}보다 크고 상기 제5종 판별 점수가 GS_{51}보다 큰 경우에는 상기 판별 대상을 위암 양성으로 판단하고,
상기 제1종 판별 점수가 GS_{12}보다 작거나 상기 제5종 판별 점수가 GS_{52}보다 작은 경우에는 상기 판별 대상을 위암 음성으로 판단하는 것을 특징으로 하는 암 진단 장치.

[청구항 111] 제110항에 있어서,
상기 GS_{11}, GS_{12}, GS_{51} 및 GS_{52}는 0인 것을 특징으로 하는 암 진단 장치.

[청구항 112] 제102항에 있어서,
상기 제1판별점수 계산수단은;
상기 훈련 후보 집합의 상기 저질량 이온 질량 스펙트럼들의 상기 피크 강도들을 정규화하는 정규화 모듈;
상기 정규화한 피크 강도들을 스케일링하는 스케일링 모듈; 및
상기 스케일링된 피크 강도들에 대해 상기 생물통계학적 분석을 수행하여 상기 판별 점수를 계산하는 판별점수계산 모듈을 포함하는 것을 특징으로 하는 암 진단 장치.

[청구항 113] 제112항에 있어서,
상기 스케일링 모듈은;
파레토 스케일링을 수행하는 것을 특징으로 하는 암 진단 장치.

[청구항 114] 제112항에 있어서,

상기 판별점수계산 모듈은;
주성분 분석 기반 선형 판별 분석을 사용하여 상기 생물통계학적 분석을 수행하는 것을 특징으로 하는 암 진단 장치.

[청구항 115] 제114항에 있어서,
상기 판별점수계산 모듈은;
상기 주성분 분석 기반 선형 판별 분석에 의해 획득된 인자적재값과 상기 스케일링된 피크 강도를 함께 사용하여 상기 판별 점수를 계산하는 것을 특징으로 하는 암 진단 장치.

[청구항 116] 제102항에 있어서,
상기 인자적재값 계산수단은;
상기 정렬된 질량 스펙트럼에 대해 생물통계학적 분석을 수행하고, 상기 생물통계학적 분석 결과를 기초로 상기 위암 환자 및 비환자 케이스들 중 훈련 조건을 만족하는 훈련 케이스들을 제1훈련집합으로 선택하는 제1훈련집합 선택수단을 포함하며,
상기 제1훈련집합으로부터 인자적재값을 계산하는 것을 특징으로 하는 암 진단 장치.

[청구항 117] 제116항에 있어서,
상기 제1훈련집합 선택수단은;
상기 생물통계학적 분석 결과에 따른 민감도가 문턱값 GN_1 이상이고, 특이도가 문턱값 GN_2 이상일 때의 위암 환자 및 비환자 케이스들을 상기 제1훈련집합으로 설정하는 것을 특징으로 하는 암 진단 장치.

[청구항 118] 제117항에 있어서,
상기 문턱값 GN_1과 GN_2는 1인 것을 특징으로 하는 암 진단 장치.

[청구항 119] 제102항에 있어서,
상기 제2판별점수 계산수단은;
상기 판별 대상의 상기 저질량 이온 질량 스펙트럼의 상기 피크 강도들을 정규화하는 정규화 모듈;
상기 정규화한 피크 강도들을 스케일링하는 스케일링 모듈; 및
상기 스케일링된 피크 강도와 상기 인자적재값을 통해 상기 판별 점수를 계산하는 판별점수계산 모듈을 포함하는 것을 특징으로 하는 암 진단 장치.

[청구항 120] 제119항에 있어서,
상기 스케일링 모듈은;
파레토 스케일링을 수행하는 것을 특징으로 하는 암 진단 장치.

[청구항 121] 제119항에 있어서,
상기 판별점수계산 모듈은;
상기 위암 진단용 저질량 이온들의 상기 스케일링된 피크 강도와

상기 인자적재값을 통해 상기 판별 점수를 계산하는 것을 특징으로 하는 암 진단 장치.

[청구항 122] 제102항에 있어서,
상기 위암 판정수단은;
상기 판별 점수에 따라 상기 판별 대상을 위암의 양성 또는 음성으로 판정하되,
상기 판별 점수가 기준값 GS보다 크면 양성으로 상기 판별 대상의 위암 정보를 판단하고, 상기 판별 점수가 기준값 GS보다 작으면 음성으로 상기 판별 대상의 위암 정보를 판단하는 것을 특징으로 하는 암 진단 장치.

[청구항 123] 제122항에 있어서,
상기 기준값 GS는 0인 것을 특징으로 하는 암 진단 장치.

[청구항 124] 제102항에 있어서,
상기 위암 판정수단은;
상기 판별 대상의 생물학적 시료를 반복적으로 측정하여 검출한 다수의 상기 저질량 이온 질량 스펙트럼에 대해 계산된 다수의 상기 판별 점수의 평균값으로 상기 판별 대상의 상기 위암 정보를 판단하는 것을 특징으로 하는 암 진단 장치.

[청구항 125] 제102항에 있어서,
상기 위암진단용이온 선정수단은;
상기 선택된 상기 제1훈련집합으로부터 후보 조건을 만족하는 후보 저질량 이온들을 후보이온집합으로 선택하는 후보이온집합 선택수단; 및
상기 선택된 상기 후보이온집합의 상기 후보 저질량 이온의 개별 또는 조합별 판별 성능을 기반으로 하여 위암 진단용 저질량 이온들을 최종이온집합으로 선택하는 최종이온집합 선택수단을 포함하는 것을 특징으로 하는 암 진단 장치.

[청구항 126] 제125항에 있어서,
상기 후보이온집합 선택수단은;
상기 훈련 케이스 각각에 대한 상기 저질량 이온의 상기 피크 강도와, 상기 생물통계학적 분석을 통해 획득된 상기 저질량 이온별 인자적재값의 곱의 절댓값이 문턱값 GT_1보다 큰 제1저질량 이온들을 상기 훈련 케이스별로 선택하는 제1저질량이온 선택모듈을 포함하는 것을 특징으로 하는 암 진단 장치.

[청구항 127] 제126항에 있어서,
상기 문턱값 GT_1은 0.1인 것을 특징으로 하는 암 진단 장치.

[청구항 128] 제126항에 있어서,

상기 후보이온집합 선택수단은;
상기 제1저질량 이온들 중 상기 훈련 케이스들 전체의 문턱값 GT_2 퍼센트 이상의 케이스들에서 공통으로 나타나는 제2저질량 이온들을 상기 후보이온집합으로 선택하는 후보이온집합 예비선택모듈을 포함하는 것을 특징으로 하는 암 진단 장치.

[청구항 129] 제128항에 있어서,
상기 문턱값 GT_2는 50인 것을 특징으로 하는 암 진단 장치.

[청구항 130] 제128항에 있어서,
상기 후보이온집합 선택수단은;
상기 제2저질량 이온들을 이용해 상기 훈련 케이스별로 위암에 대한 양성 또는 음성을 나타내는 판별 점수를 계산하고, 상기 판별 점수에 따른 민감도 및 특이도를 계산하는 민감도 및 특이도 계산모듈; 및
상기 민감도가 문턱값 GN_3보다 작거나, 상기 특이도가 문턱값 GN_4 보다 작은 경우 상기 GT_1 및 상기 GT_2 중 적어도 하나를 변경하고, 상기 과정을 반복하여 상기 후보이온집합으로 선택하는 후보이온집합 최종선택모듈을 더 포함하는 것을 특징으로 하는 암 진단 장치.

[청구항 131] 제130항에 있어서,
상기 문턱값 GN_3 및 GN_4는 0.9인 것을 특징으로 하는 암 진단 장치.

[청구항 132] 제125항에 있어서,
상기 최종이온집합 선택수단의 상기 판별 성능의 기준은;
상기 후보 저질량 이온 중 민감도와 특이도의 합이 기준값보다 큰 이온들을 선택하거나 상기 후보 저질량 이온들로 구성되는 조합별 민감도와 특이도의 합이 비교 대상 조합들 중 가장 큰 조합을 선택하는 제1기준을 포함하는 것을 특징으로 하는 암 진단 장치.

[청구항 133] 제125항에 있어서,
상기 최종이온집합 선택수단의 상기 판별 성능의 기준은;
상기 후보 저질량 이온들의 조합들 중 상기 후보 저질량 이온들의 개수가 비교 대상 조합들 중 가장 적은 조합을 선택하는 제2기준을 더 포함하는 것을 특징으로 하는 암 진단 장치.

[청구항 134] 제125항에 있어서,
상기 최종이온집합 선택수단의 상기 판별 성능의 기준은;
상기 후보 저질량 이온들의 조합들 중 진양성(true positive) 케이스의 최소 판별 점수와 진음성(ture negative) 케이스의 최대 판별 점수의 차가 비교 대상 조합들 중 가장 큰 조합을 선택하는 제3기준을 더 포함하며,
상기 판별 점수는 상기 후보 저질량 이온들의 상기 스케일링된

피크 강도와 상기 인자적재값을 통해 계산되며, 위암에 대한 양성 또는 음성을 나타내는 것을 특징으로 하는 암 진단 장치.

[청구항 135] 제125항에 있어서,

상기 최종이온집합 선택수단은;

상기 후보이온집합에 포함된 상기 후보 저질량 이온들을 상기 민감도가 상기 특이도보다 높은 고민감도 저질량 이온들을 포함하며 상기 고민감도 저질량 이온들을 상기 민감도와 상기 특이도의 합의 내림차순으로 정렬한 고민감도 집합{Sns_1, Sns_2, Sns_3 … Sns_I}과, 상기 특이도가 상기 민감도보다 높은 고특이도 저질량 이온들을 포함하며 상기 고특이도 저질량 이온들을 상기 민감도와 상기 특이도의 합의 내림차순으로 정렬한 고특이도 집합{Spc_1, Spc_2, Spc_3 … Spc_J}으로 구분하는 이온 구분모듈;

상기 고민감도 집합에서 상위 L개의 상기 고민감도 저질량 이온들{Sns_1, Sns_2, Sns_3 … Sns_L}과 상기 고특이도 집합에서 상위 L개의 상기 고특이도 저질량 이온들{Spc_1, Spc_2, Spc_3 … Spc_L} 중 2개 이상의 저질량 이온들로 구성되는 후보 조합들 중 상기 제1기준, 상기 제2기준 및 상기 제3기준 중 적어도 하나 이상에 의한 상기 판별 성능의 기준에 의해 선택된 조합을 바이오마커 그룹으로 선정하는 바이오마커그룹 예비선정모듈;

상기 바이오마커 그룹과, 상기 고민감도 집합에서 차상위 M개의 상기 고민감도 저질량 이온들과 상기 고특이도 집합에서 차상위 M개의 상기 고특이도 저질량 이온들 중 적어도 하나 이상의 저질량 이온을 상기 바이오마커 그룹에 추가한 후보 조합들 중 상기 제1기준, 상기 제2기준 및 상기 제3기준 중 적어도 하나 이상에 의한 상기 판별 성능의 기준에 의해 선택된 조합을 상기 바이오마커 그룹으로 재선정하는 바이오마커그룹 재선정모듈; 및

상기 고민감도 집합 및 상기 고특이도 집합에 차상위 저질량 이온이 존재하지 않을 때까지 상기 재선정 과정을 반복하여 상기 바이오마커 그룹을 최종 선정하는 바이오마커그룹 최종선정모듈을 포함하는 것을 특징으로 하는 암 진단 장치.

[청구항 136] 제135항에 있어서,

상기 최종이온집합 선택수단은;

상기 후보이온집합에서 상기 바이오마커그룹 최종선정모듈에서 얻어진 상기 바이오마커 그룹으로 선정 완료된 조합의 저질량 이온들을 제외한 잔류 후보이온집합을 대상으로 상기 세 바이오마커 그룹 선정 과정을 반복 수행하여 추가 바이오마커 그룹을 선정하되, 상기 고민감도 집합 또는 상기 고특이도 집합에 상기 L개 미만의 질량 이온이 남을 때까지 상기 추가 바이오마커

그룹을 더 선정하는 바이오마커그룹 추가선정모듈; 및
상기 바이오마커 그룹과 상기 추가 바이오마커 그룹들 중 진양성 및 진음성 판정의 정확도(accuracy)를 기준으로 상위 K개의 바이오마커 그룹들의 조합의 저질량 이온들을 상기 위암 진단용 저질량 이온으로 선택하는 암진단용저질량이온 최종선택모듈을 더 포함하는 것을 특징으로 하는 암 진단 장치.

[청구항 137] 제136항에 있어서,
상기 L값은 2이고, 상기 M값은 1이며, 상기 K값은 1 내지 3 중 어느 하나의 자연수인 것을 특징으로 하는 암 진단 장치.

[청구항 138] 제125항에 있어서,
상기 최종이온집합 선택수단은,
상기 제1훈련집합에 대해 독립적인 제2훈련집합을 상기 제1훈련집합에 추가한 훈련 집합을 대상으로 저질량 이온 선택 과정을 진행하는 것을 특징으로 하는 암 진단 장치.