

# 폐결절 환자에서

## cfDNA 암 시그니처 앙상블(CSE)을 이용한 암선별

Novel cfDNA biomarker  
for indeterminate pulmonary nodule discrimination:  
The Cancer Signature Ensemble (CSE)

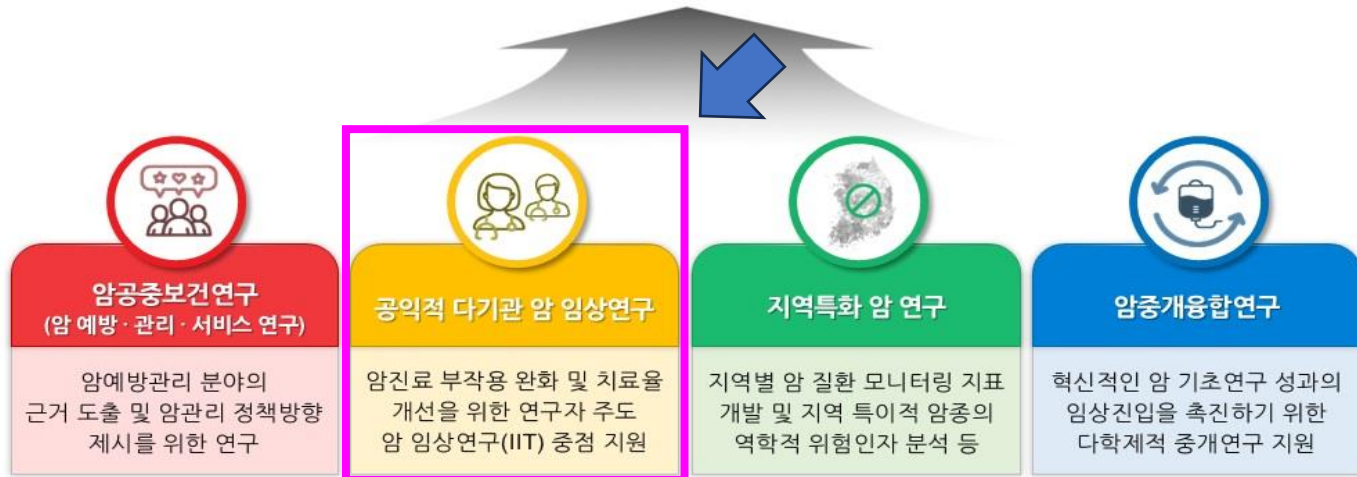
2024.2.3 동계 분자폐암연구회 워크숍

발표자: 박지영 (한림대성심병원)

# 암 정복 추진 연구 개발사업



차별화된 공익적 암 연구 지원을 통해  
세계 최고 수준의 암 관리 및 예방·진료 서비스 제공에 기여



# 암 정복 추진 연구 개발사업

○ 2022. 1. 7.(금)	사업 공고
○ 2022. 2. 7.(월), 17:00	(연구책임자) 과제 신청(전산입력) 마감
○ 2022. 2. 8.(화), 17:00	(주관연구개발기관) 전자인증(또는 공문제출) 마감
○ 2022. 2월 중	사전검토 및 선정평가
○ 2022. 3월 중	기획단 심의 및 예비선정과제 공고
○ 2022. 3월 말	최종선정과제 승인 및 수정계획서 접수
○ 2022. 4. 1.	협약체결 및 연구 개시



사업 기획

사업 공고

**과제접수**

과제수행

사후관리

과제평가

납부

R&D 고객센터

## 신청공고목록

과제접수 > 신청공고목록 [? 도움말](#)

정부부처  전문기관  사업년도  사업명

통합/사업공고명  접수유형  접수상태  접수기간  ~

연구개발과제번호  연구과제명  주관연구개발기관  계획서상태

연구책임자  사업소관부처

### · 사업 세부 공고 목록 [? 전체 2건](#)

세부사업명	내역사업명	통합공고명	사업공고명	공모유형	공고유형	접수시작일시	접수종료일시 (책임자제출)	접수종료일시 (기관담당자승인)	기관담당자 승인대상	접수상태	접수
암연구소 및	암정복추진	2024년도 암	2024년도 암정복추진연구개발사업 신	품목지정공	신청용 연구	2024-01-04 1	2024-02-02 1	2024-02-02 15:	예	진행중	<input type="button" value="접수"/>
암연구소 및	암정복추진	2024년도 암	2024년도 암정복추진연구개발사업 신	지정공모	신청용 연구	2024-01-04 1	2024-02-02 1	2024-02-02 15:	예	진행중	<input type="button" value="접수"/>

프로그램명	공익적 암 임상연구		보안과제 여부 (보안등급)	일반
공모유형	품목지정공모		정부납부기술료 납부 대상여부	○
지원규모 및 기간	지원분야	지원기간	연구비 (연간)	선정예정 과제 수
	1-1. 연구자 주도 다기관 암 임상연구	2024. 4. 1. ~ 2028. 12. 31. (5년 이내, 2단계(2년+3년))		1~3과제 내외
<p>※ 1차년도('24년)는 연간 연구비의 3/4 이내 지원</p> <p>※ 연구기간 및 연구비는 전문위원회 심의를 통해 조정될 수 있음</p> <p>※ 다년도 협약이 원칙이나, 연도별 예산확보 상황에 따라 지원기간 및 연구비 변동될 수 있음</p>				
<p>▶ 연구목표</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 산업체와의 이해 관계가 없는 공익적 목적의 다기관 암 임상연구 추진을 통해 <b>암환자</b>에게 최적의 예방·진단·치료·예후 효과를 제공할 수 있는 근거 창출</li> <li>○ 국내 암치료 연구그룹(Study Group)들이 수행하고 있는 '연구자 주도 다기관 임상연구' (III)를 활성화시키기 위한 다학제 연구 지원</li> </ul>				
<p>▶ 주요 연구개발 내용</p> <p>※ 제시된 연구개발 내용을 참고하여 <b>연구자가 자율적으로 연구개발 목표와 내용을 정하고,</b> 연구개발계획을 수립하여 제안</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>진료현장의 미충족 수요에 부응하는 암예방·진단·치료기술 개발</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>* (예) 기존 <b>암 검진법 개선 및 암 조기발견을 위한 새로운 감시검사법</b> 등 개발 : 바이오마커를 이용한 <b>고위험 검진대상 선별 연구</b></li> <li>* (예) 다기관에 등록된 암생존자의 미충족 수요를 반영한 디지털 치료(Digital Therapeutics)<sup>+</sup> 서비스 플랫폼 및 전달체계 개발 + (디지털치료) 의학적 장애, 질병을 예방·관리 또는 치료하기 위한 소프트웨어 기반 치료</li> </ul> </li> <li>○ <b>항암제/수술/방사선 등이 결합된 병용치료법 개발 등 현재 활용 되고 있는 암예방·치료기술의 개선 연구</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>* (예) <b>항암화학요법에서 용법용량 및 사용기간 최적화 결정 연구</b></li> <li>* (예) 항암제/수술/ 방사선 등의 <b>새로운 병용요법 개발을 통한 치료효과 개선연구</b></li> </ul> </li> <li>○ <b>기허가 임상시험 결과가 소외된 암환자에서도 재현되는지를 검증하는 실용(pragmatic) 임상시험</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>* (예) 소아암, 희귀·난치암 등을 대상으로 항암신약의 적응증 확대 연구</li> </ul> </li> </ul>				

# 암 정복 추진 연구 개발사업

## 선정절차

### 사전검토 (전문기관)

- 과제구성요건, 연구개발기관 및 연구책임자 자격, 참여제한, 기관 부담연구개발비, 첨부서류 등 검토 **연구 제안 요청서 (RFP)**
- 사전검토 후 평가대상과제 확정

### 선정평가 (연구개발과제 평가단)

- **선정평가는 발표평가를 원칙**으로 하며, 발표평가 대상과제 선별을 위한 서면평가를 실시할 수 있음
- 서면평가 점수는 최종점수에 반영하지 않음
- 발표평가 대상과제는 선정 예정 과제 수의 2~3배수 이하로 정함
- 신청서 내용 중심으로 연구자 **발표 후 질의응답 후 평가위원장이 종합평가의견을 작성**함
- 검토 내용: RFP 부합성, NTIS 검색 결과에 따른 중복성, 연구개발내용, 총 연구기간, 신청연구비, 연구시설장비비 등의 적정성 등
- 평가결과 평균 70점(100점 만점) 미만은 순위와 상관없이 탈락
- 필요시 발표평가 통과과제를 대상으로 현장평가를 실시할 수 있음

### 평가결과 정리 (전문기관)

- 기 수행과제의 최종평가 결과 등에 대한 가·감점 반영
- 프로그램이나 주제별 선정과제수 기준으로 종합점수 순 정리
- 연구비 지원규모는 과제평가단 검토의견과 지원예산 규모 등을 고려하여 산정: 필요시 유사과제 간 병합 등 고려

### 종합심의 (전문위원회)

- 전문위원회는 평가절차 및 결과의 타당성, 예비선정 과제 및 지원액 등 심의

### 예비선정과제 확정 (보건복지부)

### 예비선정 공고 (이의신청 및 중복성 접수)

### 최종선정 통보 및 연구개시

## htdream 평가결과 상세조회

### 평가결과 상세조회

**도움말** • (총괄 또는 단독)과제의 평가결과를 확인 하실 수 있습니다.

#### 과제정보

사업명	암정복추진연구개발사업			과제번호	HA22C0140
과제명	폐결절환자에서 cfDNA methylation을 이용한 암선별			당해년도 연구기간	2022-04-01~ 2022-12-31
연구책임자	김영철	연구기관	화순전남대학교병원	주관부서	국가암관리사업단

#### 평가결과 요약

1차(구두평가)	가감점	최종점수	평가결과
90.6	0.0	90.6	선정

#### 평가단계별 및 항목별 평가점수

\* 최고점, 최저점을 포함한 산술평균이므로 최종평가점수와 상이할 수 있음

평가구분	연구목표의 타당성(20)	연구의 부합성(20)	연구기간 및 연구비 등의 적절성(20)	연구계획의 우수성(20)	연구결과 활용 및 기대효과(20)
1차(구두평가)	18	18.5	18.5	16.75	18

#### 당해년도 연구개발비 조정(단위:천원)

구분	정부출연금	기업부담금	기업외부담금	연구비총계
결정연구비	375,000 (천원)	0 (천원)	0 (천원)	375,000 (천원)

#### 전문기관 종합의견 ※ 연구책임자가 평가결과 조회시 종합의견 확인가능

등록된 의견이 없습니다.

과제명 (2022-2026 5년)	2022년도 정부출연금	주관기관
희귀 난치성 <b>침샘암</b> 에서 유전체 기반의 <b>표적 치료</b> 다기관 우산형 <b>임상시험</b>	3.75억/년	서울대학교
<b>혜장</b> 체미부 관선 <b>암</b> 에 대한 <b>복강경과 개복</b> 원위혜장절제술 <b>비교</b> 를 위한 다기관 전향적 무작위배정 비교연구	3.75억/년	분당서울대학교병원
재발성 <b>난소암</b> 의 표준구제 치료요법에 정위체부 <b>방사선치료 추가효과</b> 에 대한 전향적 제3상 다기관 임상연구	3.75억/년	연세대학교
국소 진행성 <b>직장암</b> 에서 수술 전 단기 <b>방사선치료 후 옥살리플라틴</b> 기반 강화항암요법: 다기관 전향적 <b>무작위배정 임상연구</b>	3.75억/년	경북대학교병원
유방 전절제술을 시행한 pT1-3N1 및 pT3N0 <b>유방암</b> 환자에서 <b>수술 후 방사선 치료의 효과</b> 에 대한 전향적 다기관 임상 연구	3.75억/년	서울대학교병원
진행성 <b>고형암</b> 환자를 대상으로 하는 <b>유전체 변이 근거 맞춤 약물</b> 요법 한국 정밀의료 네트워크 연구 II	3.75억/년	분당서울대학교병원
근치적으로 절제된 <b>담도암</b> 의 보조요법 전략수립 및 <b>바이오마커 개발</b>	3.75억/년	삼성서울병원
<b>결장암</b> 에서 <b>순환종양DNA</b> 기반 보조항암치료의 플랫폼 연구	3.75억/년	서울대학교병원
<b>자궁경부암</b> IIIc에서 전이 <b>림프절 감축술</b> 의 치료적 효과 평가: <b>3상</b> 무작위 배정 임상시험	3.75억/년	차의과대학
고형암 환자와 정상인의 <b>혈액내순환 DNA 전장유전체</b> 분석을 통해 <b>다중암조기 발견플랫폼</b> 개발을 위한 다기관, 전향적 임상연구	3.75억/년	연세대학교
<b>선행항암요법</b> 을 시행한 <b>유방암</b> 환자에서 유방자기공명 <b>영상</b> 및 진공보조 <b>생검</b> 에 의한 <b>병리학적 완전 관해 예측</b> 과 수술의 생략에 대한 전향적 다기관 연구	3.75억/년	서울대학교병원
고위험 삼중음성 <b>유방암</b> 치료의 패러다임 변화를 위한 다기관 전향적 임상시험과 <b>유전체 분석을 통한 새로운 치료 전략 개발</b>	3.75억/년	고려대학교
<b>폐결절 환자에서 cfDNA methylation</b> 을 이용한 <b>암선별</b>	3.75억/년	화순전남대학교병원

# 암 정복 추진 연구: 성과/관리

## 1) 연구개발성과의 소유·관리

- 연구개발성과는 해당 연구개발과제를 수행한 연구개발기관이 해당 연구자로부터 연구개발성과에 대한 권리를 승계하여 소유하는 것을 원칙으로 함
- 연구개발성과의 유형, 연구개발과제에의 참여 유형과 비중에 따라 연구개발성과를 연구자가 소유하거나 여러 연구개발기관이 공동으로 소유할 수 있음
  - 여러 연구개발기관이 각자 연구개발성과를 창출한 경우, 연구개발성과를 창출한 연구개발기관이 해당 연구개발성과를 소유함
  - 여러 연구개발기관이 공동으로 연구개발성과를 창출한 경우, 연구개발성과를 창출한 기여도를 기준으로 소유비율을 정하되, 연구개발기관 간의 협의에 따라 연구개발성과의 소유비율 및 연구개발성과 실시 등에 관한 사항을 정한 경우에는 그 협의에 따름
  - 위탁연구개발기관이 연구개발성과를 창출한 경우, 주관연구개발기관이 소유함
- 특히 연구결과를 국내외 전문학술지에 게재하거나 특허출원(등록)할 경우 반드시 다음과 같이 표기하여야 함

### <특히>

- 지식재산권을 국내에 출원 또는 등록할 경우, 해당 발명을 지원한 국가연구개발사업 기재란에 보건복지부 암정복추진연구개발사업 지원 사실 및 관련 과제정보를 기입

# 암 정복 추진 연구: 연차 및 단계 보고/평가

## 1) 연차·단계·최종보고서 제출

- 연구개발기관과 연구책임자는 연차보고서·단계보고서 및 최종보고서를 다음의 날까지 전문기관의 장에게 제출
  - 연차보고서: 연도별 연구개발기간 종료일
  - 단계보고서: 연구개발과제의 각 단계가 끝난 날\*
    - \* 단계평가 이후 단계보고서가 수정·보완되는 날짜를 뜻하며, 단계평가를 위해 전문기관이 별도로 정한 날까지 단계보고서를 제출해야 함
  - 최종보고서: 연구개발과제 협약 종료일 후 60일

## 2) 단계평가

- 단계평가를 통하여 평가 결과에 따른 등급을 부여
  - ※ 연구개발과제의 수행과정이 부적절하고 연구개발성과가 그 수행계획에 비하여 매우 미흡한 경우에는 극히 불량 등급을 부여하며 연구개발과제 중단 및 제재 조치가 있을 수 있음
  - ※ 평가 등급에 따라 연구개발비 조정 등의 조치가 있을 수 있음
- 게재 논문 및 특허 등 연구성과는 지원과제와 연관되어 보건복지부 암정복 추진연구개발사업 지원과제임을 명기한 경우에만 연구개발성으로 인정

# 임상연구 데이터 관리: E-CRF

참고 | 2022년도 암정복추진연구개발사업 임상연구 데이터 관리 안내

## □ 추진배경 및 목적

- 암정복추진연구개발사업을 통해 도출된 임상연구 데이터가 연구자들에게 널리 활용될 수 있도록 국가암데이터센터를 통한 데이터 수집·관리 추진
- 다기관 임상데이터를 안전하게 수집·관리·활용할 수 있도록 지원하여 연구자의 편의 증진과 연구역량 강화, 연구의 생산성 증대

## □ 지원대상: 13과제 (1-1. 연구자 주도 다기관 암 임상연구 선정과제)

## □ 주요 지원내용

- 과제별 항목 표준화 및 데이터 수집 지원
  - 국가암데이터센터에서 운영중인 e-CRF 시스템을 통해 데이터 수집 체계 지원
  - 데이터 표준화(항목표준화 등) 지원
  - 데이터 품질 관리(연2회) 및 데이터 개선 작업 지원

## □ 기타 안내사항

- 사용방법 등 안내
  - myTrial 사용 예정으로 매뉴얼과 함께 연 1회 시스템 사용교육 지원 예정
  - \* 교육관련 일정 등은 국가암데이터센터에서 개별 안내 예정
- 비용 안내
  - e-CRF 운영·관리에 월 100만원의 비용이 발생되며, 해당 비용은 직접비 내 '연구재료비'로 연구개발기간을 감안하여 계상 요망 (\* '22년도의 경우, 9백만원)

# E-CRF

[암정복] 말초혈액 순환 DNA (circulating cell-free DNA, cfDNA)의 암 시그니처 앙상블(cancer signature ensemble, CSE)을 이용한 CT에서 발견된 폐결절의 암 감별

**Add / Edit Records**

기관: 한림대학교성심병원

대상자아이디: [대상자아이디를 입력해 주]

Schedule List    Query Management

기관: 한림대학교성심병원    대상자아이디: [대상자아이디]

서명도인일: 2023-09-26

**[HL]**

CRF 새 창으로 띄우기

**CANDLE 1.0**

- 1. 등록
- 2. 동의서 작성
- 3. 선정/제외 기준
- 4. 흡연력
- 5. 기본 특징/기저 질환
- 6. 흉부 CT 검사
- 7. 암시그니처 앙상블
- 8. 병리결과
- 9. 폐암병기
- 10. Driving Mutation
- 11. PD-L1 IHC
- 12. 최종 환자 분류(Final Follow
- 13. 입력자 서명
- 14. 추가 입력 항목

**6. 흉부 CT 검사 - Version : ver 1.0**

기관	한림대학교성심병원	대상자아이디	F	성명	
등록일시	2022-09-19 19:37:33 / chestor		수정일시	2023-09-16 16:29:50 / evan007	

• 흉부 CT 검사  
cfDNA 채혈 전 1개월 이내의 CT 검사

CT검사일	2022-09-14
Lung-RADS 4B 또는 4X 결절 개수	0 1 2 3 4 5개이상

• 최고등급 폐결절 또는 조직검사를 진행한 폐 결절

위치	<input checked="" type="radio"/> RUL <input type="radio"/> RML <input type="radio"/> RLL <input type="radio"/> LUL <input type="radio"/> LLL
영상번호	Se5/Im106
발견 시기	<input type="radio"/> 처음 검사일 <input type="radio"/> 새로 생김 <input checked="" type="radio"/> 커짐 <input type="radio"/> 작아지거나 사라짐 <input type="radio"/> 변화 없음
성상	<input checked="" type="radio"/> 고형 <input type="radio"/> 부분고형 <input type="radio"/> 간유리
전체크기	25.7 mm
부분고형부분 크기	
추가적인 폐암사소견 여부	<input checked="" type="radio"/> 예 <input type="radio"/> 아니오
추가적인 폐암사소견	<input type="checkbox"/> 침상변연
	<input checked="" type="checkbox"/> 공동

Audit Trail     Query     Comment     User Note     Deleted Rows

수정    삭제    닫기

CRF명

- 1. 등록
- 2. 동의서 작성
- 3. 선정/제외 기준
- 4. 흡연력
- 5. 기본 특징/기저 질환
- 6. 흉부 CT 검사
- 7. 암시그니처 앙상블
- 8. 병리결과
- 9. 폐암병기
- 10. Driving Mutation
- 11. PD-L1 IHC
- 12. 최종 환자 분류(Final Follow up)
- 13. 입력자 서명
- 14. 추가 입력 항목

# 검체 중앙 검사실 (IMBdx) 이송

■ 생명윤리 및 안전에 관한 법률 시행규칙 [별지 제35호서식]

## 인체유래물등(검사대상물) 관리대장

기관 명칭		화순전남대학교병원					기관 허가(신고)번호								
일련번호	관리번호	인체유래물등/검사대상물 종류	수증내역			제공내용 <sup>1)</sup>			폐기내용				기타	결재	
			연월일	수증량	검체기증자 명 (기관명)	연월일	제공량	제공기관명	연월일	폐기량	폐기 방법			보관조건	담당
								자가처리			위탁처리 (위탁기관명)				
1	600101LBH-220622	혈액	22.6.23	10ml	이병현								실온	연구담당자 서명	책임연구자서명

# [CANDLE] Laboratory Manual, 검체 준비 및 배송안내

## [CANDLE] 혈액 검체 운송의뢰서, 수도권 기관

Study	[CANDLE]유방암혈액 운반 DNA (simulating cell-free DNA, cfDNA)를 할 시고나리 암양성(cancer signature ensemble, CISE)을 이용하여 CT에서 발견된 괴질양의 탐 상 정보		
발송일자	년	월	일
발송기관			
담당자			
연락처			
검체/발송일시	발송수량	검사	검사일
	1		
	2		
	3		
	4		
	5		
운송방법	특보(특수) : 없음		
운송 온도	실온		
가계요청사항			
인수자 확인항 (IMBdx 지정)	인수일	년	월
	일	년	월



\*운송의뢰방법 안내: 로지스틱 웹사이트\*

<혈액샘플운송의뢰서와 1차 포장 사진 예시>

-일반 서류 봉투를 준비하여 수취인 정보를 기입한 후, 1차 포장된 에어캡봉투와 작성한 혈액검체운송의뢰서를 넣고 밀봉합니다.(2차 포장)

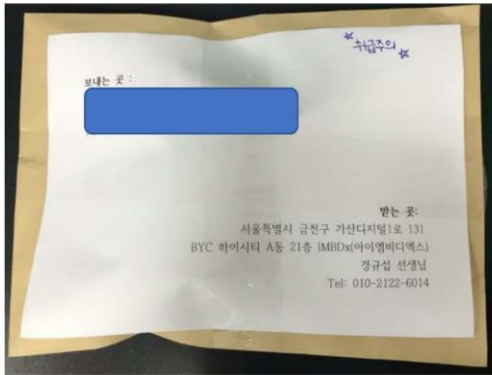
-소포 상자에 수취인 정보를 기입한 후, 상자 안에 샘플을 보호하기 위한 충분한 양의 에어캡튜브를 설치합니다.( 서울시 금천구 가산디지털 1로 BYC 하이시티 A동 21층 아이엠비디엑스)



-1차 포장된 에어캡봉투와 혈액검체운송의뢰서를 소포 상자에 넣고 설치한 에어캡튜브로 감싼 뒤 상자를 밀봉합니다.(2차 포장)

-(1차 포장된 에어캡봉투를 우체국의 에어캡튜브를 통해 더 감싸주셔도 좋습니다.)

-착불 방식을 통해 우체국에 방문하여 IMBdx로 배송을 접수합니다.



<2차 포장 예시>

### [수도권 기관]

#### 3-1) 혈액검체 채취

IMBdx에서 제공한 Streck tube에 채혈을 합니다. (10ml)

#### 3-2) 검체 발송 준비

-혈액샘플운송의뢰서를 작성하여 채혈 튜브와 함께 준비합니다.

-혈액검체가 담긴 Streck tube를 에어캡봉투(회사제공)에 넣고 돌돌 말아줍니다.(1차 포장)

-회사 전용 퀵 기사가 픽업 요청시간에 방문하면 2차 포장 상태의 샘플을 전달합니다. → 샘플 발송 완료

### [비수도권 기관]

-신청하시는 분 정보, 물품정보, 방문접수소포정보, 받는 분 정보를 기입합니다.

-접수 결과 수신에 체크, 희망 방문 시간은 실험실 스케줄에 맞추어 작성, 요금여부는 착불로 기입합니다.

-보관 장소는 '방문전 연락주세요'로 기입 후 연락처를 기입합니다. [수신인 : IMB Dx 이근



## CANDLE Study

**CAN**cer signature ensemble for **D**iscrimination of malignancy in CT detected **L**ung nodul**E**s

**CSE**: cancer signature ensemble

주관연구책임자 : 김영철 (화순전남대학교병원)

# 연구 기관

## 5개 병원 호흡기 내과

### 화순전남대병원

- 프로토콜 개발
- eCRF 구축
- 임상시험 수행 총괄

- 대상자 임상 정보 수집
- 기계학습을 통한 지표추출
- 임상 유용성 검증
- 가이드라인 제시

### 서울대학교 병원

- 기관 IRB 승인
- 전형적 임상연구
- **임상유전체 분석**

### 한림대성심 병원

- 기관 IRB 승인
- 전형적 임상연구
- **CSE 모델 검증**

### 칠곡경북대병원

- 기관 IRB 승인
- 전형적 임상연구
- **CSE 선별**

### 분당서울대 병원

- 기관 IRB 승인
- 전형적 임상연구
- **CSE 선별**

임상유전체 / 통계분석 의뢰

CSE분석결과 / 임상통계결과

### 임상유전체분석

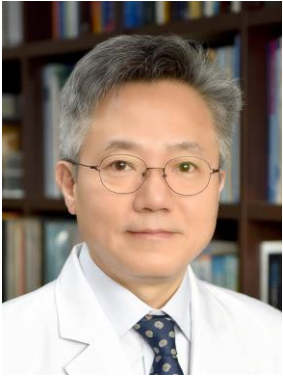
- 전장유전체 메틸화분석
- (주)아이엠비디엑스

### 임상통계분석

- 임상통계 분석자문
- Duke 대학

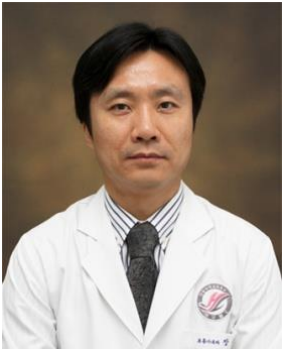
# 연구자

## 주관 연구 책임자: 김영철 교수



- 소속: 화순전남대병원
- 전공: 호흡기내과
- 2011~2012  
화순병원 임상시험 센터장
- 2016~2018 전남지역 암센터장
- 2020~현재  
호흡기 공공전문진료 센터장
- 2021~현재  
대한폐암학회 이사장
- 담당: 연구총괄

## 참여 연구자: 장승훈



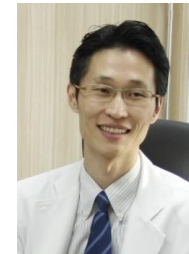
- 소속: 한림의대, 한림대성심병원
- 전공: 호흡기내과
- 특이사항: 폐암검진 지침 제정위원, 국가폐암검진 시범사업 총괄위원, 폐암검진 질지침 편찬, 폐암검진 결과상담 전문인력교육책임, IASLC 폐암 조기진단 및 검진 위원회 위원
- 담당: 전향적 임상연구수행, CSE 모델검증

## 참여 연구자: 박영식



- 소속: 서울대학교 병원
- 전공: 호흡기내과
- 서울대병원 폐암센터 간사
- 국가폐암검진 시범사업 참여 및 질지침, 질관리 사업 참여
- 담당: 전향적 임상연구수행, 임상유전체 분석

## 참여 연구자: 이신엽



- 소속: 칠곡경북대학교 병원
- 전공: 호흡기내과
- 분자폐암연구회 운영위원
- 표적치료연구회 운영위원
- 담당: 전향적 임상연구수행, CSE 선별 검증

## 참여 연구자: 김연욱



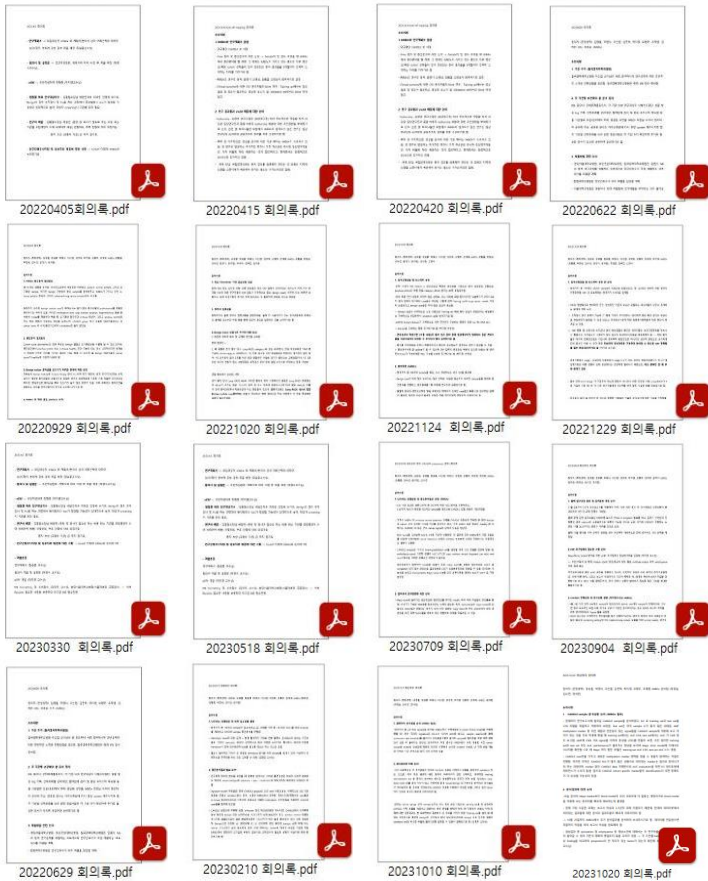
- 소속: 분당서울대학교병원
- 전공: 호흡기내과
- 담당: 전향적 임상연구수행, CSE 선별

# 연구 진행 경과

- 1) 기관별 연구계획서 승인 : 2022년 6월
- 2) 임상 DB시스템 구축 : 2022년 6월 22일
- 3) 첫 대상자등록 : 2022년 6월 27일
- 4) CRIS 등록 : 2022년 6월 30일, KCT0007484
- 5) 중간 분석 및 연구자 미팅
  - (1) 1차 : 2023년 2월 10일, IMBDx
  - (2) 2차 : 2023년 7월 8일-9일, 광주 힐리데이인 호텔
- 6) 학회 발표
  - (1) 유럽종양학회 (ESMO) : 2023년 10월 20일~24일, 포스터
  - (2) 대한결핵 및 호흡기학회 (KATRD) : 2023년 11월 8일-10일, 포스터
  - (3) 대한폐암학회 (KALCIC) : 2023년 11월 30일-12월 1일, 포스터

# 연구 진행 경과

- 연구회의: 온라인 14회, 오프라인 1회,
- 연구자 워크숍 2회



## CANDLE 연구자 WORKSHOP 2023

일시 | 2023년 7월 8일(토) ~ 9일(일)  
 장소 | 훌리데이인 광주 호텔  
 주관 | 화순전남대병원

**7월 8일(토)**  
 16:00~16:25  
 참석자 등록  
 16:25~16:30  
 개회 및 인사말 (연구단장 김영철)  
 축사 (IMB dx 리더유)

**Session 1**  
 16:30~17:00  
 Overview of lung cancer screening (박영식 서울의대)  
 17:00~17:30  
 Risk assessment of lung nodules (오형주 전남의대)  
 17:30~18:00  
 Positioning of biomarkers in lung cancer screening (장승훈 한림의대)  
 18:00  
 closing

**7월 9일(일)**  
**Session 2**  
 08:30~09:00  
 Machine learning for Cancer Signature Ensemble(CSE) (IMB dx 김수연)  
 09:00~09:30  
 CSE of CANDLE-1 in training cohort (IMB dx 경성민)  
 09:30~10:00  
 Discussion and future works about CANDLE project  
 10:00  
 폐회사 (연구단장 김영철)



# 연구 진행 경과

- 뉴스레터 : 총 23회, 검체현황 보고 : 총 26회

**[암정보] 말초혈액 순환 DNA (circulating cell-free DNA,**

■ 과제 공지사항

제목 검색어를 입력해 주세요

No.	제목	등록자	등록일자
23	<a href="#">CANDLE Newsletter 20231107 (23)</a>	ohj4250	2023-11-07
22	<a href="#">CANDLE Newsletter 20231003 (22)</a>	ohj4250	2023-10-09
21	<a href="#">CANDLE Newsletter 20230904 (21)</a>	ohj4250	2023-10-09
20	<a href="#">CANDLE Newsletter 20230801 (20)</a>	ohj4250	2023-08-01
19	<a href="#">CANDLE Newsletter 20230703 (19)</a>	ohj4250	2023-07-06
18	<a href="#">CANDLE Newsletter 20230602 (18)</a>	ohj4250	2023-06-02
17	<a href="#">CANDLE Newsletter 20230428 (17)</a>	ohj4250	2023-06-02
16	<a href="#">CANDLE Newsletter 20230328 (16)</a>	ohj4250	2023-06-02
15	<a href="#">CANDLE Newsletter 20230302 (15)</a>	ohj4250	2023-03-02
14	<a href="#">CANDLE Newsletter 20230202 (14)</a>	ohj4250	2023-02-02

◻ 읽음 ◻ 삭제 ◻ 스템차단 ◻ 답장 ◻ 전체답장 ◻ 전달 ◻ 이동 ◻ 더보기 ◻

◻ ☆ ✉	최정실	[받은메일함] [CANDLE1]생물수집현황 10월 4주까지	10.30 19:26
◻ ☆ ✉	최정실	[받은메일함] [CANDLE1]생물수집현황 10월 2주까지	10.16 08:00
◻ ☆ ✉	최정실	[받은메일함] [CANDLE1]생물수집현황 9월 4주까지(-9/30)	10.04 17:07
◻ ☆ ✉	최정실	[받은메일함] [CANDLE1]생물수집현황 9월 2주까지(-9/15)	09.18 08:00
◻ ☆ ✉	최정실	[받은메일함] Re: [CANDLE1]생물수집현황 8월 4주까지(-8/25)	09.07 15:37
◻ ☆ ✉	최정실	[보낸메일함] Re: [CANDLE1]생물수집현황 8월 4주까지(-8/25)	09.07 14:40
◻ ☆ ✉	최정실	[받은메일함] Re: [CANDLE1]생물수집현황 8월 4주까지(-8/25)	09.07 14:07
◻ ☆ ✉	최정실	[보낸메일함] RE: [CANDLE1]생물수집현황 8월 4주까지(-8/25)	09.07 11:47
◻ ☆ ✉	최정실	[받은메일함] [CANDLE1]생물수집현황 8월 4주까지(-8/25)	08.28 09:19
◻ ☆ ✉	Jeongshil Choi	[받은메일함] [CANDLE1]생물수집현황 8월 2주까지(-8/11)	08.14 11:50
◻ ☆ ✉	Jeongshil Choi	[받은메일함] [CANDLE1]생물수집현황 7월 4주까지(-7/31)	07.31 15:13
◻ ☆ ✉	Jeongshil Choi	[받은메일함] [CANDLE1]생물수집현황 6월 4주까지	06.26 08:50

Grid of 26 thumbnail images showing various CANDLE newsletters and sample status reports. Each thumbnail includes a title, date, and a small chart or table. The titles range from 'CANDLE Newsletter 2022.07.11 (1)' to 'CANDLE1]생물수집현황, 9월 2주까지(-8,25).pdf'.



# CANDLE

## NEWSLETTER

2023.7.3. (19)

■ CRIS: KCT0007484, 과제관리번호: HA22C0140

말초혈액 순환 DNA의 암 시그니처 앙상블(CSE)을 이용한 CT에서 발견된 폐결절의 암 감별

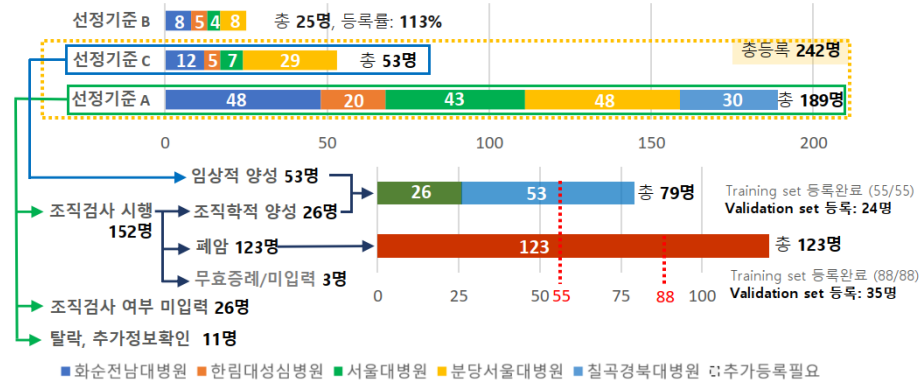
Discrimination of malignancy in CT detected lung nodules by Cancer Signature Ensemble (CSE) of peripheral blood cfDNA

### ■ 연구진행 과정

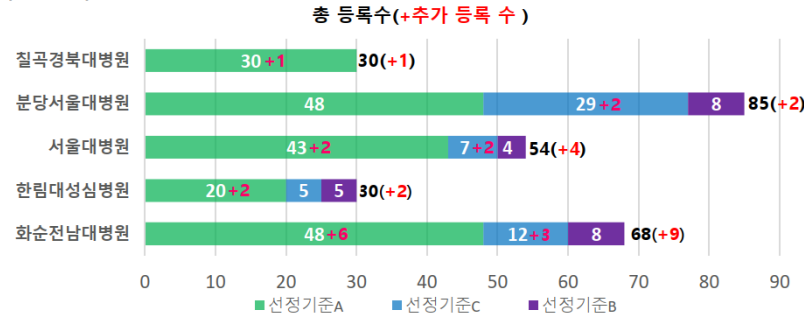
	IRB 승인	CSE 분석 및 Training set 등록	비고
화순전남대병원	Ver2.0 (11/8)	-목표기간: 2023년 6월	CANDLE WORKSHOP 7월 8일(토)-9일(일) 광주 홀리데이인 호텔
한림대성심병원	Ver 1.1 (8/17)	-유효 등록 대상자 수: 총 300명 (Training/Validation set: 150명/150명)	
서울대병원	Ver1.1 (8/9)	-예상 Drop-out rate (탈락률) 10%: 폐암 이외 암, 조직 검사 전 추적 중단 등	
분당서울대병원	Ver2.0 (10/31)	-실제 등록 대상자 수: 330명	
질곡경북대병원	Ver 1.1	(Training/Validation set: 165명/165명)	

### ■ 등록현황

목표 대상자 수 Training set 165명 Stage I 143명 (조기폐암 88명, 양성폐결절 55명), Stage III-IV 22명; 등록 완료 Validation set 165명



### ■ 각 기관별 등록 현황



■ eCRF: <https://www.cancerdata.kr/ecrf/>

# 연구 진행 경과

## • 학회발표

**ESMO congress MADRID 2023**  
**FPN: 12601P**  
**Enhancing Lung Nodule Discrimination with a Novel cfDNA Test: The Cancer Signature Ensemble (CSE) Approach**

Y.C. Kim<sup>1</sup>, H.G. Oh<sup>2</sup>, J.Y. Park<sup>3</sup>, S.H. Jang<sup>4</sup>, J. Cho<sup>5</sup>, Y.S. Park<sup>6</sup>, Y.K. Kim<sup>7</sup>, S.Y. Lee<sup>8</sup>, J.-K. Kim<sup>9</sup>, H.-K. Kim<sup>10</sup>, S.Y. Kim<sup>11</sup>, T.K. Kim<sup>12</sup>  
<sup>1</sup>Department of Internal Medicine, Chonnam National University Medical School & ChU Hwasan Hospital, Hwasan County, Korea.  
<sup>2</sup>Department of Internal Medicine, Incheon University Sacred Heart Hospital, Incheon, Korea.  
<sup>3</sup>Department of Internal Medicine, Seoul National University Hospital, Seoul, Korea.  
<sup>4</sup>Department of Internal Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, Gyeonggi, Korea.  
<sup>5</sup>Department of Internal Medicine, Kyungpook National University, Daegu, Korea.  
<sup>6</sup>Division of Internal Medicine, Seoul National University School of Medicine, Seoul, Korea.  
<sup>7</sup>Department of Internal Medicine, Seoul National University and IMBC Inc, Seoul, Korea.  
<sup>8</sup>Department of Internal Medicine, Seoul National University and IMBC Inc, Seoul, Korea.

### BACKGROUND

- Although low-dose CT (LDCT) screening assists in early diagnosis, its high false-positive rate demands more accurate and minimally invasive biomarkers.
- In LDCT screening, about 5% of cases exhibit lung nodules with a 5% or higher risk of malignancy (Lung-RADS category 4); however, most are benign, with actual lung cancers representing only 0.6% of the total screened population.
- A diagnostic test is essential to avoid unnecessary invasive examinations and identify individuals at higher lung cancer risk. Other liquid biopsy approaches using restricted range of biomarkers have diagnostic limitations for early-stage cancers.

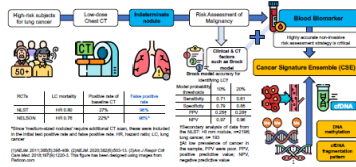


Figure 1. Need for discrimination test of CT detected indeterminate pulmonary nodules. Note: Surgery in this figure is assumed based on clinical cases.

### Objective

- To develop and validate a method for distinguishing the malignancy of lung nodules detected by low-dose computed tomography (LDCT) using whole-genome methylation patterns, fragmentomics, and copy number variations obtained from liquid biopsies.
- The study's outcomes aim to reduce unnecessary CT follow-ups or invasive tissue sampling/surgery. Future research will explore its applicability as a screening test for non-smokers or individuals at lower lung cancer risk.

### Study Design and Clinical Implications

#### Inclusion and Exclusion Criteria

- Inclusion Criteria:**
- ECOG Performance Status: Must be 0 or 1.
  - Age: Between 50 to 80 years old.
  - Smoking History: Current smokers with a history of 20 pack-years or more, or former smokers who quit less than 15 years ago.
  - Subjects who fit one or more of the following conditions:
    - A. Those with lung nodules discovered in chest CT scans that are categorized as Lung-RADS category 4B or 4X and are preliminarily diagnosed as clinical stage IA lung cancer according to the TNM staging (8th edition), awaiting pathological confirmation as cancer or benign.
    - B. Patients suspected of having clinical stage III-IV lung cancer according to the TNM staging (8th edition), awaiting histological diagnosis.
    - C. Subjects whose lung nodules were initially evaluated as Lung-RADS category 4B or 4X, and if malignant, would be considered as clinical stage IA according to the TNM staging (8th edition) but have:
      - a) Been determined as benign from other tests, have not been resected, and showed no changes for over 6 months.
      - b) Solid nodules that decreased in size without cancer treatment after observation for more than 2 months without a biopsy, or
      - c) Solid nodules with no size change for over 2 years and are presumed to be benign without a biopsy.
- Exclusion Criteria:**
- ECOG Performance Status: 2, 3, or 4.
  - Age: Under 50 years old or over 80 years old.
  - Those diagnosed with and treated for cancer in the past 5 years or currently receiving treatment.

#### Workflow of Cancer Signature Ensemble (CSE) Approach

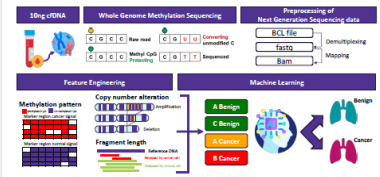


Figure 2. Workflow of the Cancer Signature Ensemble (CSE) Approach. This illustration comprehensively portrays the CSE method's steps from cDNA extraction, through extensive biomarker analyses, to the final benign or malignant classification via machine learning.

#### Clinical Implications

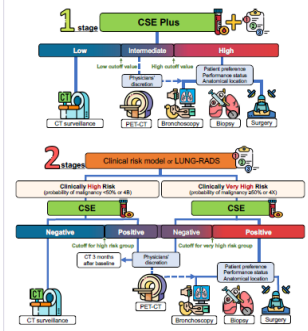


Figure 3. Incorporating CSE in Evaluating Pulmonary Nodule from Benign to Malignancy

NPV: Negative Predictive Value  
 PPV: Positive Predictive Value  
 FU: Follow Up  
 Note: The visual element of this figure were sourced from FlatIcon.com.

- This schematic delineates two approaches in leveraging the Cancer Signature Ensemble (CSE) to assess the malignancy of indeterminate pulmonary nodules:
- Single Stage - CSE Plus: In this approach, CSE results are incorporated as a singular step, assimilating the insights from clinical prediction models. Depending on CSE values (Low, Intermediate, High), subsequent interventions range from CT surveillance to surgery. Factors like patient preference, performance status, and anatomical location further guide clinical decisions.
- Two Stages - Clinical Risk Model or LUNG-RADS:
  - Step 1: Initially, the malignancy probability is assessed using prediction models or clinical estimations, categorizing nodules as either Clinically High Risk or Clinically Very High Risk.
  - Step 2: CSE results are then interpreted, applying distinct cutoff values tailored to each risk category. Depending on the CSE result (Negative or Positive) and the associated risk category, medical actions vary from CT surveillance to surgery.

DOI : Dr. Young-Chul Kim (kyc0923@jnu.ac.kr), the presenting author, declares no conflicts of interest related to this poster.  
 Clinical Research Information Service of Korea(CRIS) registration ID: KCT0007484  
 Research funding: This study was supported by the National R&D Program for Cancer Control through the National Cancer Center(NCC) funded by the Ministry of Health & Welfare, Republic of Korea (HA22CO140000022)

## KATRD International Conference 2023

The 136th Congress of the Korean Academy of Tuberculosis and Respiratory Diseases  
 November 8 (Wed) - 10 (Fri), 2023  
 Lotte Hotel World, Seoul, Korea

Abstract Number	KA-0145
Abstract Title	<b>Novel cfDNA biomarker for indeterminate pulmonary nodule discrimination: The Cancer Signature Ensemble (CSE)</b>
Presenting Author	Ji Young Park (Hallym University Sacred Heart Hospital, Korea)
Accepted Presentation Type	Poster Presentation
Assigned Category	Lung Cancer

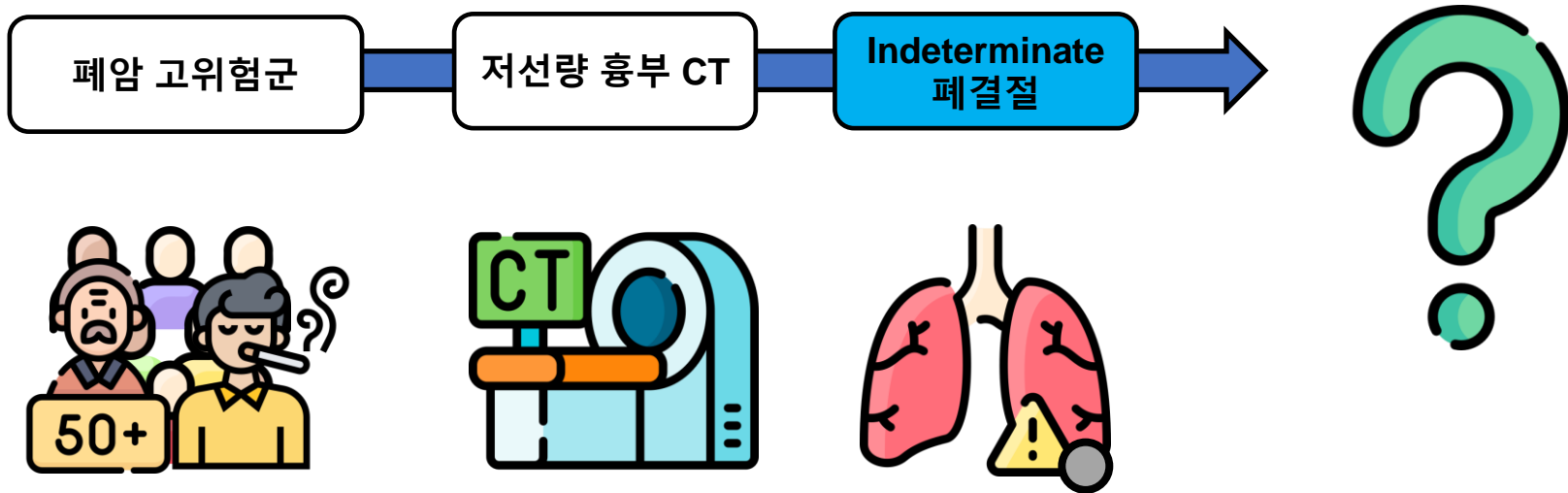
## KALC 2023

Korean Association for Lung Cancer International Conference

### LETTER OF ACCEPTANCE - Poster Exhibition

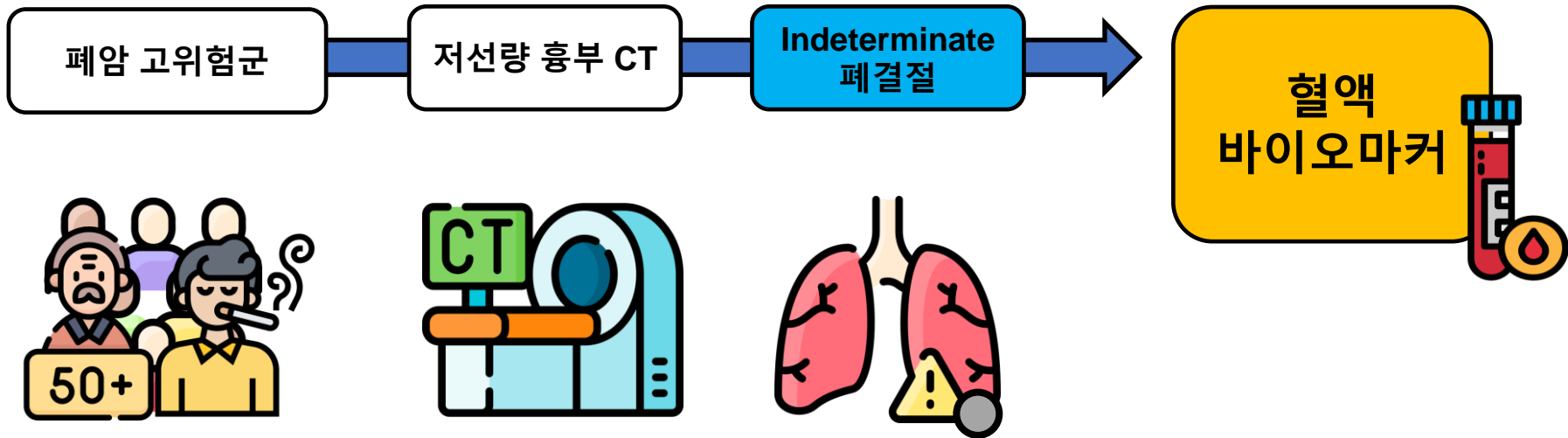
- No. of Abstract : 132
- Subject : Enhancing Lung Nodule Discrimination with a Novel cfDNA Test: The Cancer Signature Ensemble (CSE) Approach
- Presenting Author : Hyung-Joo Oh
- Presenting Author's Institution : Chonnam National University Hwasan Hospital

# 연구의 필요성



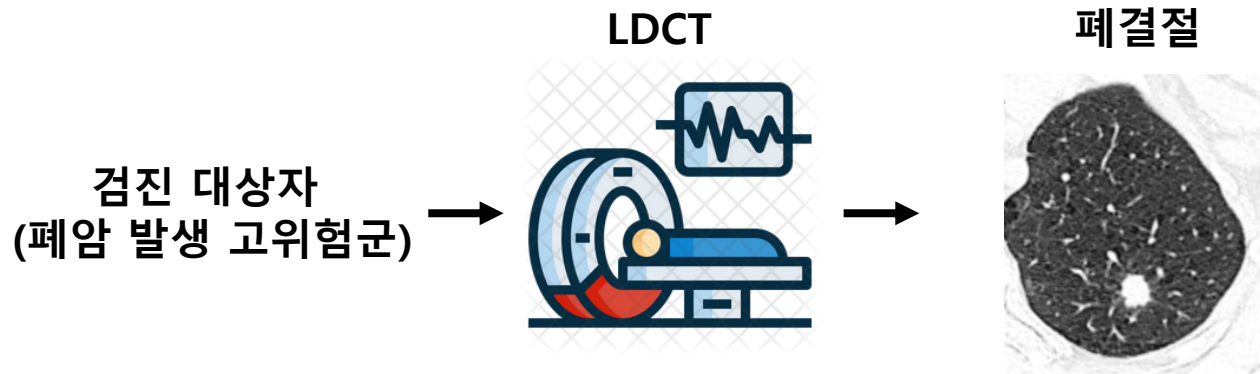
폐암 검진에서 폐결절이 발견된 대상자의 **후속 조치의 어려움**  
 특히 **중간 크기 및 위험도의 결절이 문제**

# 연구의 필요성



- **정밀한 혈액 바이오마커가 개발된다면 불필요한 침습적 검사를 줄이거나, 반대로 폐암인데 진단이 지체되는 것을 방지할 수 있음.**

# LDCT 폐결절의 분류 (Lung-RADS Category)

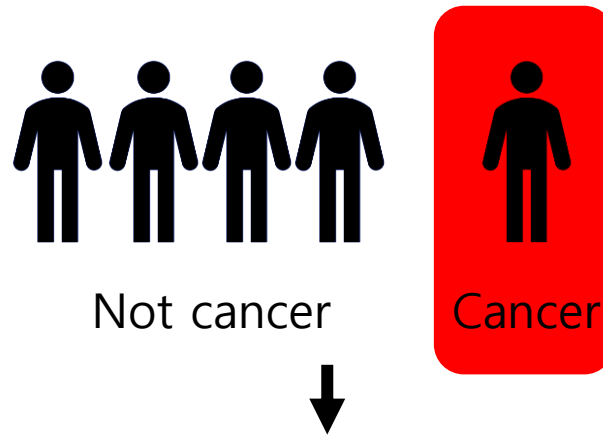


Screen Results	Lung-RADS Category	Description	Management
Negative	0	Incomplete	Additional image
	1	Negative	LDCT at 12 months
	2	Benign appearance	
Positive	3	Probably benign	LDCT at 6 months
	4A	Suspicious	LDCT at 3 months or PET-CT
	4B	<b>Very Suspicious</b>	CECT, PET-CT or Biopsy
	4X		

추적 관찰 or 조직 검사

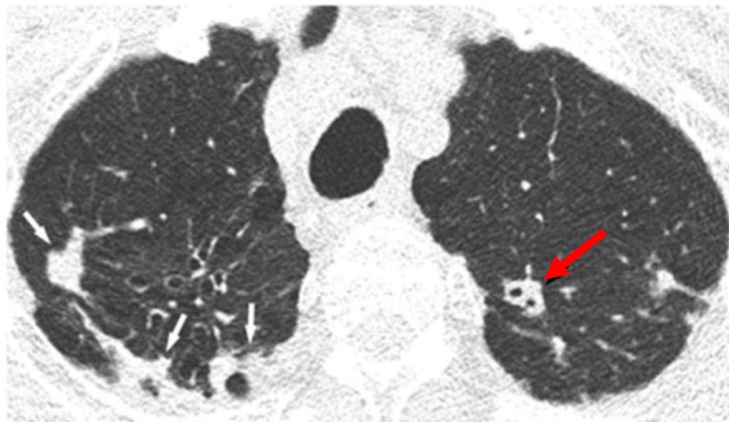
# 폐암 진단을 위한 LDCT의 문제점 : 높은 위양성률

폐암 고위험군에서 발견된  
Category 4B 결절의 19%만 암으로 진단  
\* K-LUCAS study



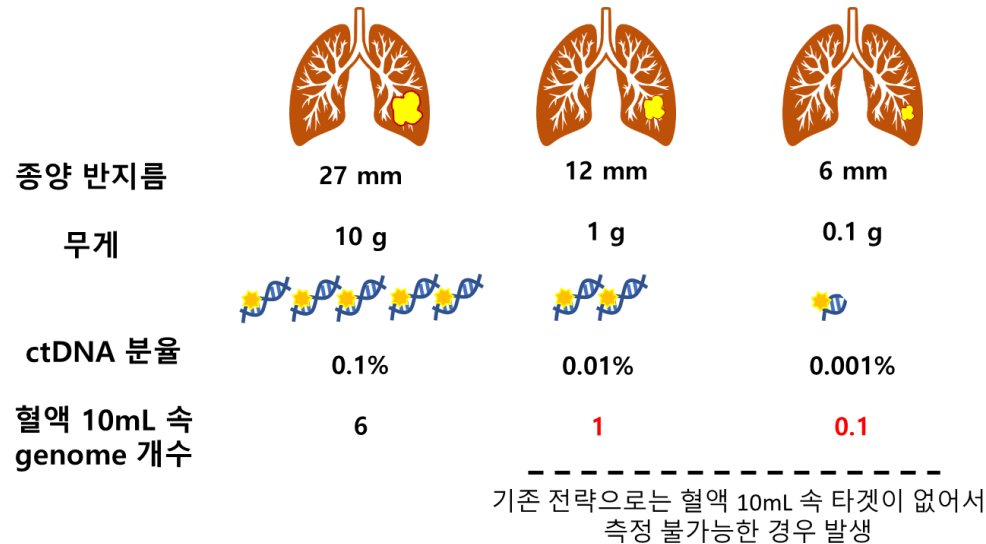
81%에게 조직검사/추가 검사를 권장하고 있음.  
→ 불필요한 수술/조직검사를 줄일 추가 검사 필요

## Unmet needs!



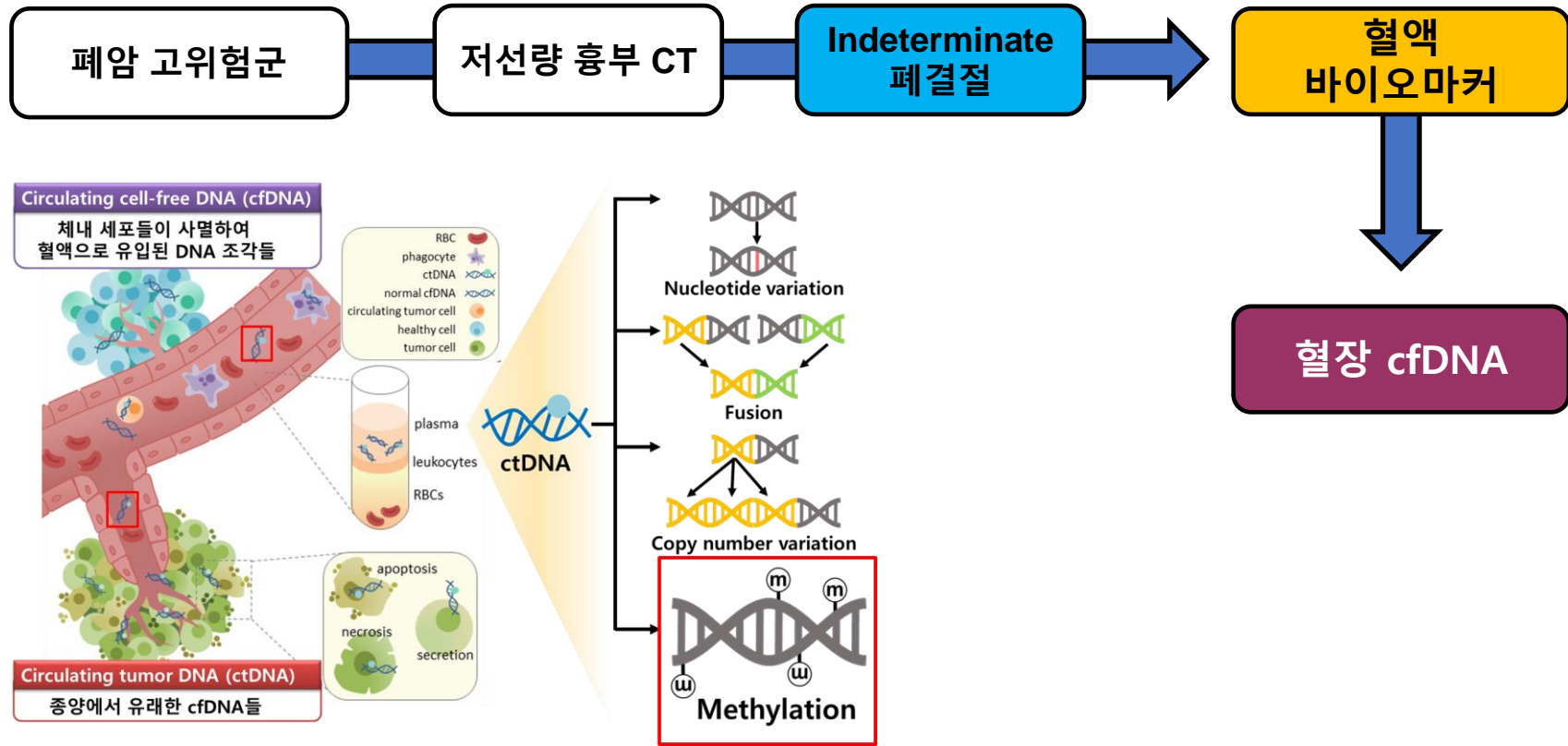
한국의 높은 결핵 유병률 → 위양성 결절 ↑  
보완할 선별 검사가 더욱 필요!

# 조기 폐암 진단 biomarkers 어려움



- **조직형뿐만 아니라, 다양한 발병 기전과, 유전자 돌연변이 형**을 가지고 있어서, 높은 민감도와 특이도를 가지는 마커 발굴에 어려움
- **조기병기**를 진단하는 폐암검진에서 단일 또는 몇 개의 조합의 표적화된 바이오 마커에서 이러한 제한점이 더 두드러짐.
- 조기 암의 경우는 소량의 혈액에서는 선택된 마커가 매우 낮은 농도로 있거나 **전혀 없을 수도**.
- 결과적으로, 조기 폐암 검진에서 바이오 마커는 **매우 민감하고, 비표적화된 (untargeted) 또는 광범위한 genetic feature 를 이용하는** 방법이 필요한 이유

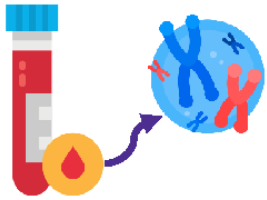
# 연구 목표: Cell-free DNA 기반 바이오마커 개발



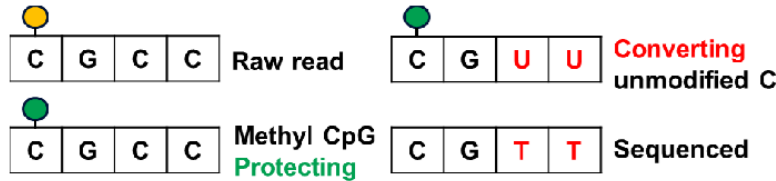
- 연구 목표는 **미확정 폐결절의 악성도 평가**를 위한 바이오마커 개발, 혈액 바이오마커 중에 상기 조건을 만족하는 **cfDNA**를 이용

# 바이오마커 개발 과정

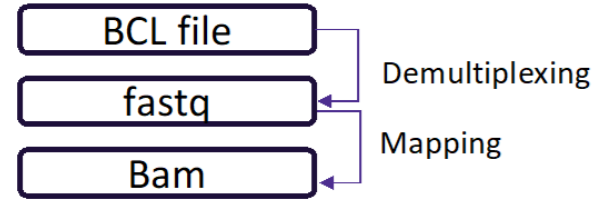
10ng cfDNA



Whole Genome Methylation Sequencing



Preprocessing of Next Generation Sequencing data



Feature Engineering

Methylation pattern

■ Methylated CpG ■ Un-methylated CpG

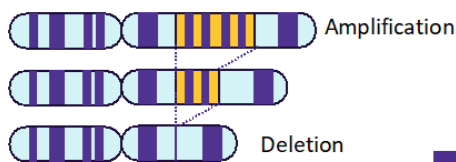
Marker region cancer signal



Marker region normal signal



Copy number alteration

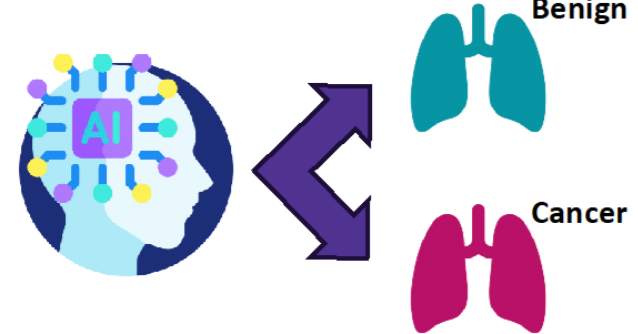


Fragment length

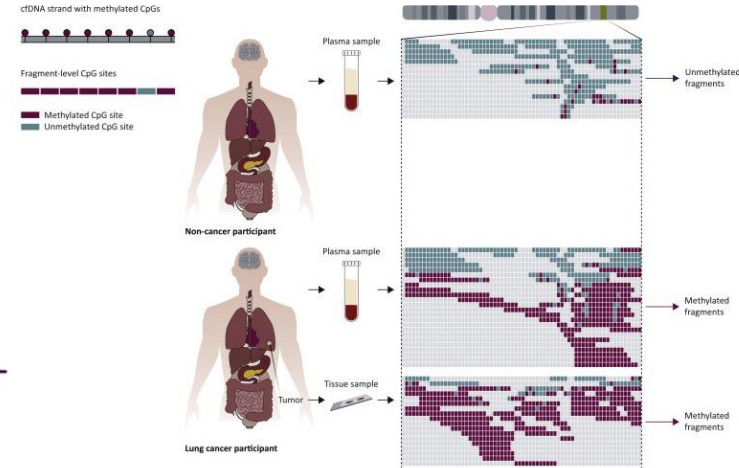
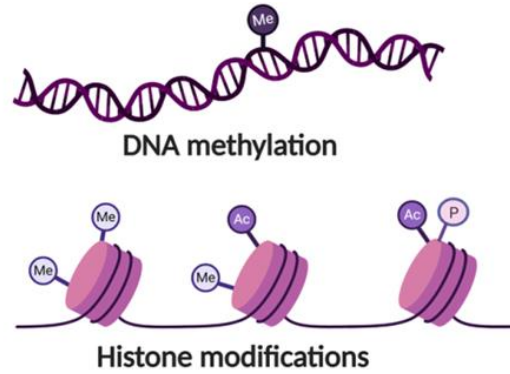
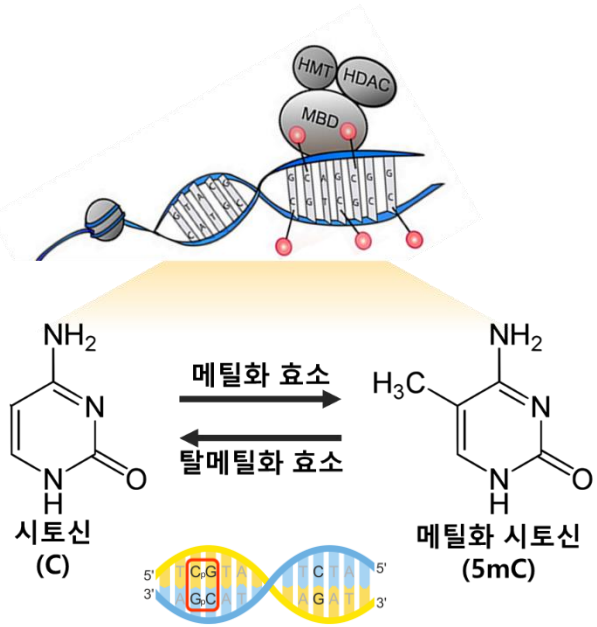


Machine Learning

- A Benign
- C Benign
- A Cancer
- B Cancer

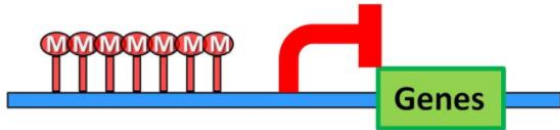


# 혈액 전장유전체 메틸레이션 분석



## Epigenetic Regulation

Methylation = gene silence



Demethylation = gene expression



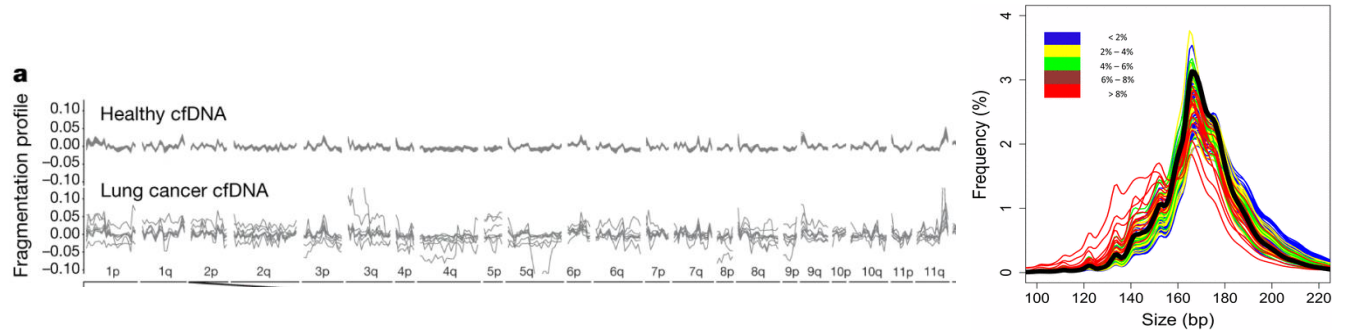
GRAIL사 연구팀 = 10만 개 영역

VS

본 연구팀 = 전장 유전체 메틸화 패턴  
 + Copy Number Variation  
 + Fragmentomics

# 전장 유전체 속 종양 특이적 마커 추가

종양 특이적 DNA 조각 분포 (Fragmentomics)



종양 특이적 복제수 변이 (Copy number variation)

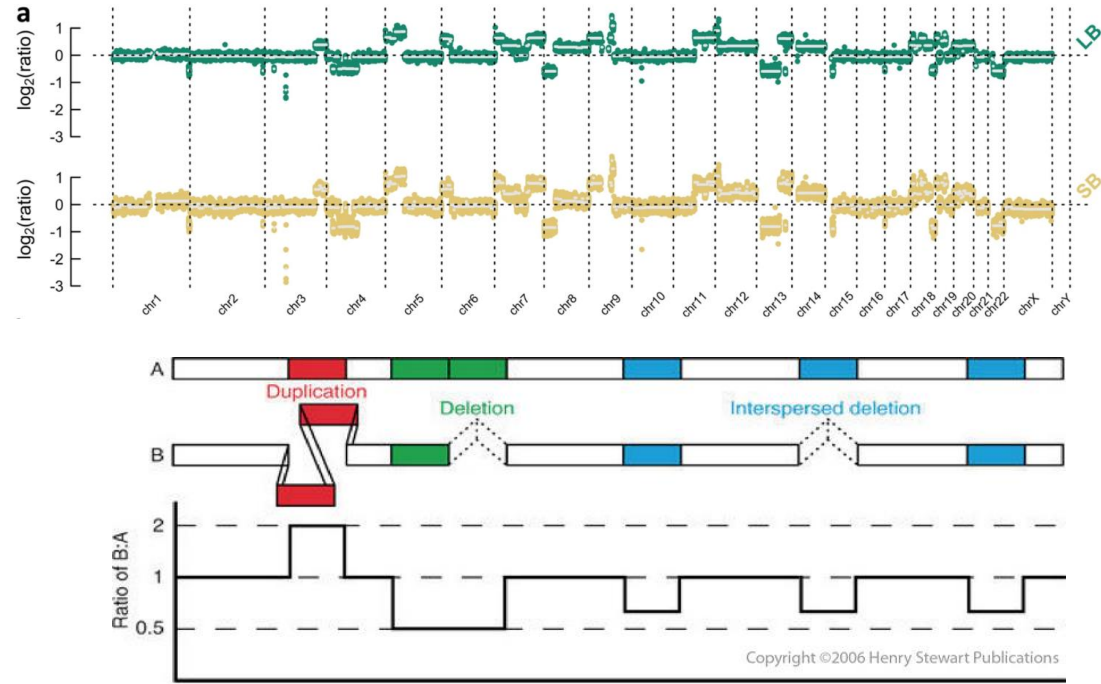


Illustration of copy number differences between two homologous chromosomes (A and B)

추가적인 마커들을 기계학습으로 병합 → 더 **정확한** 탐지 가능

# 연구 대상자 등록 기준

- 1) ECOG performance status: 0 또는 1
- 2) 연령: 만 50~80세
- 3)  $\geq 20$ 갑년 현재 흡연자 또는 과거 흡연자 (금연 15년 이내)
- 4) 아래 가 또는 나 또는 다 조항에 해당하는 사람



# 연구 대상자 등록 기준

(가) **Lung-RADS 4B/4X**이면서 임상 병기 1A기 폐암 의증으로 조직 진단이 예정된 사람

(예, 고형결절 크기: 1.5 – 3.0 cm) → 폐암 또는 양성 결절 확진

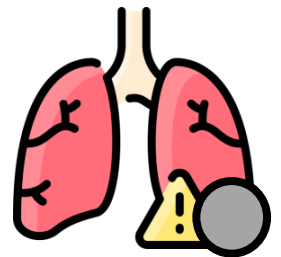
(나) **임상/영상학적 양성(benign) 결절**

폐 결절의 초기 평가 당시 (가)의 기준에 만족하였으나,

[1] 다른 검사로 이미 양성결절로 판정되고 제거되지 않고 6개월 이상기간 동안 변화가 없음

[2] 조직검사 없이 2개월 이상 경과 관찰하여 항암치료 없이 크기가 줄어드는 고형결절

[3] 2년 이상 크기의 변화가 없는 고형결절



# 연구개발의 최종 목표

## 최종목표

흉부 CT에서 발견된 폐 결절에 대해,

혈액 검사로 결절의 악성 가능성을 평가하는 지표로써 cfDNA의 전장 유전체 염기 서열 분석을 통해

- 암 시그니처 앙상블 (cancer signature ensemble)를 추출하고,
- 실제 임상에 적용하여 유용성을 알아보고자 함.

### 1단계 목표

- cfDNA 암 시그니처 앙상블 (CSE) 발굴
- 폐결절의 암여부를 예측하는 최적의 평가모델 구축  
및 종합지표 설정

### 2단계 목표

- cfDNA 암 시그니처 앙상블(CSE) 모델의 고도화  
임상 유용성 검증
- 기존 지침과 비교 분석하여 가이드라인 설정 위한 근거  
수집
- 대상자 확대를 위한 탐색적 분석

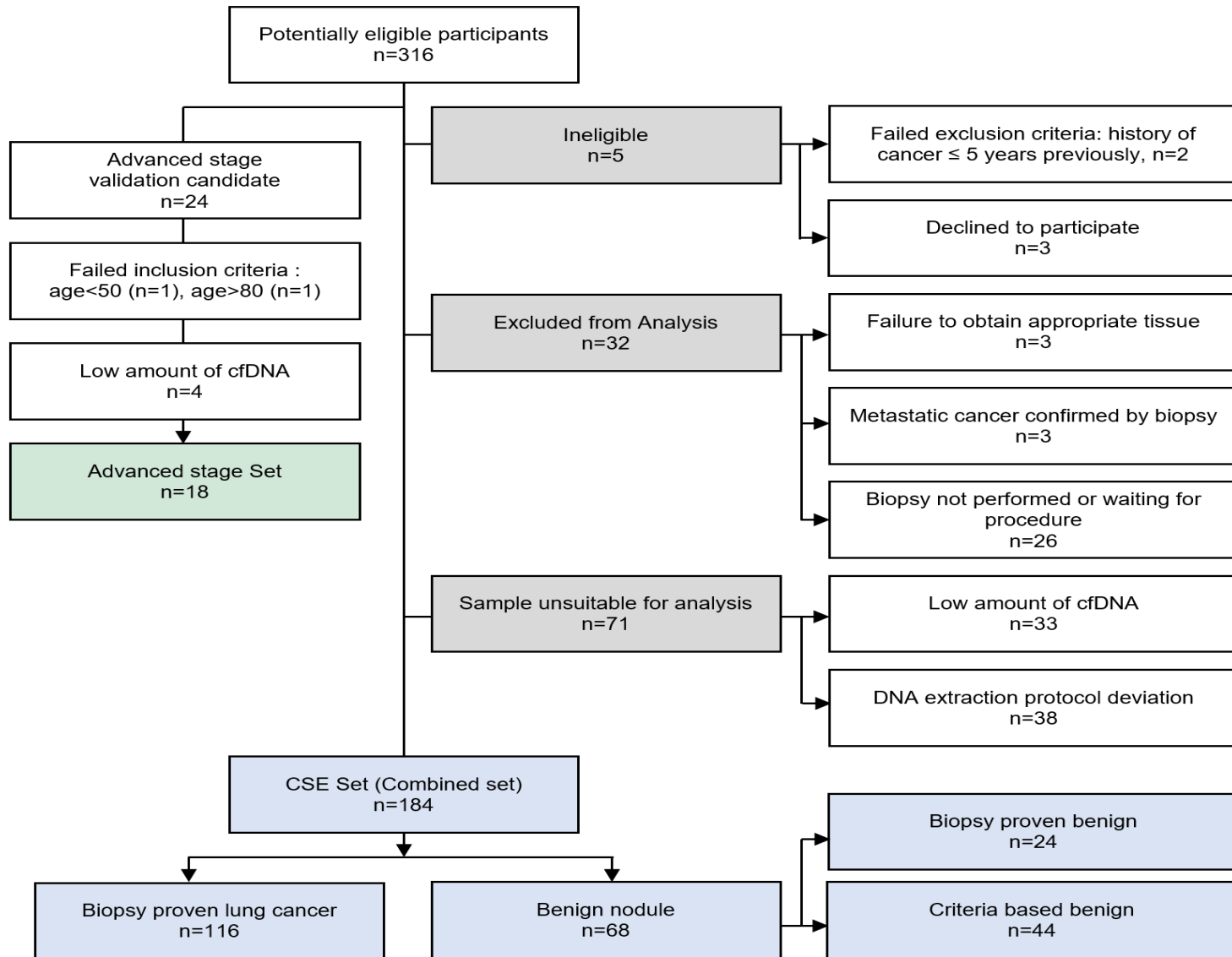
## 정량적 목표

- 폐암 환자 eCRF 등록 ( 1단계: N=300, 2단계: N=500)
- SCI 국외논문: 4편, 국내 특허: 1건
- 국가암데이터센터 연구자원 기탁: 1건

# 연구 결과

(2023.10 단계 보고 기준)

# 연구 대상자



# 연구 대상자 기본 특징

	Benign nodule (n=68)	Lung cancer (n=116)	Total (n=184)	P value
Age (mean ± SD), years	64.3 ± 7.5	68.5 ± 7.4	66.9 ± 7.7	<0.001
Male, no. (%)	65 (96%)	109 (94%)	174 (95%)	0.639
Family history of lung cancer	9 (13%)	12 (10%)	21 (11%)	0.552
Family history of any cancer	21 (31%)	39 (34%)	60 (33%)	0.702
History of previous cancer (> 5 years)	2 (3%)	5 (4%)	7 (4%)	1.000
BMI, kg/m <sup>2</sup>	23.8 ± 3.2	23.9 ± 2.9	23.9 ± 3.0	0.898
Smoking, mean pack-year				
Current smoker	33 (49%)	59 (51%)	92 (50%)	0.760
≥ 40 pack years	31 (46%)	81 (70%)	112 (61%)	0.001
Emphysema	40 (59%)	77 (66%)	117 (64%)	0.304
COPD	21 (31%)	47 (41%)	68 (37%)	0.191
Asthma	3 (4%)	2 (2%)	5 (3%)	0.360
ILD or ILA	2 (3%)	3 (3%)	5 (3%)	1.000
History of TB or presumed lesions	11 (16%)	15 (13%)	26 (14%)	0.542
Pneumoconiosis	0	2 (2%)	2 (1%)	0.531

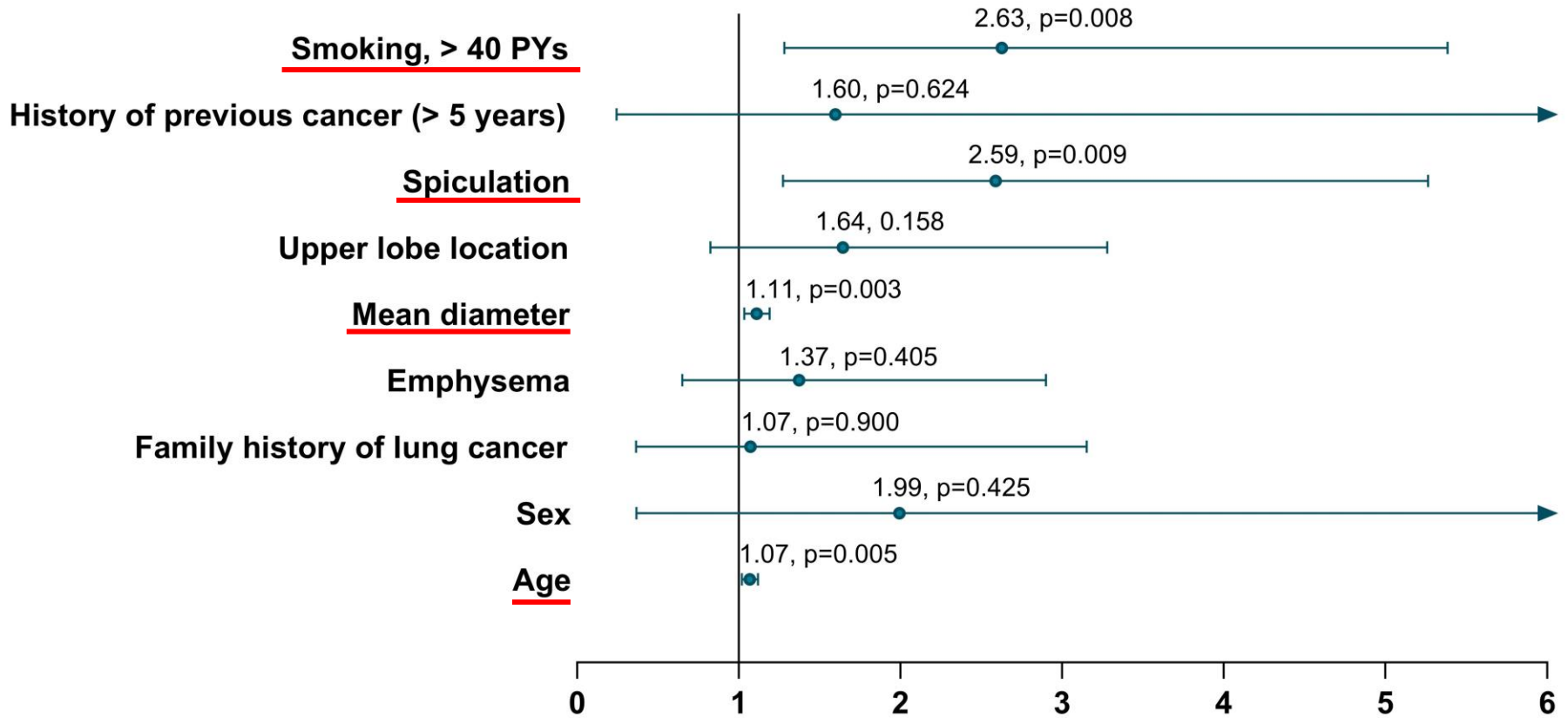
# 폐결절 기본 특징

	Benign nodule (n=68)	Lung cancer (n=116)	Total (n=184)	P value
<b>Lung nodule Type</b>				
Solid nodule	65 (96%)	98 (85%)	163 (89%)	0.029
Part solid nodule	3 (4%)	18 (15%)	21 (11%)	
Pure ground-glass nodule	0	0	0	
Mean diameter, millimeter	17.2 ± 5.5	19.3 ± 5.0	18.6 ± 5.2	0.008
Upper lobe location	32 (47%)	71 (62%)	103 (56%)	0.053
Total nodules count	2.9	2.8		0.691
<b>Nodule detection</b>				
Initial test	21 (31%)	53 (46%)	74 (40%)	<0.001
New or growing nodule	18 (27%)	51 (44%)	69 (38%)	
New nodule	7 (10%)	4 (3%)	11 (6%)	
Growing nodule	11 (16%)	47 (41%)	58 (32%)	
Others	29 (43%)	12 (10%)	41 (22%)	
<b>Lung-RADS</b>				
Lung-RADS 4B	62 (91%)	71 (61%)	133 (72%)	<0.001
Lung-RADS 4X	6 (9%)	45 (39%)	51 (28%)	

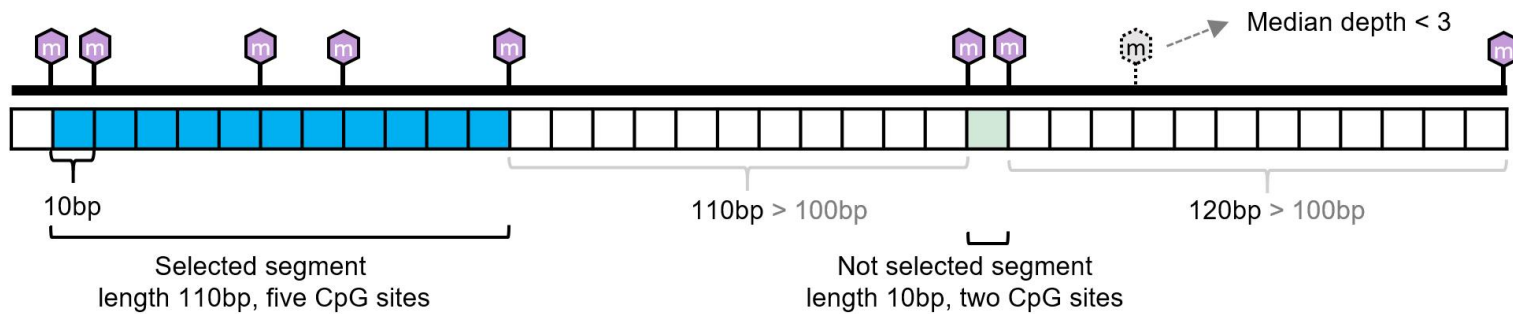
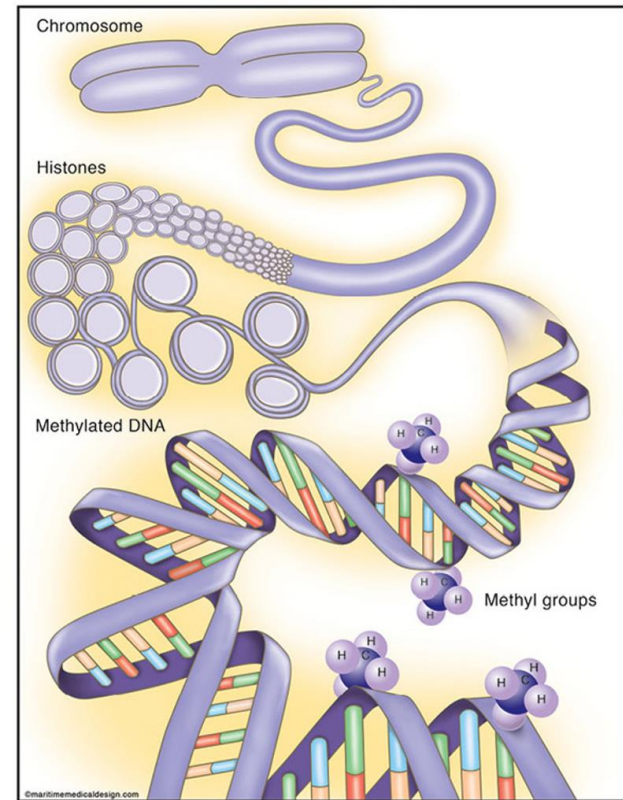
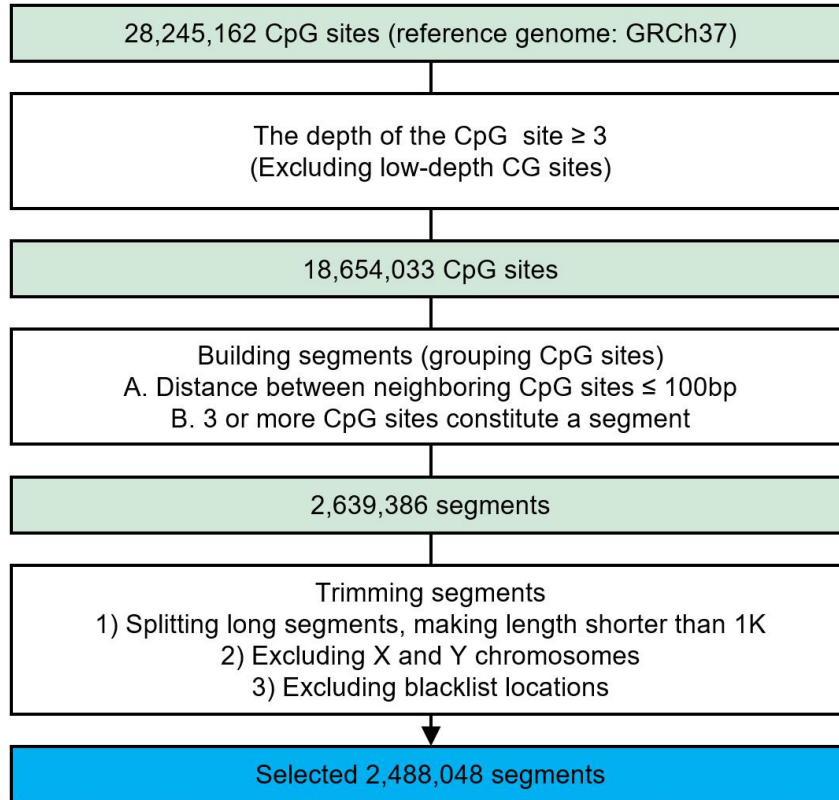
# 폐결절 최종 병리 진단

Pathologic Diagnosis	Cases
Malignant nodule histology, N=116	
Adenocarcinoma	53 (46%)
Squamous cell carcinoma	43 (37%)
Small cell carcinoma	6 (5%)
Large cell carcinoma	2 (2%)
Others	12 (10%)
Benign nodule (biopsy proven), N=24	
Chronic (granulomatous) inflammation	10 (42%)
Active pulmonary tuberculosis	5 (21%)
Unremarkable lung parenchyma	3 (13%)
Hamartoma	2 (8%)
Atypical adenomatous hyperplasia	1 (4%)
Aspergillosis	1 (4%)
Others	2 (8%)
Pneumocytoma (sclerosing hemangioma)	0 (0%)

# 폐암 요인의 다변량 로지스틱 회귀분석

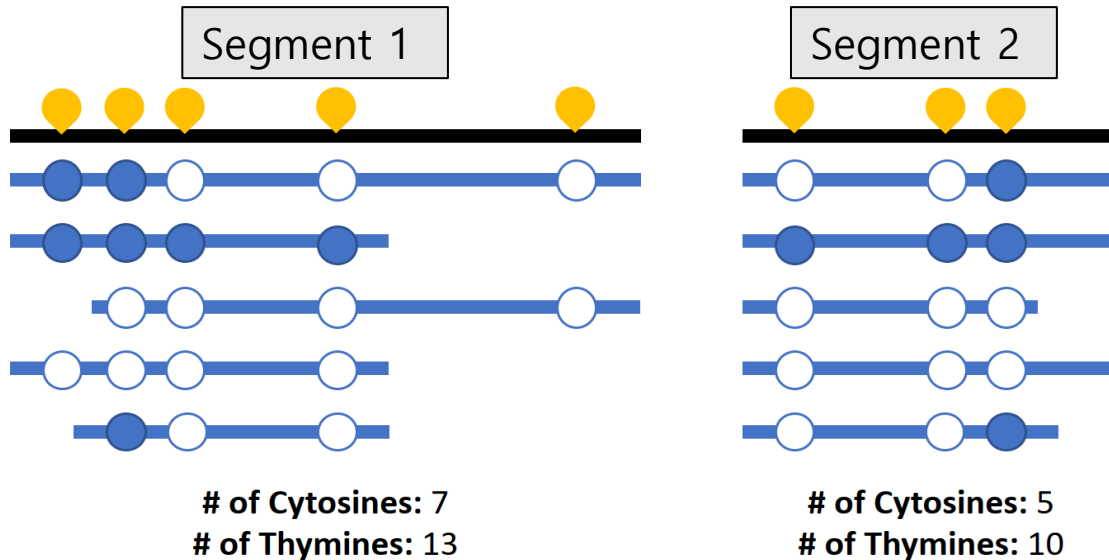


# DNA 메틸화 후보 Segment 선정



# Segment의 DNA 메틸화 정량화 (AMF)

AMF: average methylation fraction



**Average Methylation Fraction:**  
0.35

**Average Methylation Fraction:**  
0.33

Data S1

Region	Num Cs	Num Ts	AMF
1	7	13	0.35
2	5	10	0.33
3	2	18	0.10
...			

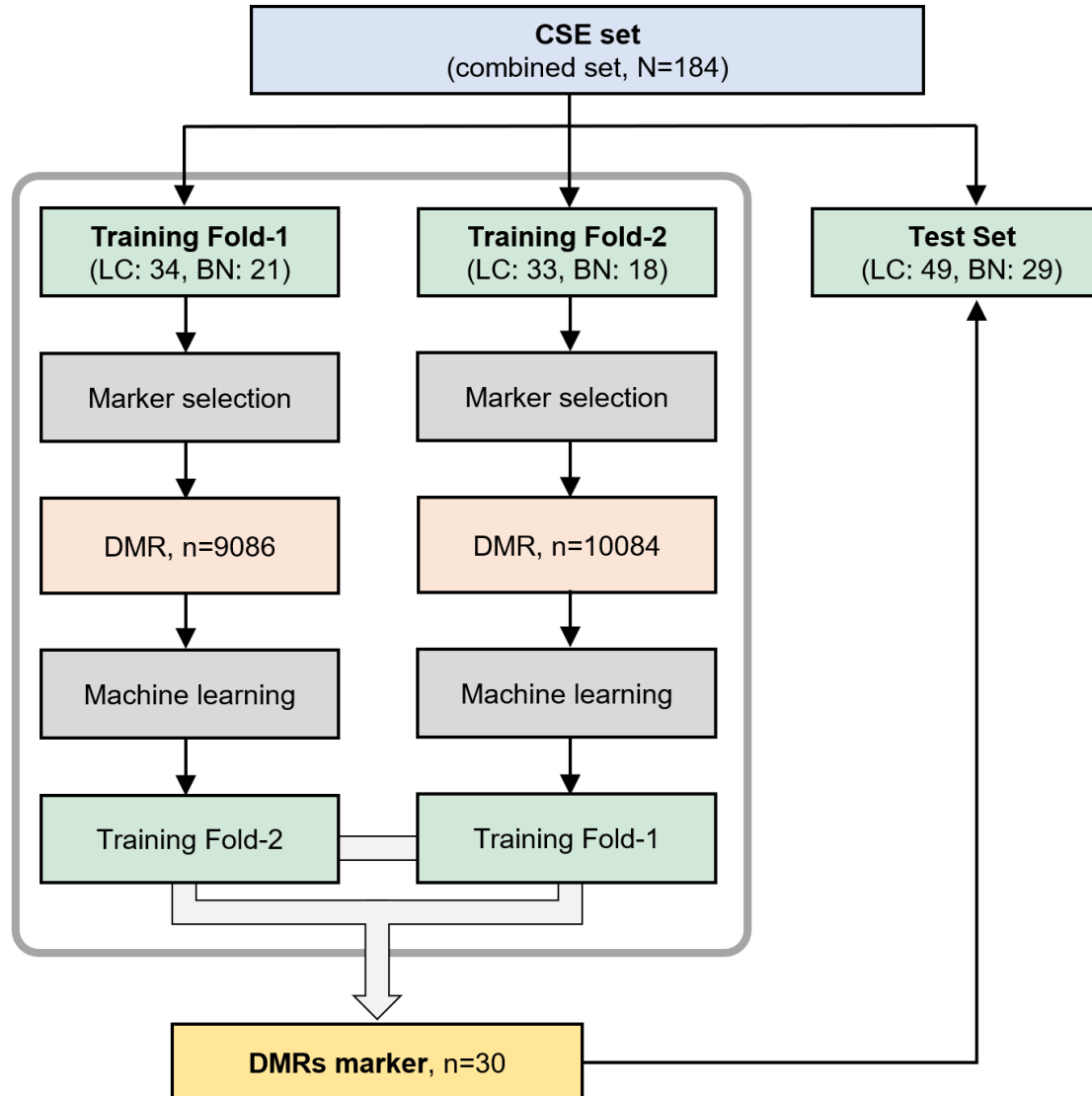
**Summarized methylation in each genomic region:**  
 • AMF – Average Methylation Fraction

**We can now compute the LR equation for this sample.** Suppose we had two coefficients (Table S4): 0.75 for Region 1's AMF value, and 0.25 for Region 2's AMF value.

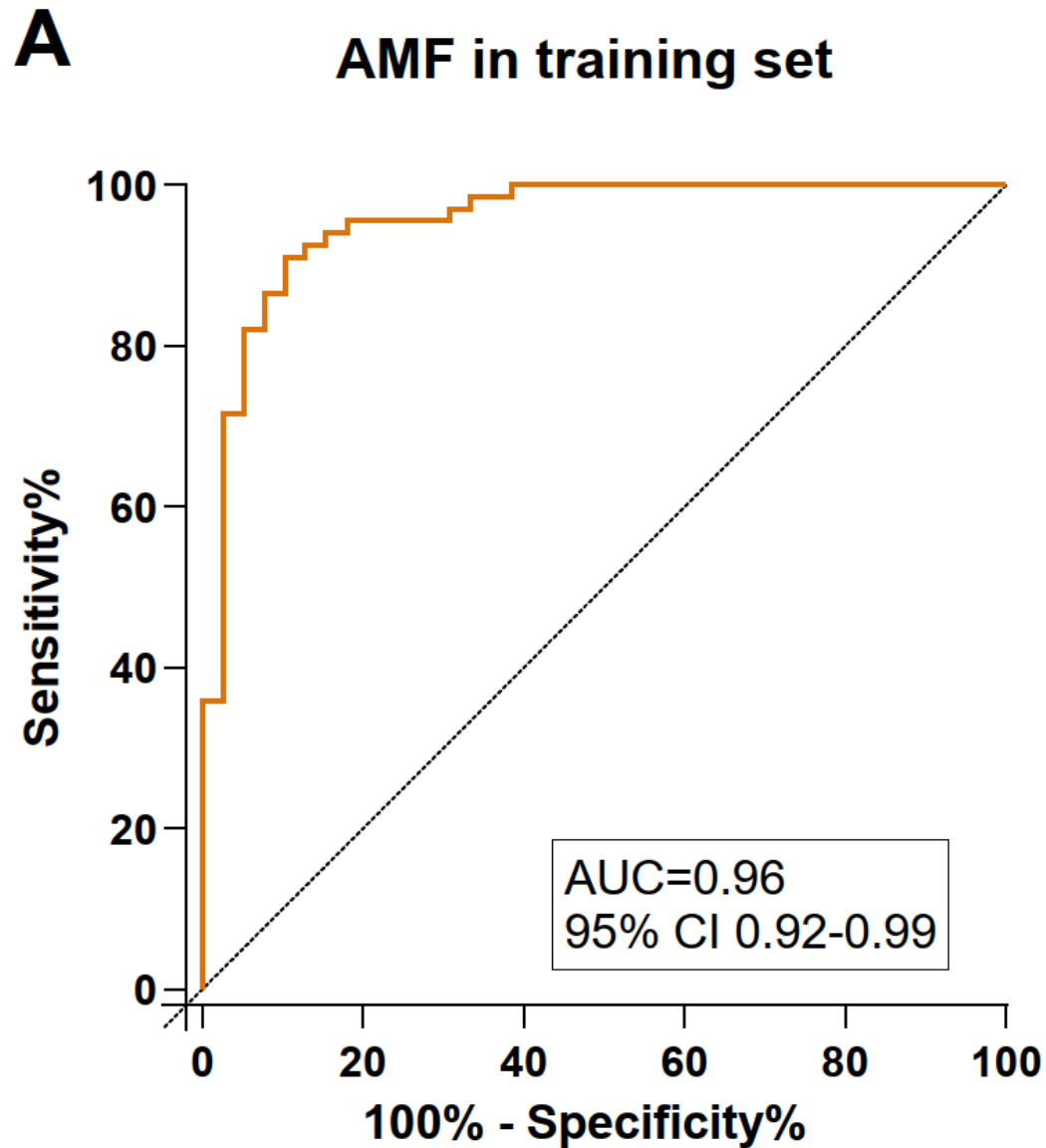
**Equation:**  $\sum M_i * X_i = M_1 * AMF_1 + M_2 * AMF_2 = 0.75 * 0.33 + 0.25 * 1.0 = 0.25 + 0.25 = 0.5$

# DNA 메틸화 마커 개발: DMR selection 과정

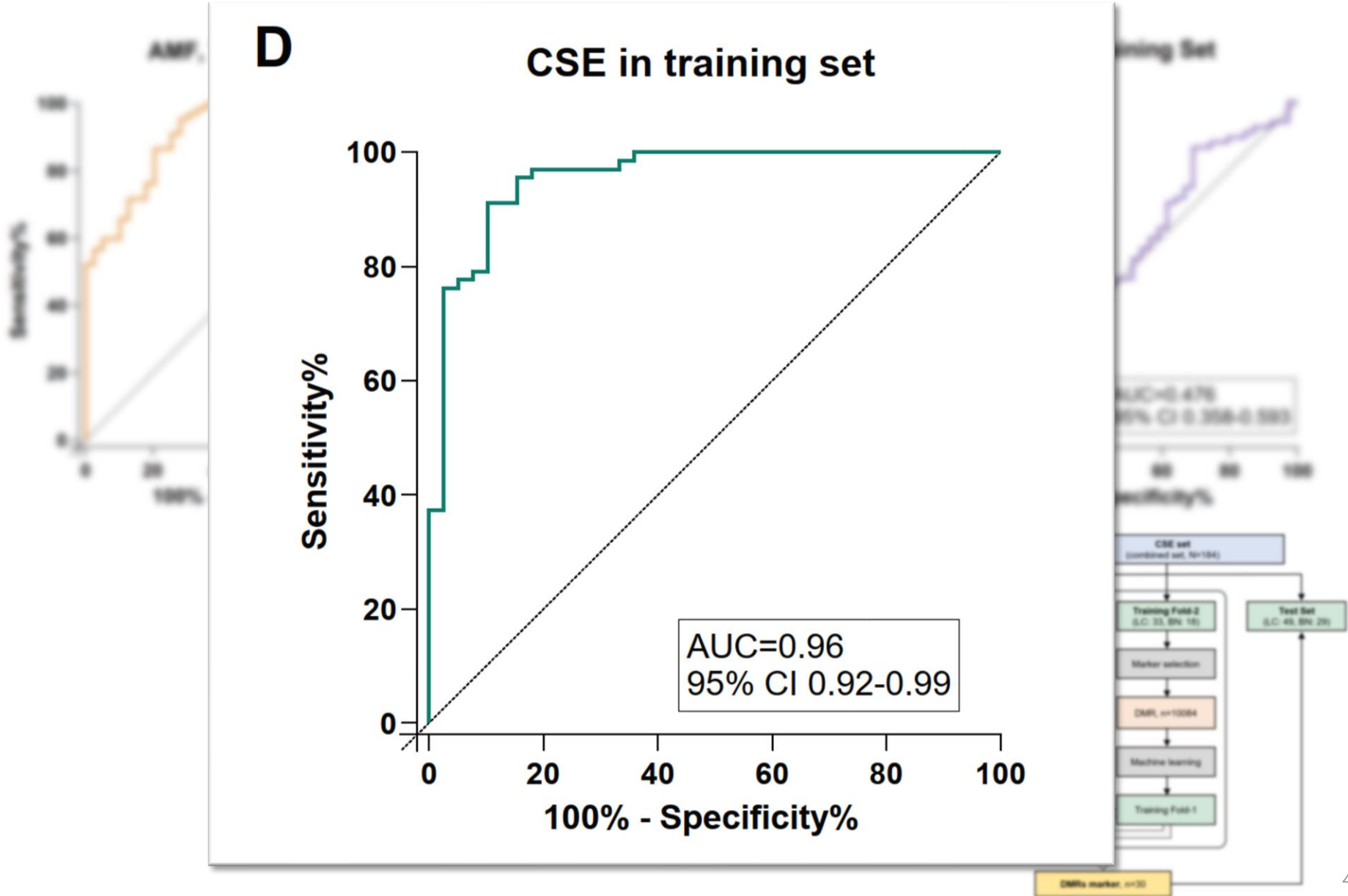
DMR, Differentially Methylated Region



# DNA 메틸화 모델 (AMF)의 폐암 감별 ROC 커브

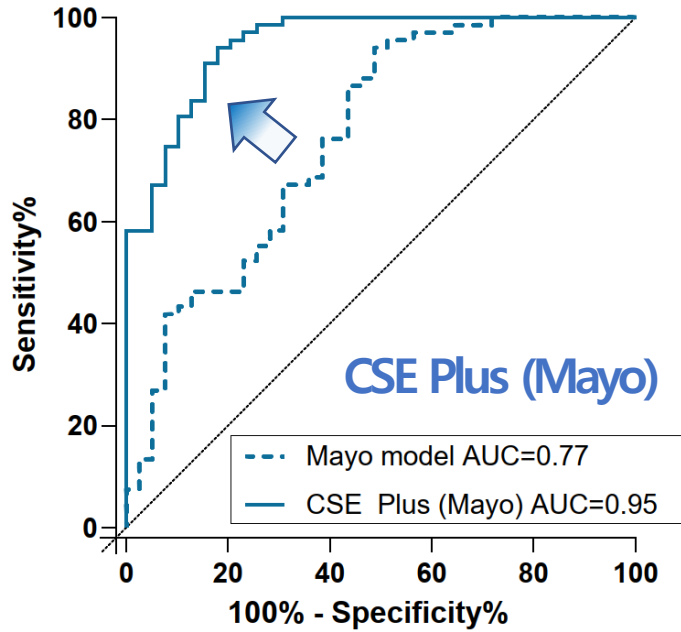


# CSE 모델 선정 (AMF + CNR) CSE: Cancer signature ensemble

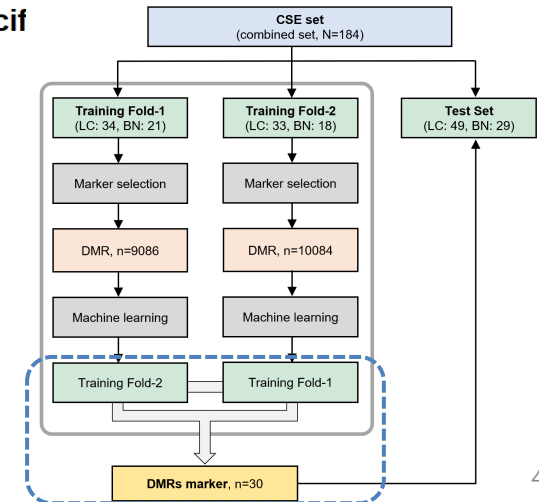
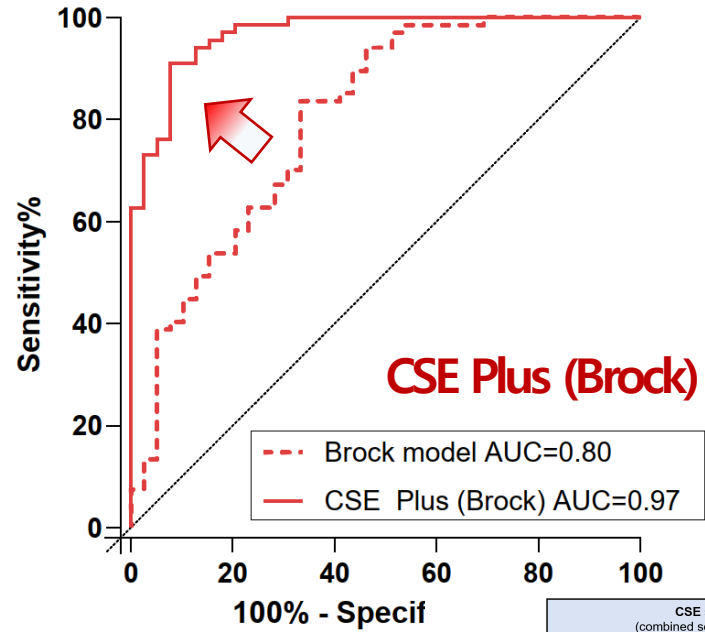


# CSE Plus 모델 + Clinical models (Mayo or Brock model)

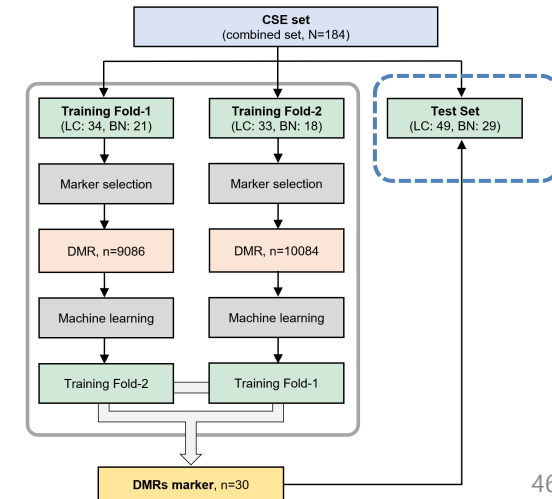
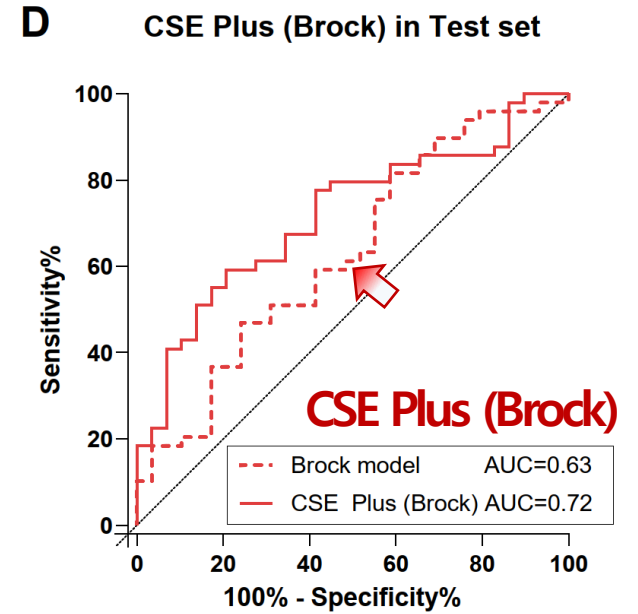
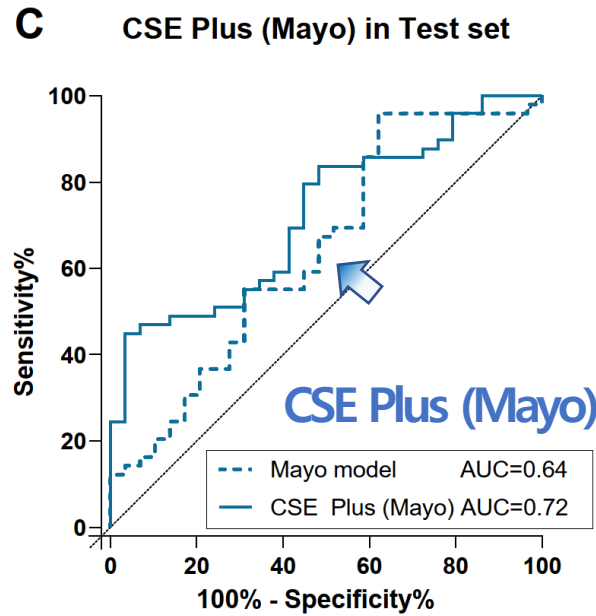
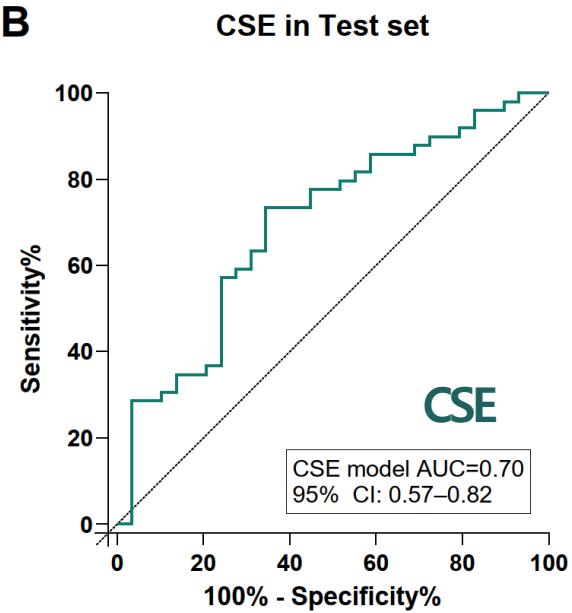
**A** CSE Plus (Mayo) vs. Mayo in training set



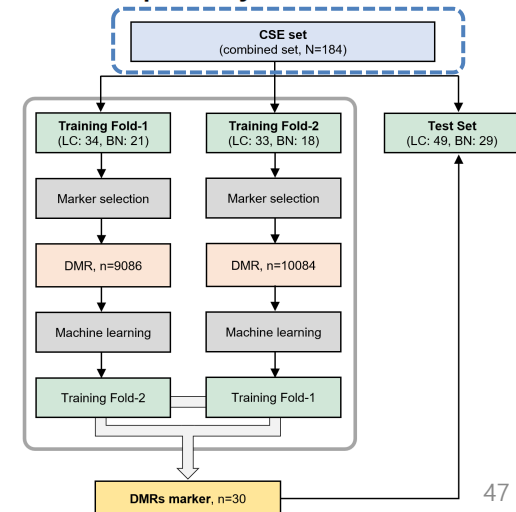
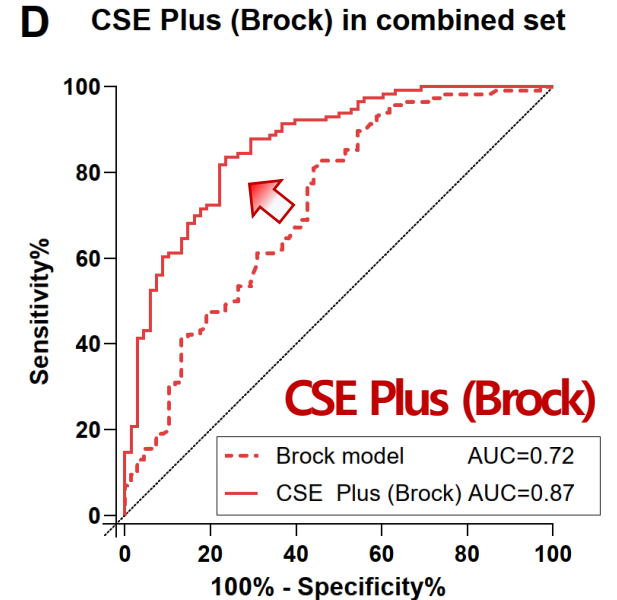
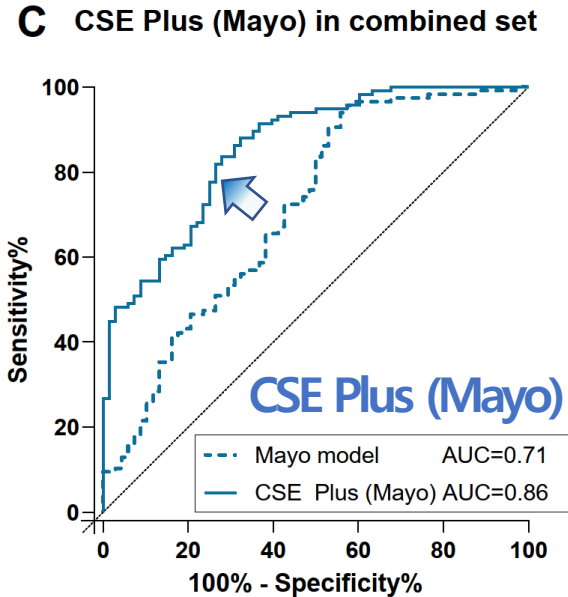
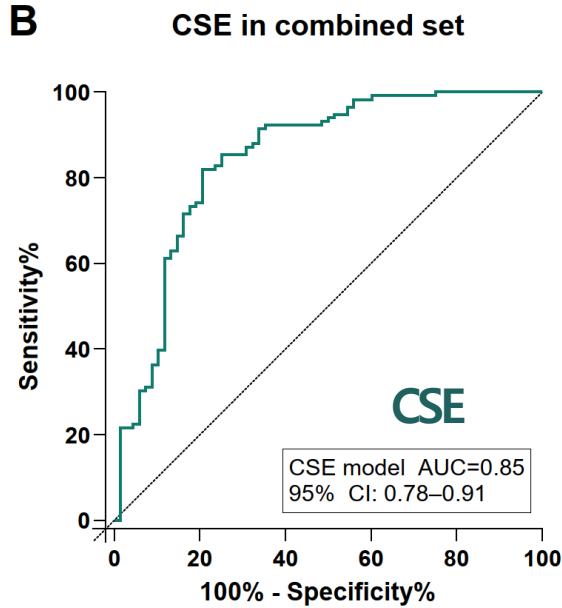
**B** CSE Plus (Brock) vs. Brock in training set



# TEST Set Validation: (폐암:49, 양성:29)

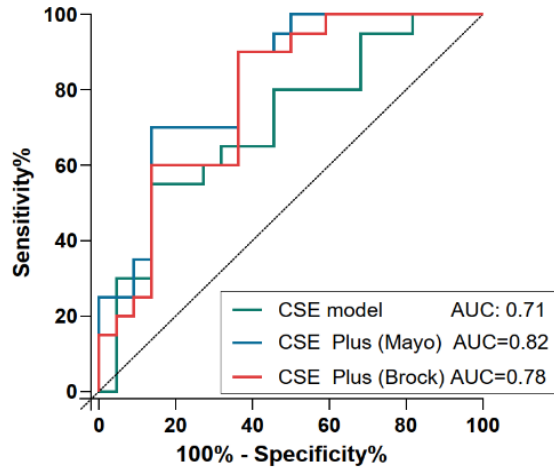


# 전체 대상자 Combined Set: (폐암:116, 양성:68)

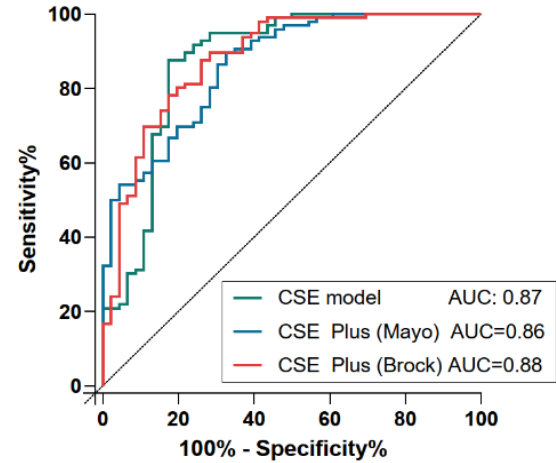


# 폐결절 크기에 따른 CSE, CSE Plus 의 성능

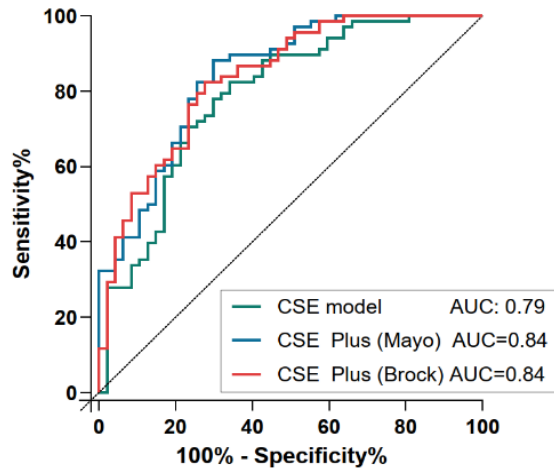
**A** Size < 15 mm in combined set



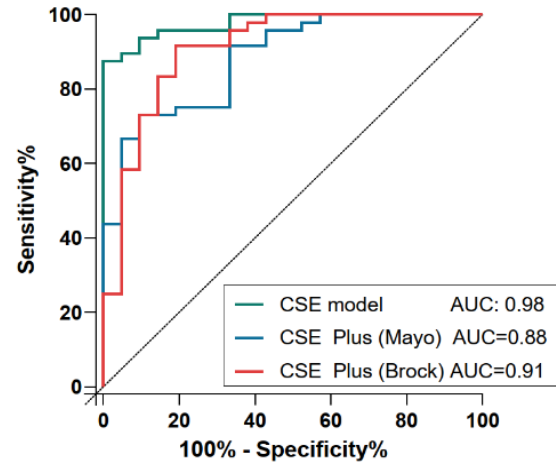
**B** Size  $\geq$  15 mm in combined set



**C** Size < 20 mm in combined set



**D** Size  $\geq$  20 mm in combined set



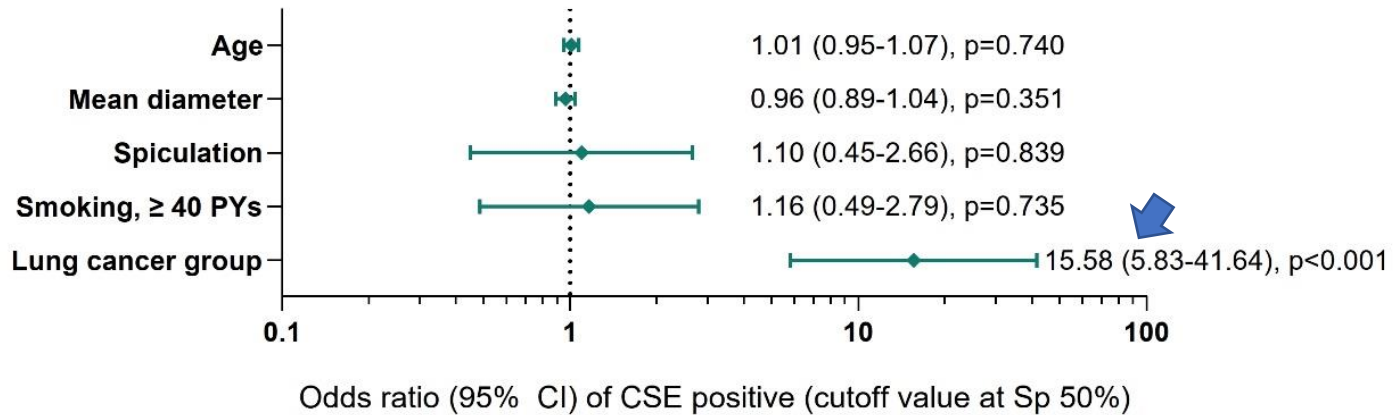
# 하위 그룹의 CSE, CSE Plus 의 성능

			AUC of ROC			CSE Plus (Brock) with fixed Sn 90%							Cutoff point by Youden index J		
	Cancer	Benign	CSE	CSE Plus (Mayo)	CSE Plus (Brock)	Sn	Sp	+LR	-LR	+PV	-PV	-PVn	YI	Sn	Sp
Adenocarcinoma	53	68	0.86	0.87	0.88	0.91	0.63	2.46	0.15	0.66	0.90	0.96	0.61	0.83	0.78
Squamous cell	43	68	0.83	0.84	0.85	0.91	0.66	2.68	0.14	0.63	0.92	0.96	0.59	0.88	0.71
EGFR mutation	13	68	0.88	0.88	0.90	0.92	0.71	3.14	0.11	0.38	0.98	0.97	0.68	0.85	0.84
Lung-RADS 4B	71	62	0.85	0.82	0.85	0.90	0.63	2.43	0.16	0.74	0.85	0.95	0.61	0.83	0.77
Lung-RADS 4X	45	6	0.86	0.90	0.89	0.91	0.67	2.73	0.13	0.95	0.50	0.96	0.73	0.73	1.00
New or growing	51	18	0.71	0.79	0.81	0.90	0.44	1.62	0.22	0.82	0.62	0.94	0.55	0.82	0.72
Size < 15 mm	20	22	0.71	0.82	0.78	0.90	0.64	2.47	0.16	0.69	0.88	0.95	0.54	0.90	0.64
Size ≥15 mm	96	46	0.87	0.86	0.88	0.90	0.72	3.17	0.15	0.87	0.77	0.96	0.61	0.88	0.74
Current smoker	59	33	0.86	0.87	0.86	0.90	0.64	2.47	0.16	0.82	0.78	0.95	0.58	0.88	0.70
Ex-smoker	57	35	0.83	0.84	0.87	0.91	0.60	2.28	0.15	0.79	0.81	0.96	0.64	0.81	0.83

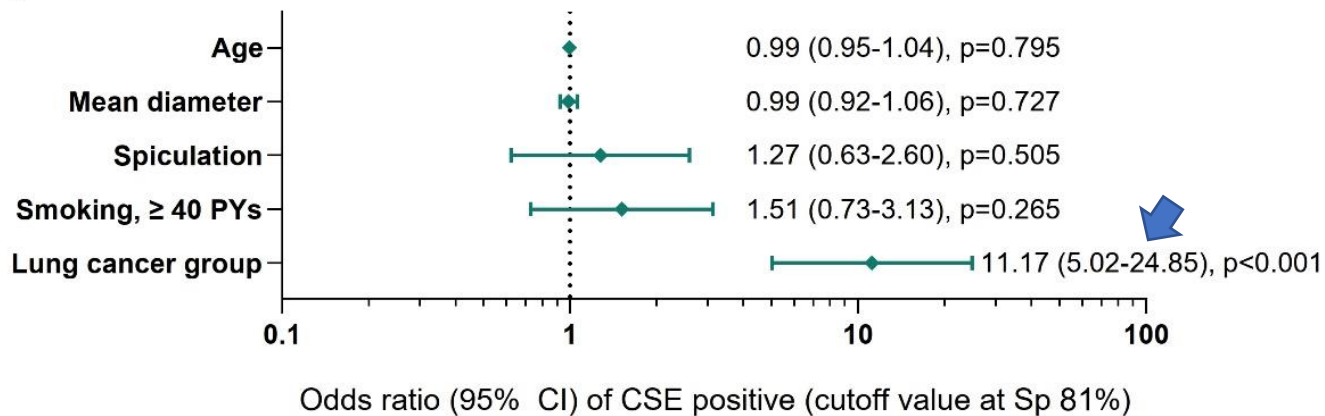
LR = likelihood ratio; AC=accuracy; AUC = area under the receiver operating characteristic curve; CI = confidence interval; NPV = negative predictive value; NPVn=NPV at NSLT cancer incidence of 4B (23.5%); PPV = positive predictive value; Sn =sensitivity; Sp = specificity

# Multivariate regression analysis: 임상 인자들이 CSE 모델 결과에 영향을 주는지 평가

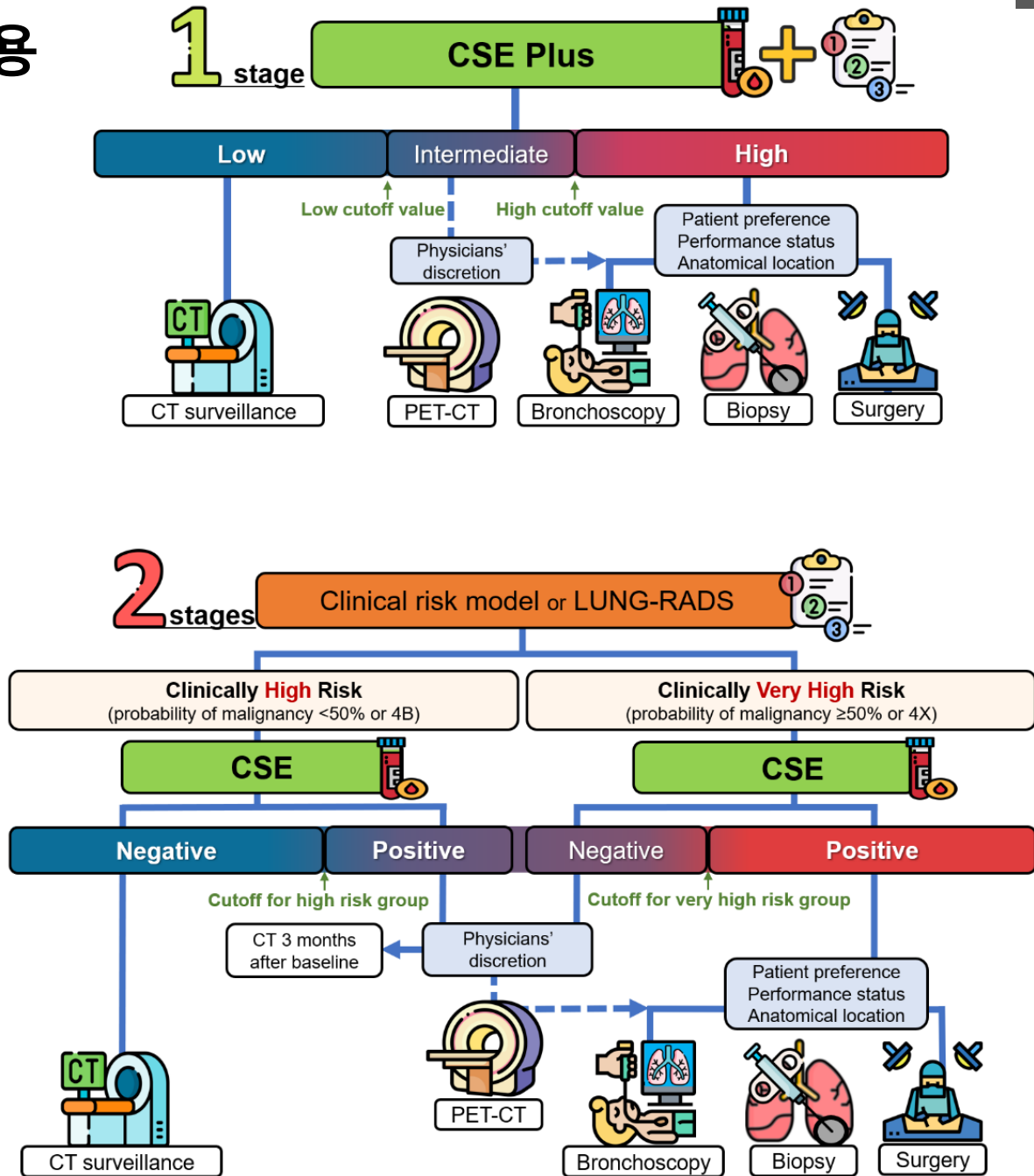
**A**



**B**

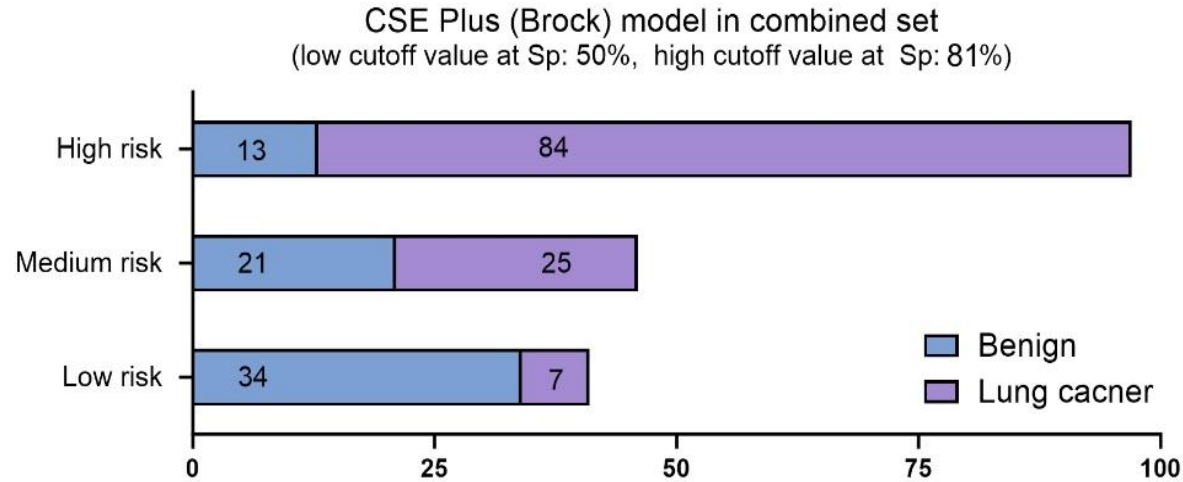


# CSE 의 임상적용

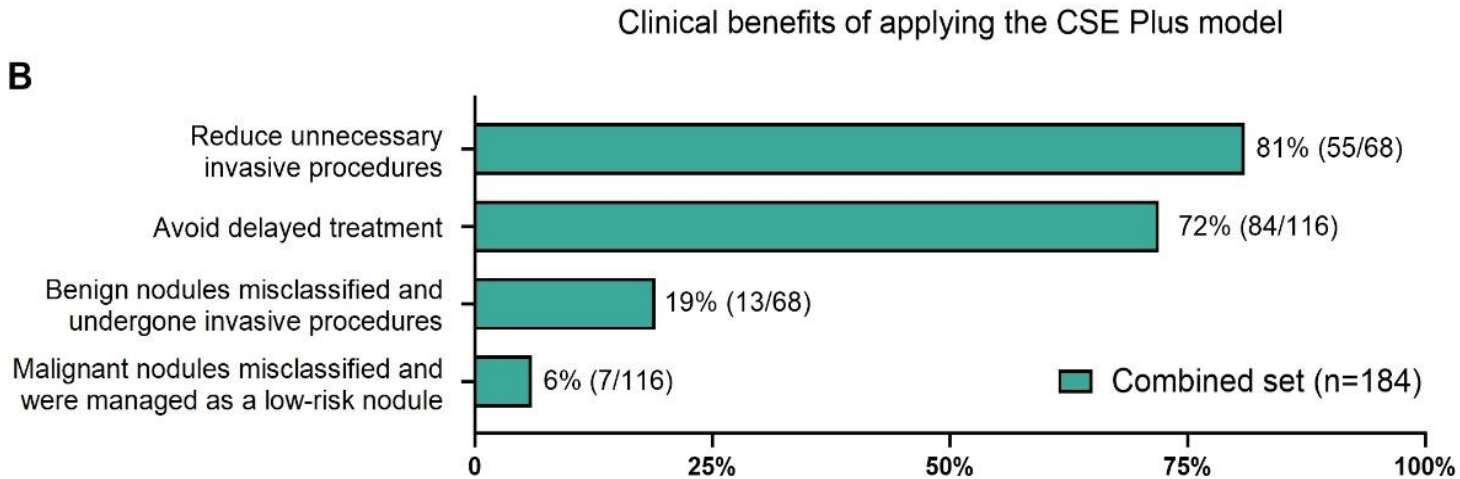


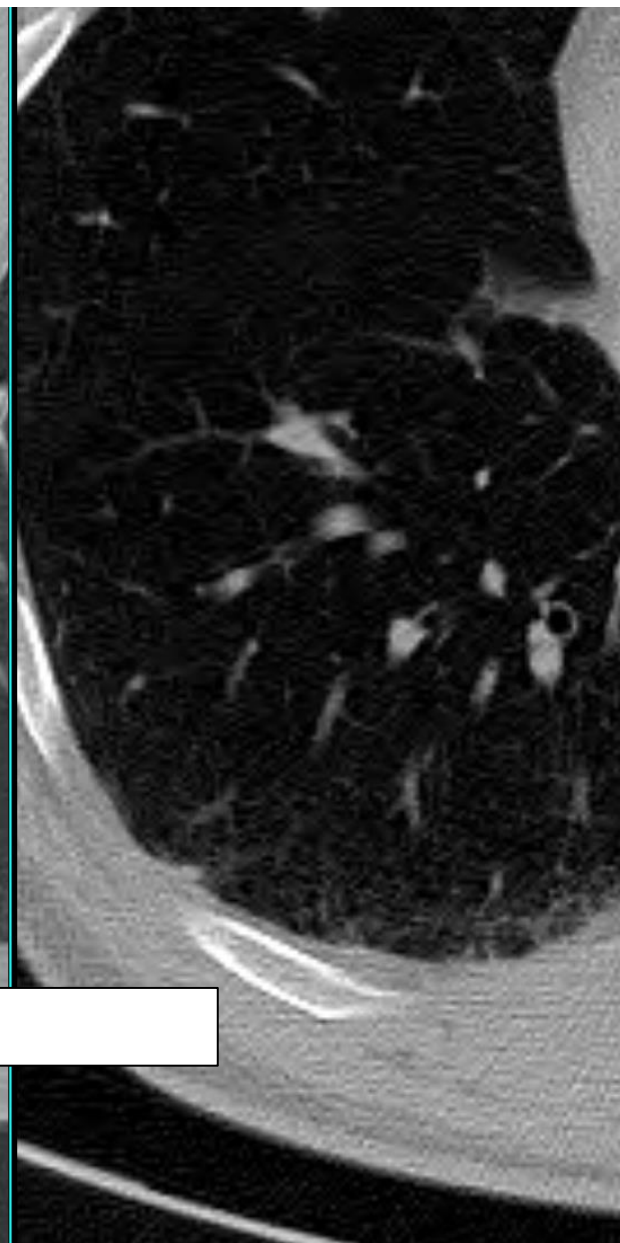
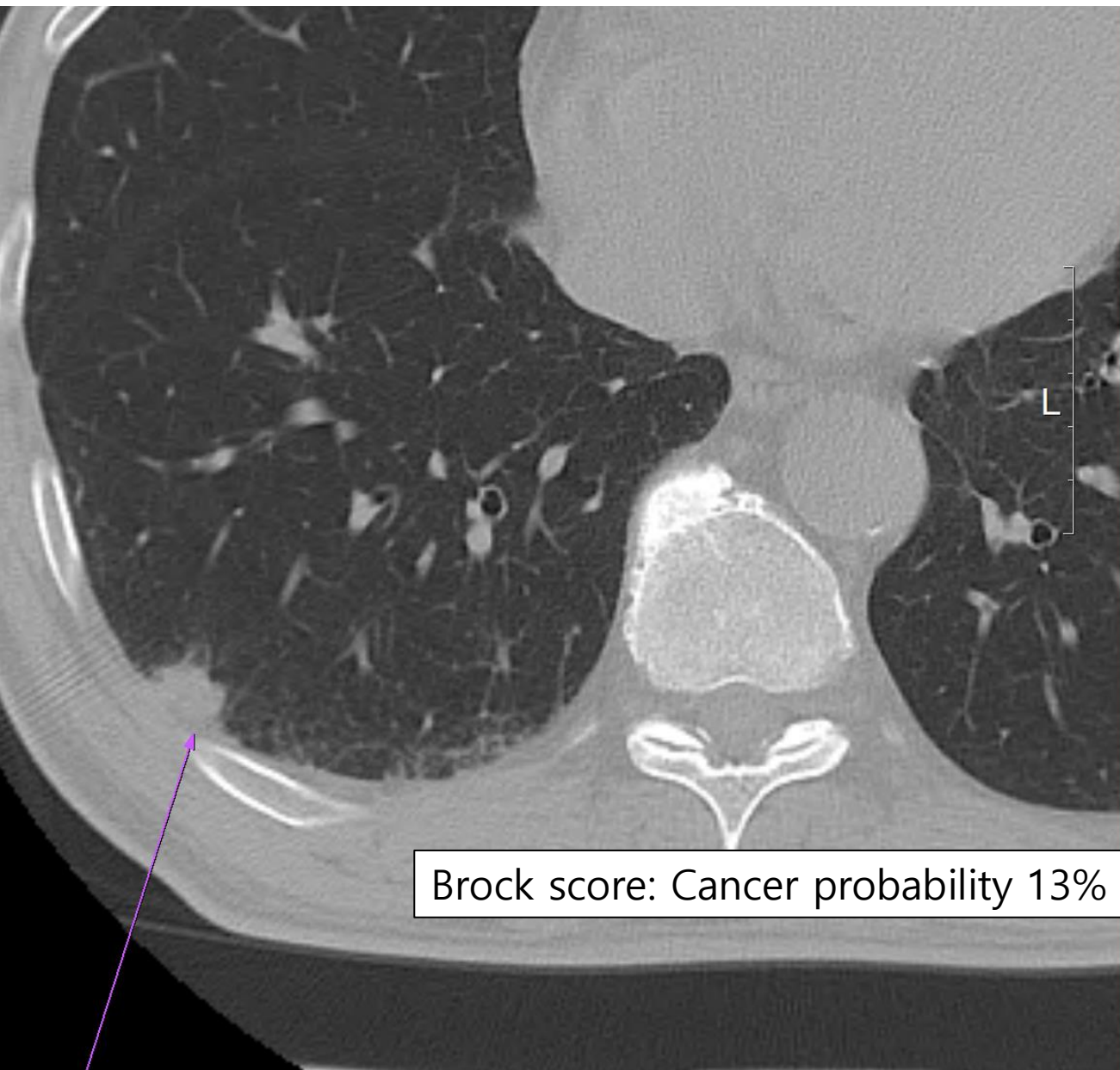
# CSE Plus(Brock) 모델의 임상적 이득 효과

A



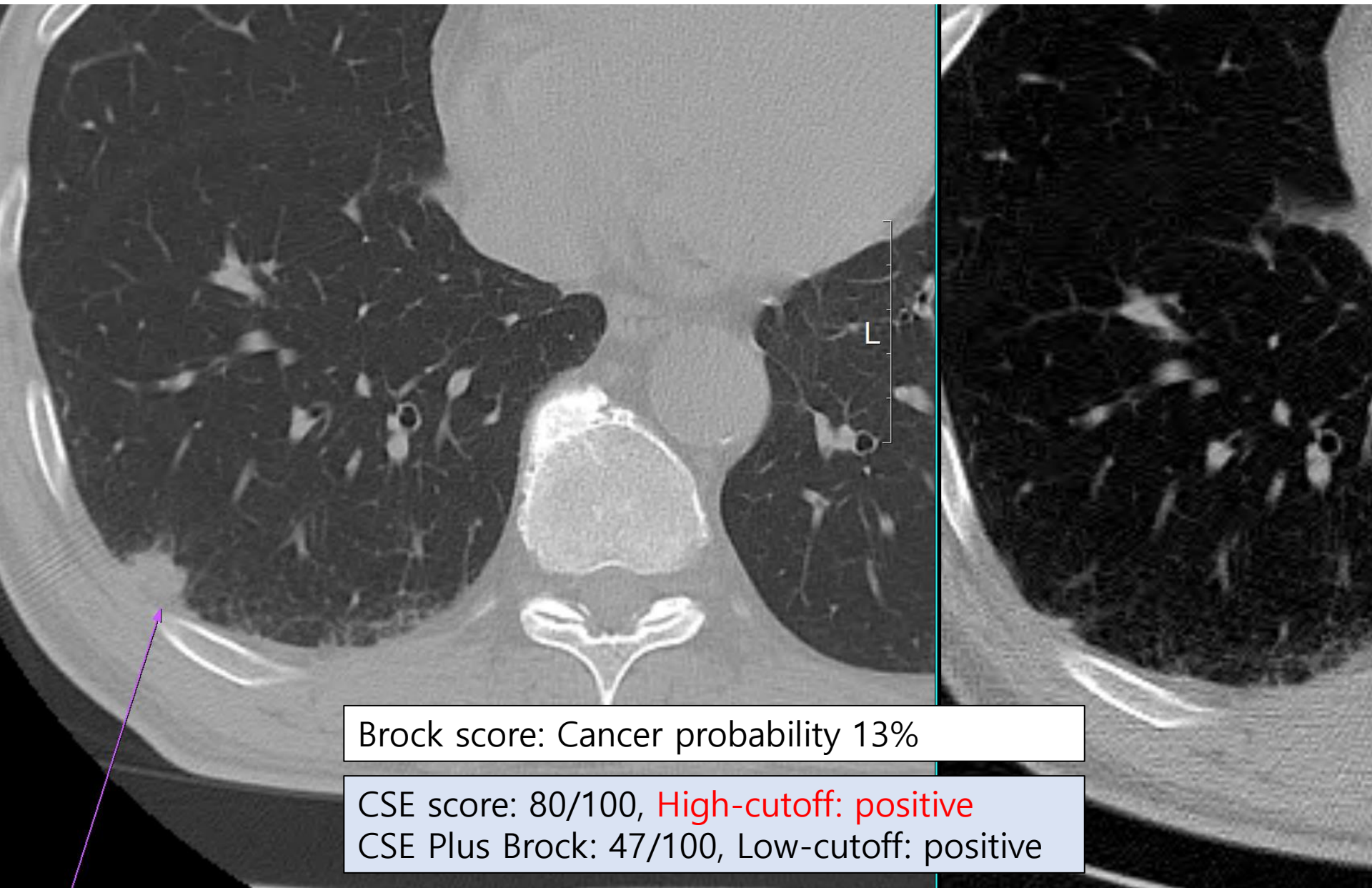
B



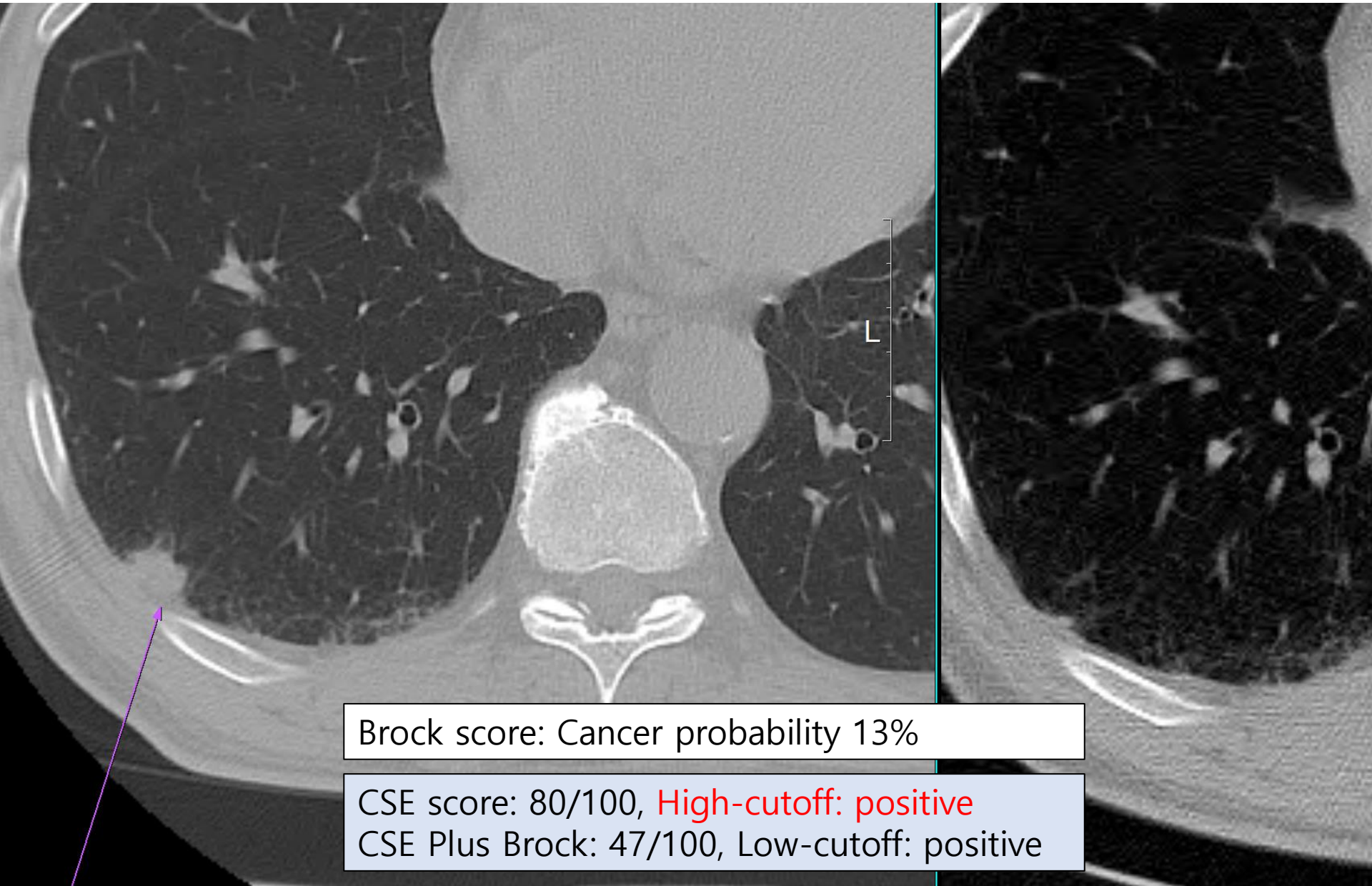


Brock score: Cancer probability 13%

# CASE #1



# CASE #1

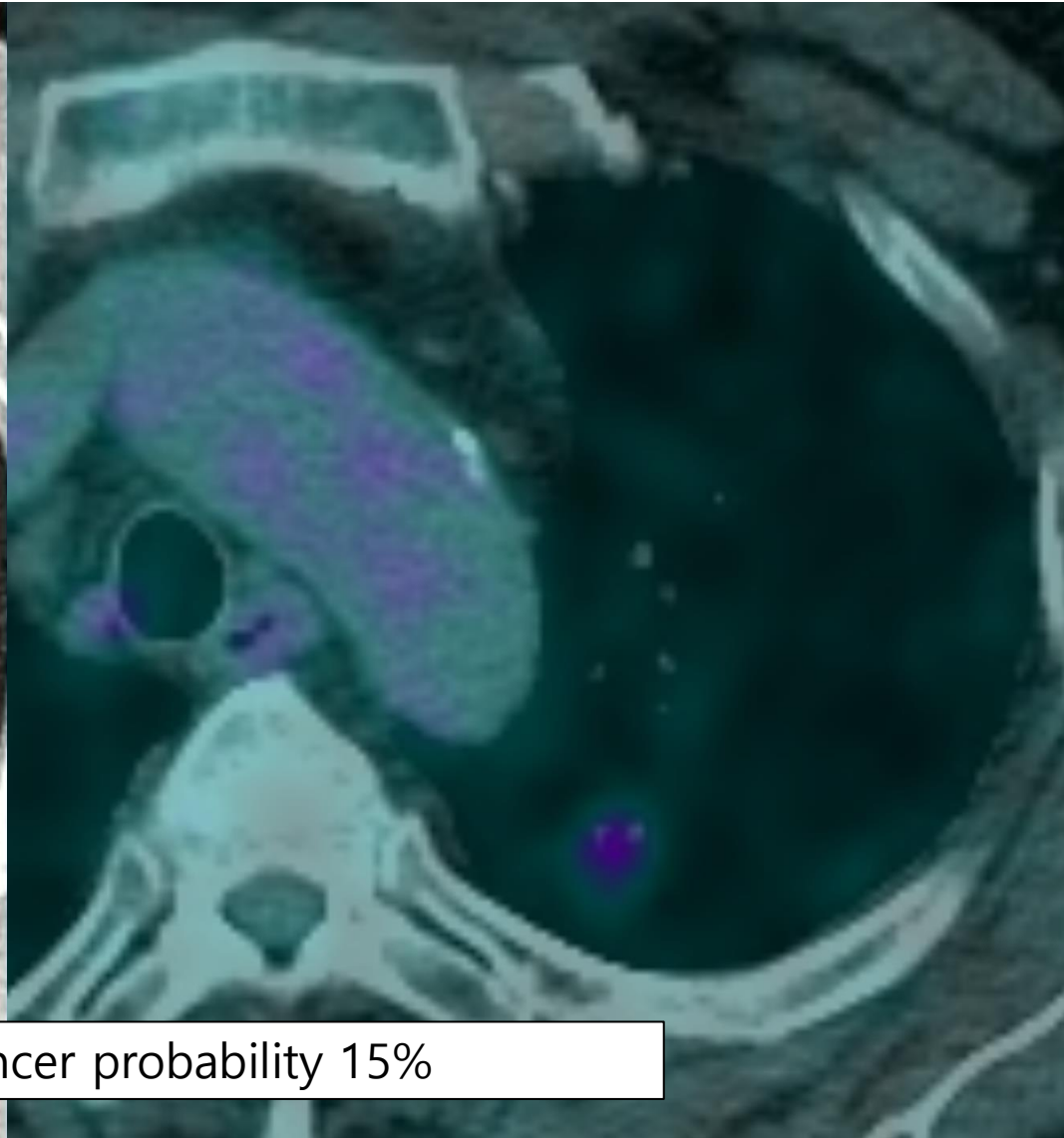
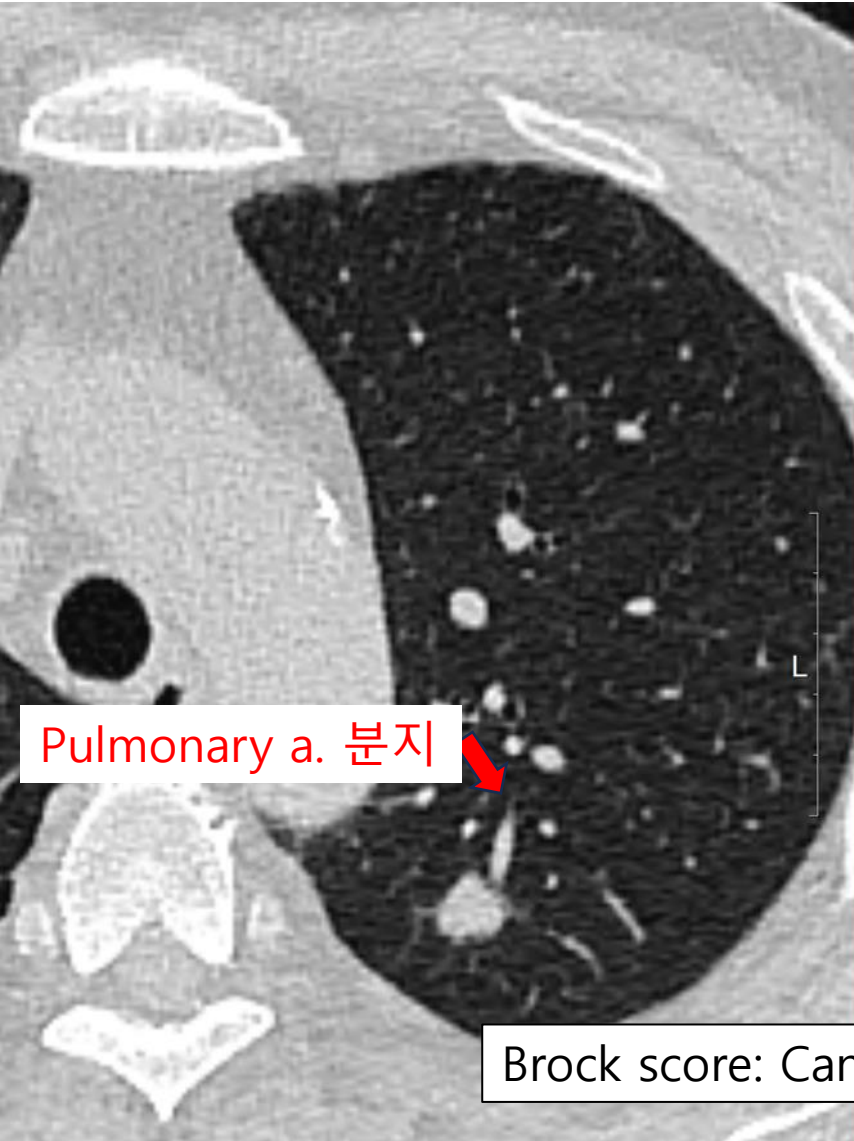


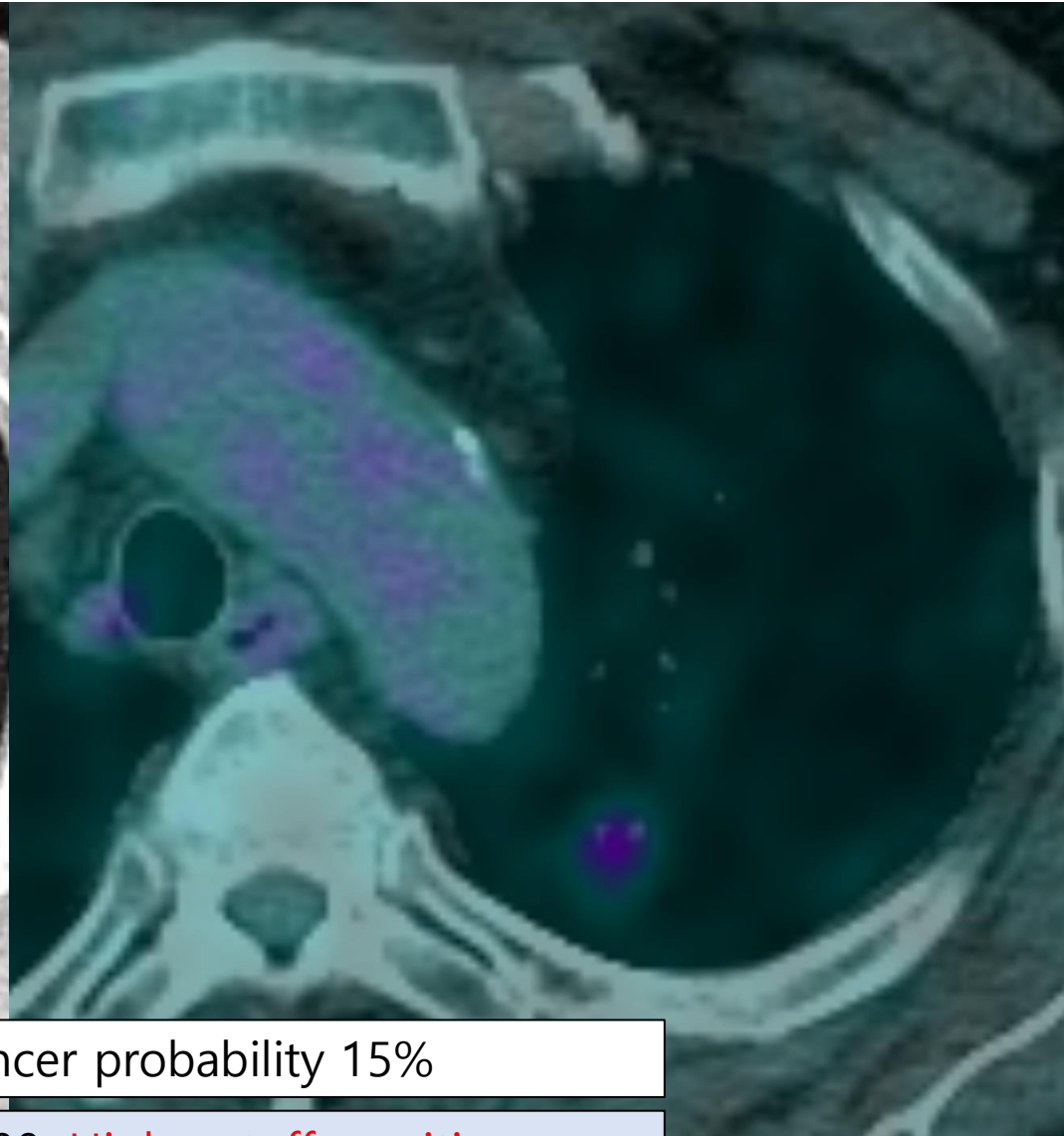
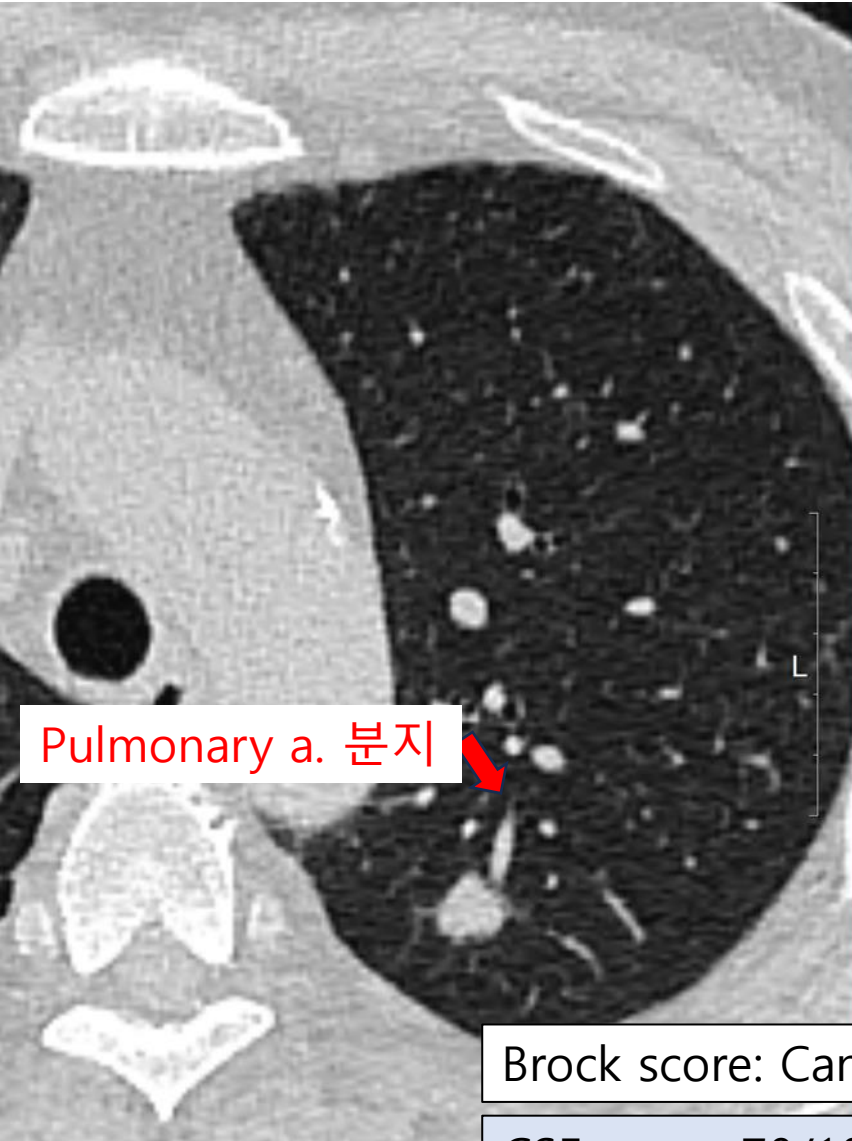
Brock score: Cancer probability 13%

CSE score: 80/100, High-cutoff: positive  
CSE Plus Brock: 47/100, Low-cutoff: positive

Pathology: Squamous cell carcinoma

CASE #2



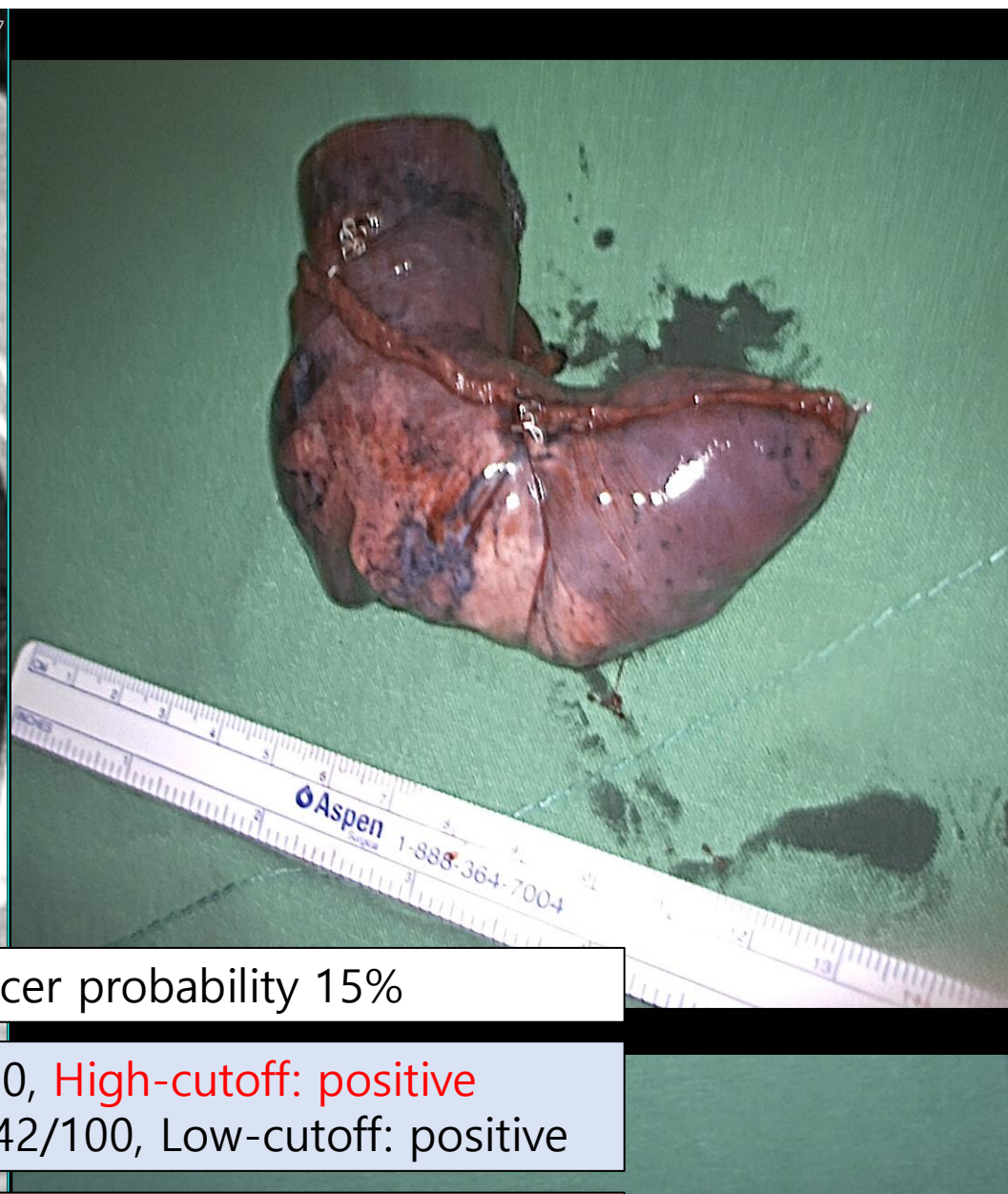
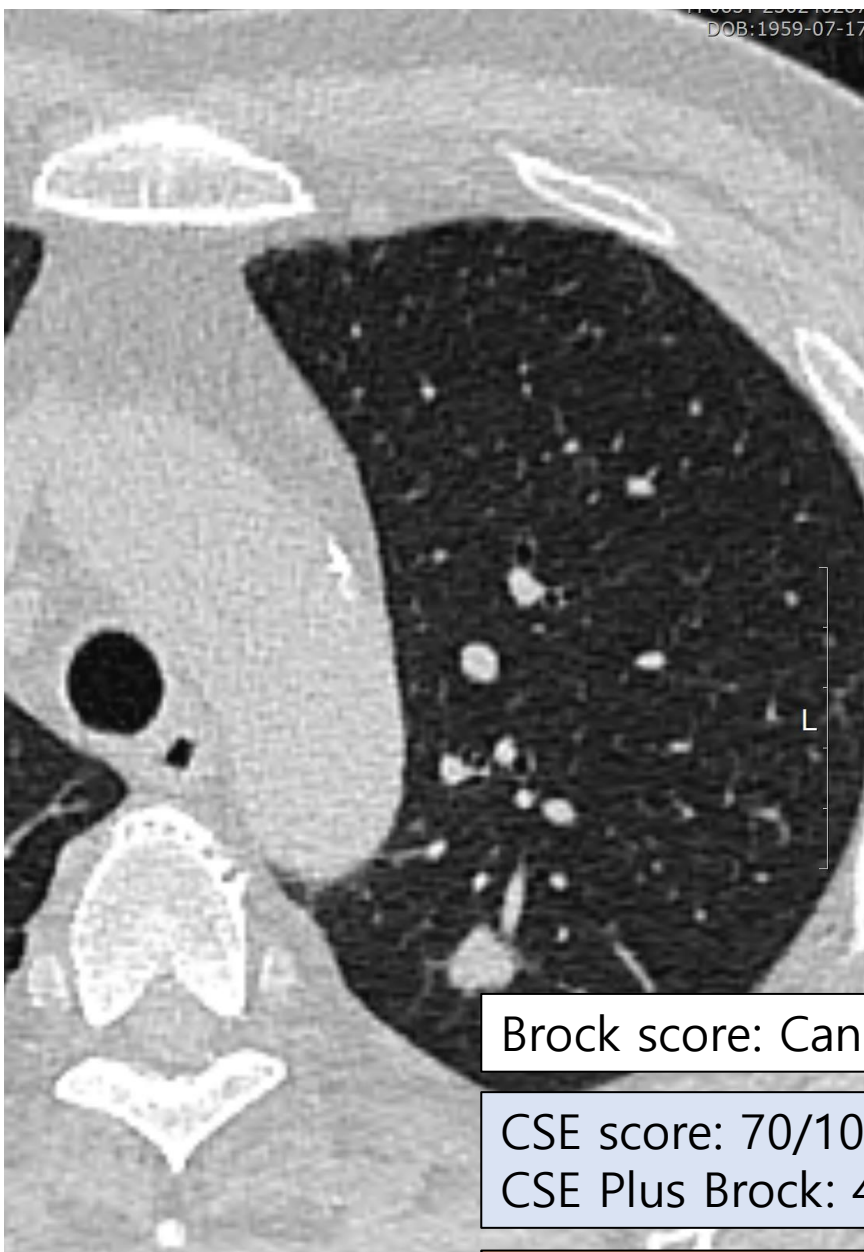


Brock score: Cancer probability 15%

CSE score: 70/100, High-cutoff: positive

CSE Plus Brock: 42/100, Low-cutoff: positive

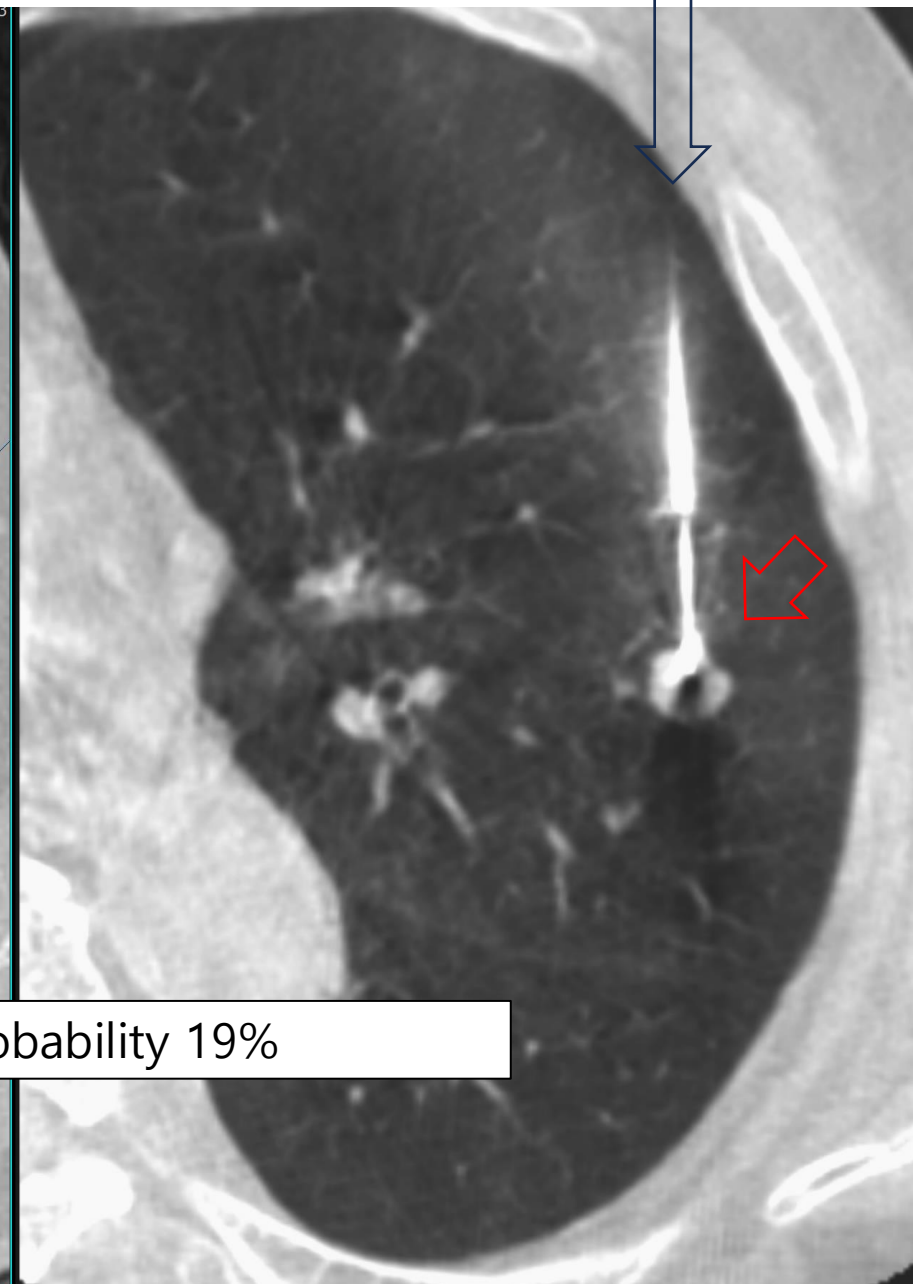
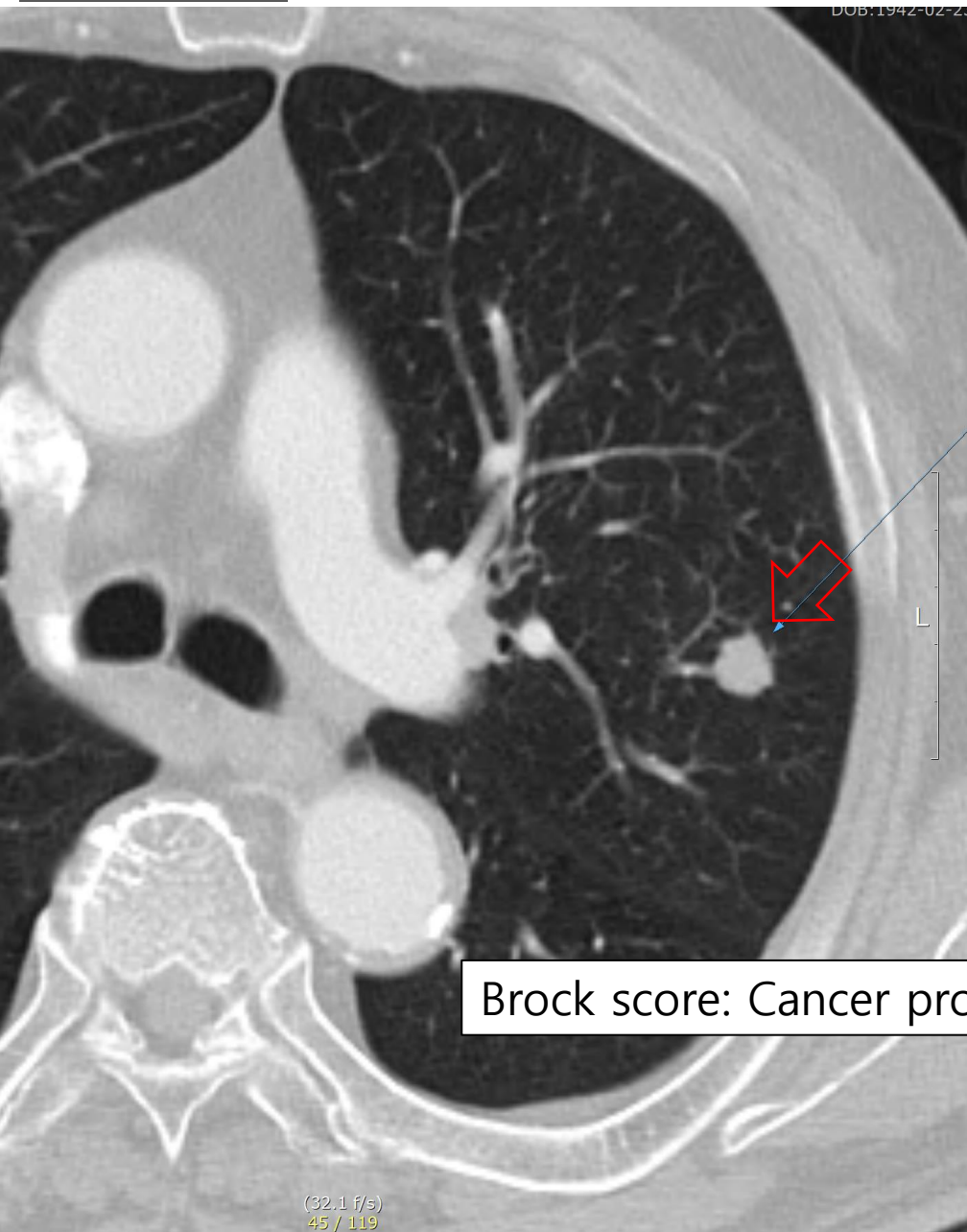
## CASE #2



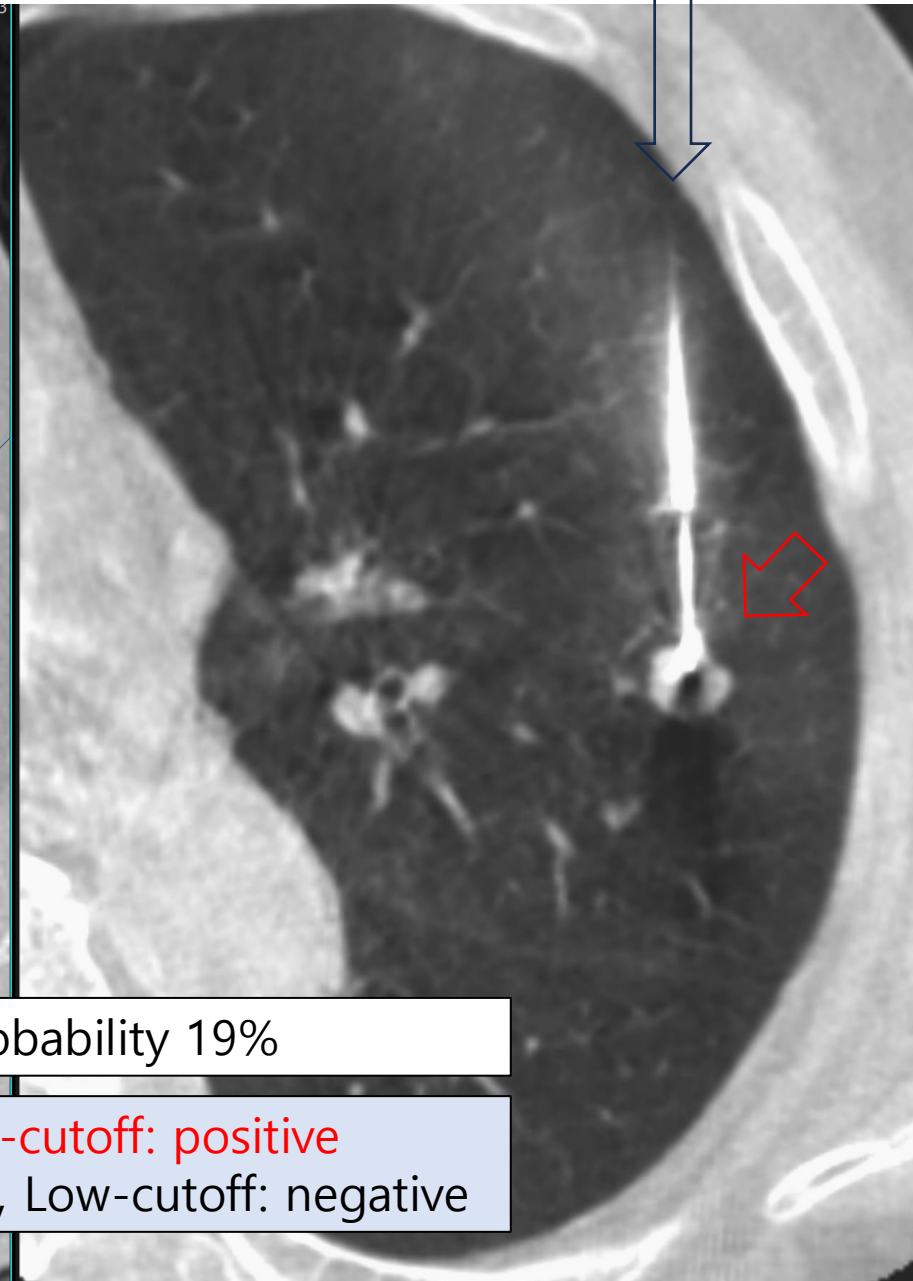
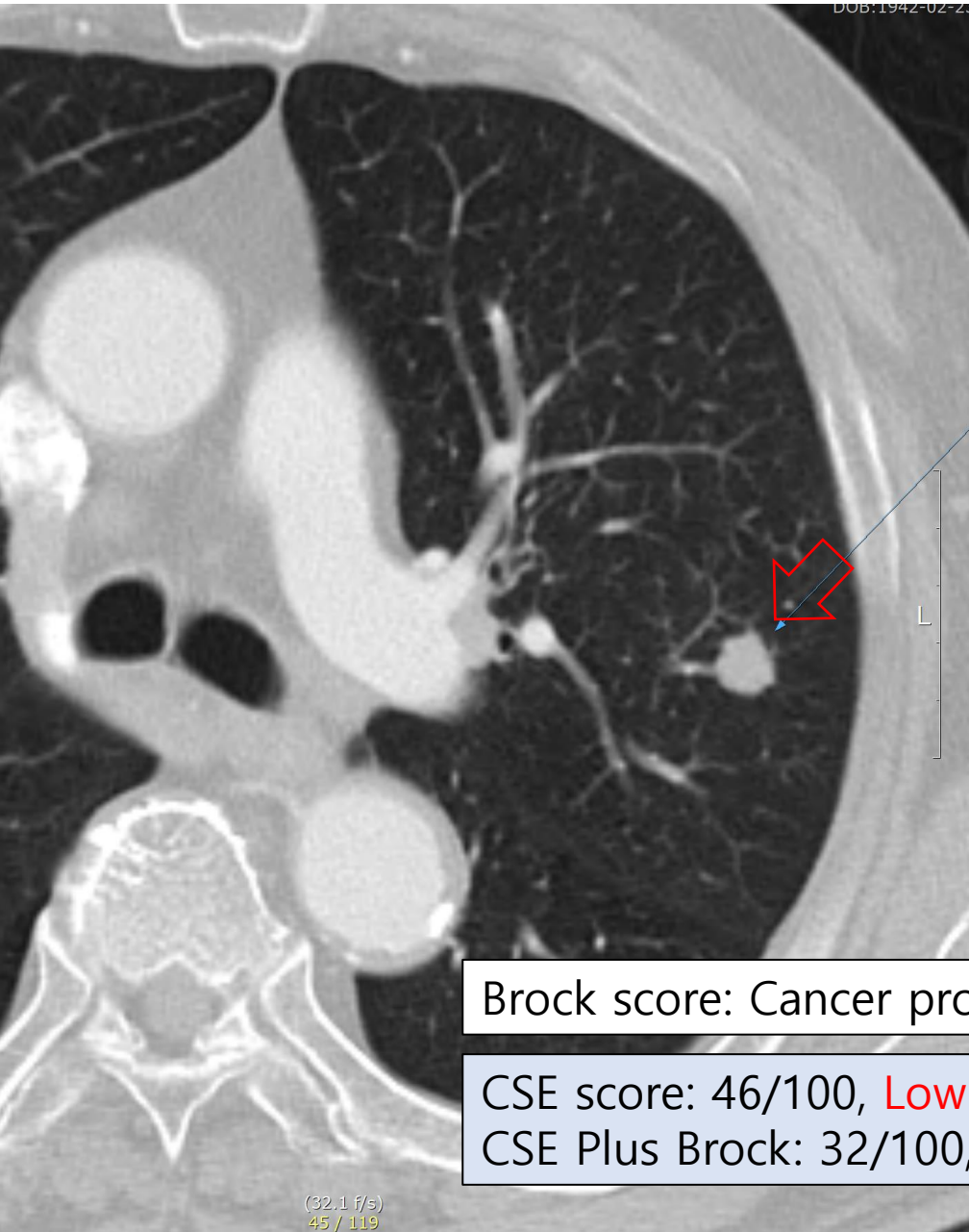
Brock score: Cancer probability 15%

CSE score: 70/100, High-cutoff: positive  
CSE Plus Brock: 42/100, Low-cutoff: positive

Pathology: Squamous cell carcinoma



Brock score: Cancer probability 19%



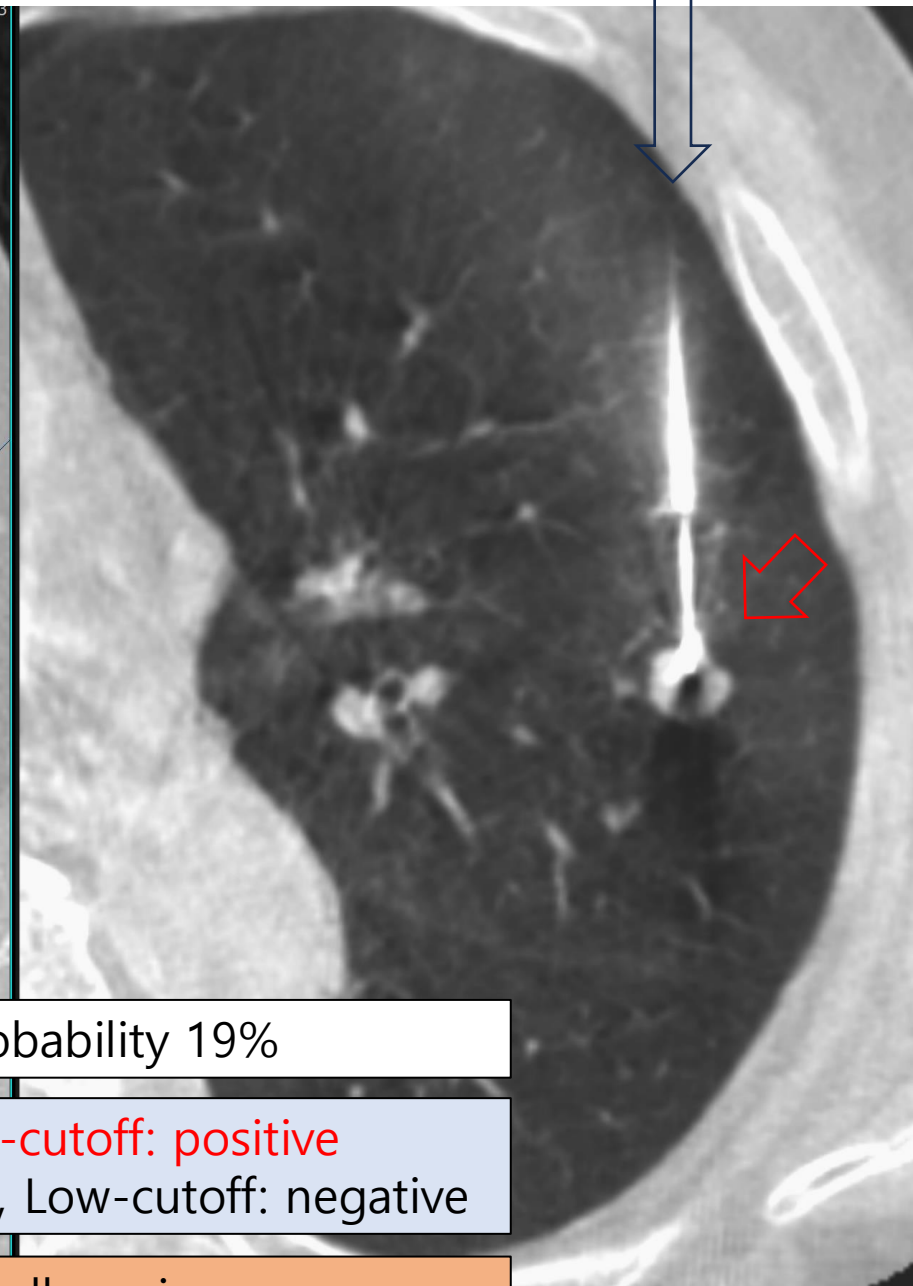
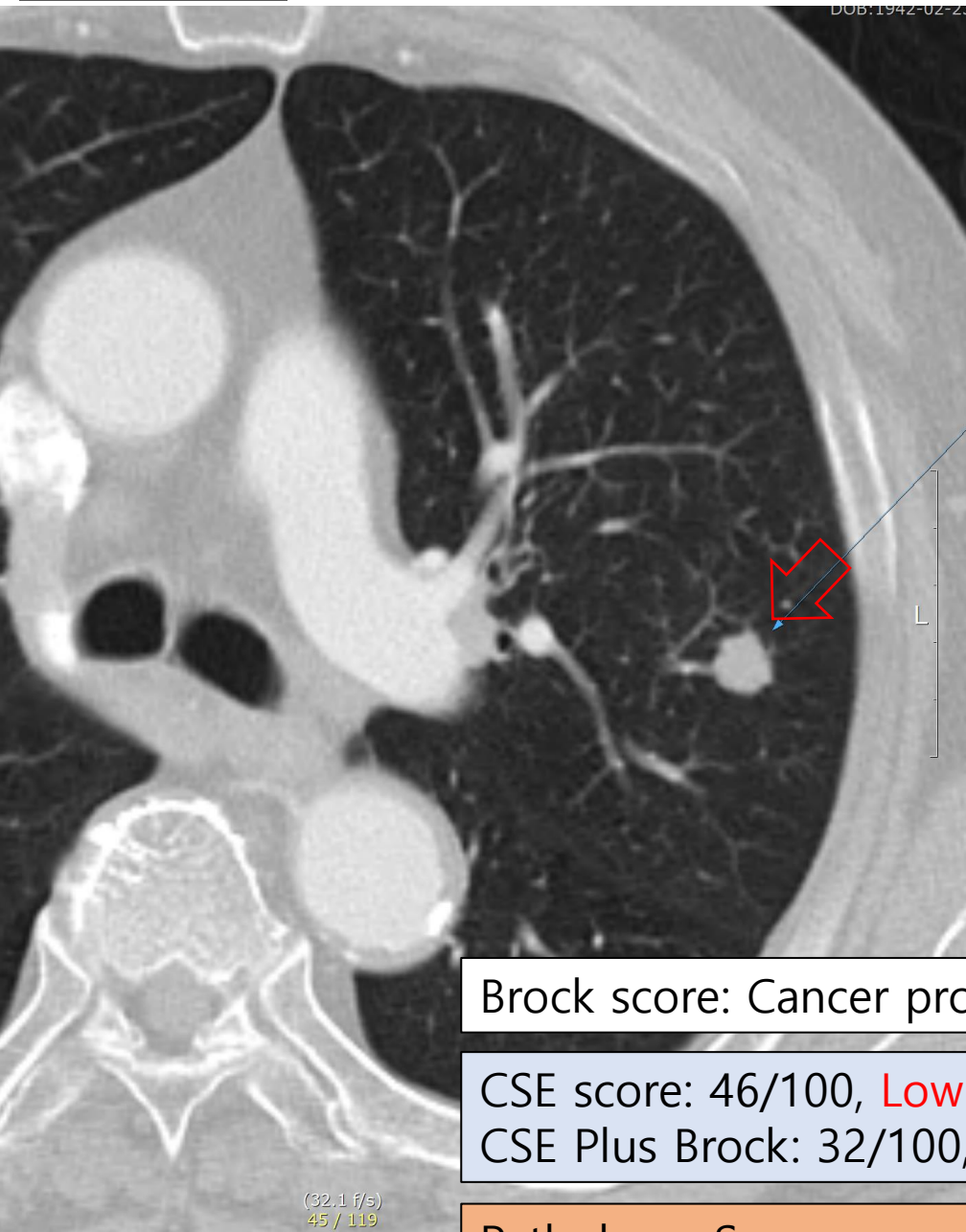
Brock score: Cancer probability 19%

CSE score: 46/100, **Low-cutoff: positive**

CSE Plus Brock: 32/100, Low-cutoff: negative

CASE #3

PCN biopsy



Brock score: Cancer probability 19%

CSE score: 46/100, **Low-cutoff: positive**

CSE Plus Brock: 32/100, Low-cutoff: negative

Pathology: Squamous cell carcinoma

# 연구 결론

폐암 검진에서 발견된 불확정 폐결절에 대한 임상 결정 과정의 **즉각적인 도움을 줄 수 있는 악성도 예측 바이오마커를 개발.**

병기 1A가 의심되는 매우 **조기의 작은 폐결절**을 대상으로 악성 감별에 있어, **이전 임상 예측 모델 또는 바이오마커보다 우수한 진단력 증명**

**cfDNA의 전장 메틸화 서열 데이터를 활용하며, 다양한 genomic feature을 기계 학습 분석으로 개발한 완전히 새로운 모델**

CSE 모델은 기존 폐결절 **임상 예측 모델과 병합하였을 때 더 우수한 시너지 효과**

**CANDLE 프로젝트**의 중간 결과로, 해당 연구는 지속해서 환자를 모집하고 있으며, 대상자들은 **5년 이상 추적 관찰 예정**

기존의 Lung-RADS 지침이나 **가이드라인 기반의 처치와 비교하여 그 우수성을 입증할 계획**이다.

감사드립니다

# 질의 응답 백업 슬라이드

04

# 연구 고찰

# 연구의 장점 1

**등록 기준:** 현행 고위험 폐암 검진 대상자, 흡연자, 병기 1A, 폐결절 환자를 모집  
병기가 낮아질수록 진단력이 떨어지는 경향은 대부분 연구들에서 공통으로 관찰

**대조군 설정:** 이전 연구들은 건강한 성인 모집함 → 폐암 검진을 모든 인구에서 진행은 근거부족, 고연령과 흡연력의 고위험군에서만 검진의 효과가 증명

cfDNA 메틸화는 연령뿐만 아니라 흡연 여부에 따라서도 큰 차이를 보이기 때문에 대조군 설정에 주의가 필요 → 이전 연구는 잘 지켜지지 않음.

대조군도 폐결절이 확인된 대상자만을 등록함으로써 양성 결절 감별에 대한 근거를 더 확고

## 연구의 장점 2

Whole-genome DNA methylation sequencing 다른 연구들에서 사용한 표적화된 부위만을 분석할 수 있는 methylation-specific PCR 검사나 디자인된 키트 검사가 가지는 **제한적 범위의 단점을 극복**

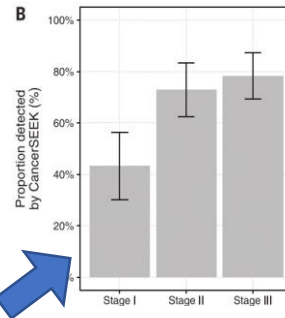
**환자군과 대조군 대상자 모두에서 WGMS를 진행:** DMR을 정밀하게 선택할 수 있었다

선행 연구들은 cfDNA의 메틸레이션 마커로 사용될 CpG island나 DMR 선택을 한 개 또는 몇 개의 유전자 프로모터(gene promotor) 부위를 선택하거나 폐암 조직TCGA 데이터 세트를 분석 후 선별된 부위를 사용

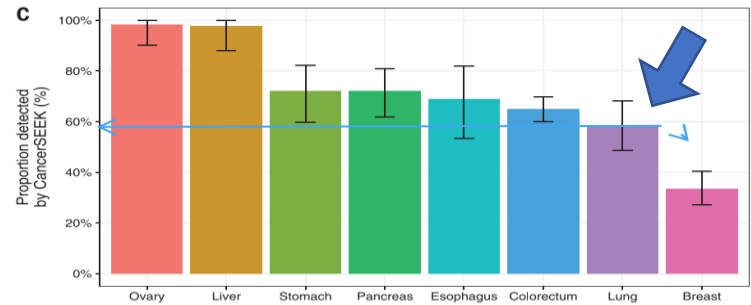
TCGA 데이터베이스의 정상 군 데이터는 암조직의 인접 부위의 현미경적 정상 폐 조직에서 분석된 것으로 진정한 양성 대조군으로 간주하기는 어려움, microarrays를 사용하여 생성한 정보 범위가 제한적인

# 경쟁 연구와 비교 1

2018 CancerSEEK  
**Science**

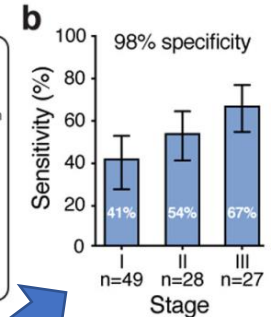
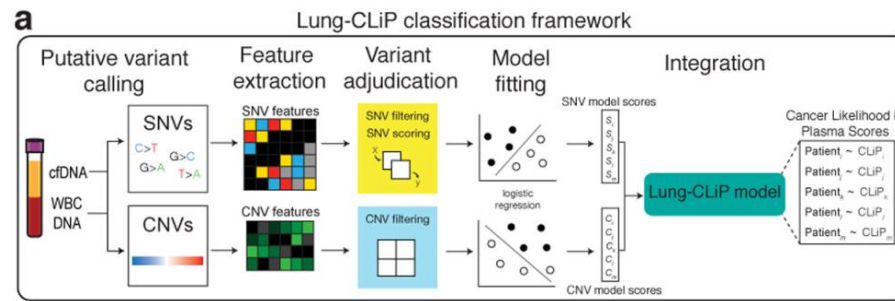


Stage I 에서 성능 저하



Lung cancer에서 성능 저하

2020 Lung-CLiP  
**nature**



Stage I 에서 성능 저하

**폐암 바이오 마커 개발의 '함정!'**

#1. 비흡연자가 포함되면 개발이 쉽다.

#2. 진행병기가 포함되면 개발이 쉽다.

→ 하지만, 실제 개발되어도 유용성이 매우 떨어진다.