



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201305350 A1

(43)公開日：中華民國 102 (2013) 年 02 月 01 日

(21)申請案號：100141506

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 11 月 14 日

(51)Int. Cl. : C12Q1/68 (2006.01)

G01N33/574 (2006.01)

G01N33/68 (2006.01)

(30)優先權：2010/11/12 紐西蘭 589251

(71)申請人：太平洋愛吉生技股份有限公司 (紐西蘭) PACIFIC EDGE BIOTECHNOLOGY, LTD.
(NZ)

紐西蘭

(72)發明人：古佛特 派瑞 GUIFORD, PARRY (NZ)；戴芬 馬克 DALPHIN, MARK (US)；歐
蘇爾汎 保羅 O'SULLIVAN, PAUL (IE)；卡法萊爾斯 萊蒙尼斯 KAVALIERIS,
LAIMONIS (NZ)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：36 項 圖式數：17 共 192 頁

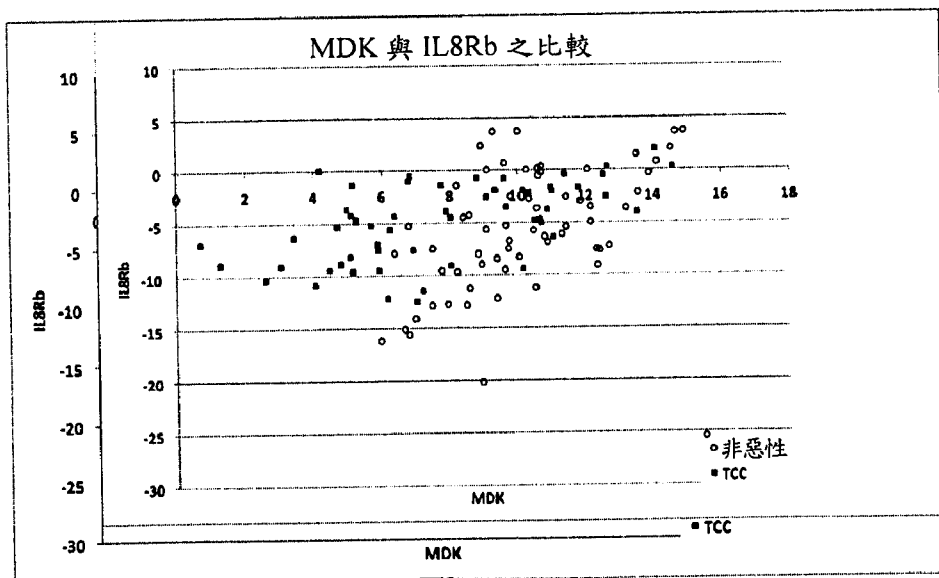
(54)名稱

偵測膀胱癌之新穎標記

NOVEL MARKER FOR DETECTION OF BLADDER CANCER

(57)摘要

本發明係關於疾病之偵測。特定言之，本發明係關於遺傳及/或蛋白質標記用於偵測膀胱疾病之用途，且更尤其係關於遺傳及/或蛋白質標記用於偵測膀胱之移行細胞癌(TCC)或用於偵測膀胱之發炎病況的用途。





(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201305350 A1

(43)公開日：中華民國 102 (2013) 年 02 月 01 日

(21)申請案號：100141506

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 11 月 14 日

(51)Int. Cl. : C12Q1/68 (2006.01)

G01N33/574 (2006.01)

G01N33/68 (2006.01)

(30)優先權：2010/11/12 紐西蘭

589251

(71)申請人：太平洋愛吉生技股份有限公司 (紐西蘭) PACIFIC EDGE BIOTECHNOLOGY, LTD.
(NZ)

紐西蘭

(72)發明人：古佛特 派瑞 GUIFORD, PARRY (NZ)；戴芬 馬克 DALPHIN, MARK (US)；歐
蘇爾汎 保羅 O'SULLIVAN, PAUL (IE)；卡法萊爾斯 萊蒙尼斯 KAVALIERIS,
LAIMONIS (NZ)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：36 項 圖式數：17 共 192 頁

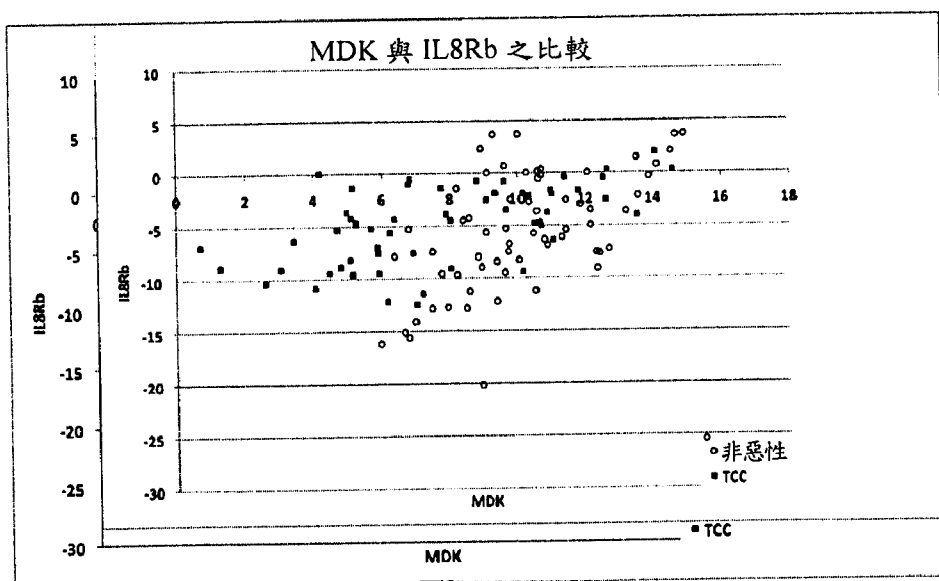
(54)名稱

偵測膀胱癌之新穎標記

NOVEL MARKER FOR DETECTION OF BLADDER CANCER

(57)摘要

本發明係關於疾病之偵測。特定言之，本發明係關於遺傳及/或蛋白質標記用於偵測膀胱疾病之用途，且更尤其係關於遺傳及/或蛋白質標記用於偵測膀胱之移行細胞癌(TCC)或用於偵測膀胱之發炎病況的用途。



發明專利說明書

101年4月25日修正
補充

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：100141506

※申請日：100.11.14

※IPC 分類：C12Q 1/68 (2006.01)
G01N 33/574 (2006.01)
G01N 33/68 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

偵測膀胱癌之新穎標記

NOVEL MARKER FOR DETECTION OF BLADDER CANCER

二、中文發明摘要：

本發明係關於疾病之偵測。特定言之，本發明係關於遺傳及/或蛋白質標記用於偵測膀胱疾病之用途，且更尤其係關於遺傳及/或蛋白質標記用於偵測膀胱之移行細胞癌(TCC)或用於偵測膀胱之發炎病況的用途。

三、英文發明摘要：

This invention relates to the detection of disease. Specifically, this invention relates to the use of genetic and/or protein markers for detection of bladder disease, and more particularly to the use of genetic and/or protein markers for detection of transitional cell carcinoma of the bladder (TCC) or for the detection of inflammatory conditions of the bladder.

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第(2c)圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無元件符號說明)

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(無)

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於疾病之偵測。特定言之，本發明係關於遺傳及/或蛋白質標記用於偵測膀胱疾病之用途，且更尤其係關於遺傳及/或蛋白質標記用於偵測膀胱之移行細胞癌(TCC)或用於偵測膀胱之發炎病況的用途。

【先前技術】

引言

當癌症在早期治療時可大幅增加癌症患者之存活率。在膀胱癌之情況下，經診斷患有侷限於原發位點之疾病的患者具有73%之5年存活率，相比而言患有轉移性疾病之患者具有6%之5年存活率(Altekruse等人)。因此，導致對膀胱癌之早期及準確診斷之研發可導致患者預後之改良。為有助於癌症之早期偵測，已識別出多種癌症特異性標記。然而，使用該等標記可在患有發炎性膀胱疾病而非膀胱癌之患者中產生偽陽性結果。

若干測試已接受FDA關於膀胱癌診斷或監控之許可，包括NMP22[®] ELISA(Massachusetts, United States之MatriTech, Inc.的註冊商標)及重點照護(point-of-care)BladderChek[®]分析法(Massachusetts, United States之MatriTech, Inc.的註冊商標)、UroVysion[®](Illinois, United States之Abbott Laboratories, Inc.的註冊商標)、ImmunoCyt[®](Sanofi Pasteur Limited/Sanofi Pasteur Limitee, Ontario, Canada及Aventis Pasteur Limited/Adventis Pasteur Limitee, Ontario, Canada之註冊商標)及BTA(膀胱腫瘤

抗原)，但無一呈現足夠效能以常規地替代細胞學。

【發明內容】

需要對膀胱發炎性疾病具有特異性之其他標記，其用於診斷膀胱發炎性疾病且亦改良對膀胱移行細胞癌(TCC)之診斷。特定言之，需要允許區分TCC與其他發炎病況之標記。

本發明之態樣提供可對膀胱發炎性疾病提供偵測以及減少膀胱移行細胞癌(TCC)診斷中之偽陽性結果頻率的方法、組合物及裝置。

由細胞分泌或自細胞裂解或由細胞凋亡機制損失之蛋白質或核酸(單獨或彼此組合)具有作為用於診斷疾病(包括膀胱發炎性疾病及/或膀胱癌)之血清或體液標記或作為用於監控確定疾病之進程之標記的效用。可使用此項技術中已知之方法來進行蛋白質與細胞標記之偵測，且包括使用RT-PCT、qRT-PCR、單株抗體、多株抗血清及其類似物。

特定言之，本發明提供一種偵測或診斷膀胱癌之方法，其包含：(i)提供生物樣本；及(ii)偵測該樣本中人類嗜中性白血球標記介白素8受體B(IL8Rb)以及一或多種膀胱腫瘤標記(BTM)的含量。可藉由將IL8Rb及該一或多種BTM之含量與正常患者、膀胱癌患者及/或發炎性疾病患者中之含量相比較來確定癌症之存在。舉例而言，可藉由將標記(包括IL8Rb)之表現與臨限值相比較來確定癌症之存在。臨限值可為正常表現之至少1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、3、4、5、6、7、8、9或10

倍或更高之表現等級。IL8Rb之高度表現可預示發炎性疾病而非癌症。

本發明之方法可與用於偵測膀胱癌之任何適合標記結合使用。用於本發明之適合標記的實例略述於圖6或圖7中。本發明包括結合IL8Rb使用圖6或圖7中略述之任一種或多種標記來偵測患者之膀胱癌。

特定而言，本發明包含與標記MDK、CDC2、HOXA13及IGFBP5中之任一或多者結合使用IL8Rb來診斷膀胱癌。亦即，本發明亦包括IL8Rb與標記MDK、CDC2、HOXA13及IGFBP5中一或多者之任何組合，其亦可與一或多種適用於偵測膀胱癌之其他標記(例如，圖6或圖7中略述之任一或多種標記)組合。特定言之，本發明包括以下標記組合中之任一者：IL8Rb/MDK、IL8Rb/CDC2、IL8Rb/HOXA13、IL8Rb/IGFBP5、IL8Rb/MDK/CDC2、IL8Rb/MDK/HOXA13、IL8Rb/MDK/IGFBP5、IL8Rb/CDC2/HOXA13、IL8Rb/CDC2/IGFBP5、IL8Rb/HOXA13/IGFBP5、IL8Rb/MDK/CDC2/HOXA13、IL8Rb/MDK/CDC2/IGFBP5、IL8Rb/CDC2/HOXA13/IGFBP5及IL8Rb/MDK/CDC2/HOXA13/IGFBP5。該等組合可視情況包括一或多種適用於偵測膀胱癌之其他標記，例如圖6或圖7中略述之任一或多種標記。

本發明亦提供一種偵測膀胱發炎性病況之方法，其包含：(i)提供來自患者之生物樣本，及(ii)偵測該樣本中人類嗜中性白血球標記介白素8受體B(IL8Rb)之含量。藉由將IL8Rb含量與正常患者及膀胱發炎性病況患者中之含量

相比較來確定膀胱發炎性病況之存在。舉例而言，可藉由將標記(包括IL8Rb)之表現與臨限值相比較來確定膀胱發炎性病況之存在。臨限值可為正常表現之至少1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、3、4、5、6、7、8、9或10倍或更高之表現等級。

可藉由例如使用任何適合方法測定mRNA、cDNA、蛋白質或肽之含量偵測基因表現之任何適合標記來進行本發明之方法。

可經由使用分類器系統來確定診斷之確立，例如線性判別分析(Linear Discriminant Analysis, LDA)、邏輯迴歸(Logistic Regression, LogReg)、支持向量機(Support Vector Machine, SVM)、K最近5鄰算法(K-nearest 5 neighbors, KN5N)及分割樹分類器(Partition Tree Classifier, TREE)。

在另一實施例中，本發明提供一種用於偵測膀胱癌及/或膀胱發炎性病況之裝置，其包含：基板，其上具有IL8Rb捕捉試劑及針對一或多種膀胱腫瘤標記(BTM)之捕捉試劑；及與該基板相聯之偵測器，該偵測器能夠偵測與該捕捉試劑相關之表現。

本發明亦提供一種用於偵測膀胱癌之套組，其包含：基板，其上具有IL8Rb捕捉試劑及針對一或多種膀胱腫瘤標記(BTM)之捕捉試劑；用於觀測該捕捉劑與標記之複合物的構件；試劑；及使用說明。

在另一實施例中，本發明提供一種偵測膀胱癌之方法，

其包含以下步驟：提供來自有患膀胱癌風險之患者的測試樣本；量測IL8Rb蛋白及一或多種膀胱腫瘤標記(BTM)在該測試樣本中之表現；以及將該測試樣本中存在之IL8Rb及一或多種BTM之表現量與由來自未患膀胱癌之個體之一或多個對照樣本及/或自患有膀胱發炎性病況之個體之一或多個對照樣本獲得之值相比較。

本發明亦提供一種篩檢膀胱癌之方法，其包含以下步驟：提供來自測試個體之測試樣本；量測該測試樣本中IL8Rb及一或多種膀胱腫瘤標記(BTM)之存在；以及將該測試樣本中存在之標記之量與由來自未患膀胱癌之個體之一或多個對照樣本及/或由來自患有膀胱發炎性病況之一或多個個體的對照樣本獲得之值相比較。

已驚訝地發現IL8Rb可偵測發炎性膀胱疾病之存在，且此可用於藉由降低由發炎性膀胱病況導致之偽陽性結果可能性來增加膀胱癌標記準確偵測患者之膀胱癌的能力。

【實施方式】

本發明將參照其特定實施例且參照圖式進行描述。

定義

在詳細描述本發明實施例之前，提供如本文所用之某些術語的定義將為有用的。

術語「標記」係指與定量或定性生物學現象之存在相關之分子。「標記」之實例包括聚核苷酸，諸如基因或基因片段、RNA或RNA片段；或基因產物，包括多肽，諸如肽、寡肽、蛋白質或蛋白質片段；或任何相關代謝物、副

產物或任何其他識別分子，諸如抗體或抗體片段，不管與該現象之潛在機制直接還是間接相關。本發明之標記包括如本文所揭示之核苷酸序列(例如，GenBank序列)，特定言之為其全長序列、任何編碼序列、任何片段或任何互補序列，及如上文定義之其任何可量測標記。

如本文所用，「抗體」及其類似術語係指免疫球蛋白分子及免疫球蛋白(Ig)分子之免疫活性部分，亦即含有特異性結合抗原(與其免疫反應)之抗原結合位點的分子。該等抗體包括(但不限於)多株抗體、單株抗體、嵌合抗體、單鏈抗體，Fc、Fab、Fab'及Fab₂片段，及Fab表現庫。抗體分子涉及IgG、IgM、IgA、IgE及IgD類別中任一者，其因分子中所存在之重鏈性質而彼此相區別。該等抗體亦包括亞類，諸如IgG1、IgG2及其他。輕鏈可為κ鏈或λ鏈。本文提及之抗體包括提及之所有類別、亞類及類型。亦包括嵌合抗體，例如對一種以上來源(例如小鼠或人類序列)具有特異性之單株抗體或其片段。另外包括駱駝抗體、鯊魚抗體(shark antibody)或奈米抗體。

術語「癌症」及「癌性」係指或描述一般以細胞生長異常或失調為特徵之哺乳動物生理學病況。舉例而言，癌症及癌症病理學可與癌轉移、鄰近細胞正常功能之干擾、異常含量之細胞激素或其他分泌產物釋放、發炎或免疫反應之抑止或加劇、瘤形成、癌前病變、惡性腫瘤、侵入周圍或遠端組織或器官(諸如淋巴結)等相關。

術語「腫瘤」係指所有贅生性細胞生長及增殖(不管惡

性或良性)及所有癌症前期及癌性細胞及組織。

術語「膀胱癌」係指起源於膀胱中之腫瘤。該等腫瘤能夠癌轉移至任何器官。

術語「BTM」或「膀胱腫瘤標記」或「BTM家族成員」意謂與膀胱癌及膀胱移行細胞癌(TCC)相關之腫瘤標記(TM)。術語BTM亦包括個別標記之組合，該等個別標記之組合可改良偵測膀胱癌之敏感性及特異性。應瞭解，術語BTM不要求該標記僅對膀胱腫瘤具特異性。相反，BTM之表現在其他類型細胞、患病細胞、腫瘤(包括惡性腫瘤)中可變化。

術語「表現不足BTM」意謂與在非惡性膀胱組織中相比，在膀胱腫瘤中展示較低表現之標記。

術語「過度表現BTM」意謂與在非惡性組織中相比，在膀胱腫瘤中展示較高表現之標記。

術語「區別地表現」、「區別表現」及其類似短語係指相對於在對照個體(例如，參考樣本)中之表現而言，基因標記之表現在患有病況(特定言之為癌症，諸如黑素瘤)之個體(例如，測試樣本)中經活化至較高或較低程度。該等術語亦包括標記之表現在同一病況之不同階段、在具有良好或不良預後之疾病中或在具有較高或較低增殖程度之細胞中經活化至較高或較低程度。區別表現之標記可在聚核苷酸層面或多肽層面上經活化或抑制，或可經歷替代性剪接以產生不同多肽產物。舉例而言，該等差異可由多肽之mRNA含量、表面表現、分泌或其他分配之變化來證實。

區別表現可包括比較兩種或兩種以上標記(例如，基因或其基因產物)之間之表現；或比較兩種或兩種以上標記(例如，基因或其基因產物)之間之表現的比率；或比較同一標記之兩種經不同加工之產物(例如，轉錄物或多肽)，其在正常個體與患病個體之間，或在同一疾病之不同階段之間，或在具有良好或不良預後之疾病之間，或在具有較高與較低增殖程度之細胞之間，或在正常組織與患病組織(特定而言癌症或黑素瘤)之間存在差異。區別表現包括例如在正常細胞與患病細胞中、或在已經歷不同疾病事件或疾病階段之細胞中或在具有不同增殖水平之細胞中基因或其表現產物之時序或細胞表現模式的定量以及定性差異。

術語「表現」包括由基因或基因之部分產生聚核苷酸及多肽，特定而言產生RNA(例如，mRNA)，且包括產生由RNA或者基因或基因之部分編碼之多肽，且出現與表現相關之可偵測物質。舉例而言，由多肽-多肽相互作用、多肽-核苷酸相互作用或其類似作用形成複合物係包括於術語「表現」之範疇內。另一實例為使結合配位體(諸如雜交探針或抗體)與基因或其他聚核苷酸或寡核苷酸、多肽或蛋白質片段結合，且觀測該結合配位體。因此，在微陣列上、在雜交墨點(諸如北方墨點(Northern blot))上或在免疫墨點(諸如西方墨點)上或在珠粒陣列上或藉由PCR分析之斑點強度係包括於術語潛在生物分子之「表現」中。

術語「基因表現臨限值」與「確定之表現臨限值」可互換使用且係指所論述標記之含量，超出此臨限值範圍之聚

核苷酸或多肽表現程度用作對患者病況之預測性標記。舉例而言，高於某一臨限值之IL8Rb表現可診斷患者患有發炎性病況。在使用膀胱癌標記測試患者之疑似膀胱癌時亦可使用臨限值。高於臨限值之表現程度指示患者患有發炎性病況，可能導致癌症之偽陽性測試結果，而低於臨限值之IL8Rb表現程度預示患者未患發炎性病況。若IL8Rb含量低於臨限值(亦即，陽性結果可能為對於癌症患者呈陽性，而非實際上由於非惡性細胞因炎症而自黏膜脫落導致之膀胱腫瘤標記含量增加)，則藉由包括量測IL8Rb，可信賴來自膀胱腫瘤標記表現之任何結果。

術語「診斷臨限值」係指患者據稱已經診斷患有或未患既定病況(例如膀胱癌)之臨限值。視諸如群體、流行性及可能之臨床結果之因素而定，通常設定診斷臨限值以達成所要之敏感性及特異性。一般而言，可使用演算法及/或電腦化資料分析來計算及/或確定診斷臨限值。

精確臨限值將取決於群體以及用於預測疾病之任何模型(預測模型)。由諸如下文實例中所述之彼等臨床研究經實驗確定臨限值。視所用預測模型而定，可設定表現臨限值以達成最大敏感性、或最大特異性或最少錯誤(最大分類準確率)。舉例而言，可設定較高臨限值以達成最少錯誤，但此可導致較低之敏感性。因此，對於任何既定預測模型而言，將使用臨床研究來設定通常達成最高敏感性同時具有最小錯誤率之表現臨限值。一般而言，臨限值可能為正常表現之至少1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、

1.8、1.9、2、3、4、5、6、7、8、9或10倍或更高之表現等級。

術語「敏感性」意謂經測試(藉由模型)為陽性之患病個體的比例。因此，敏感性增加意謂偽陰性測試結果較少。

術語「特異性」意謂經測試(藉由模型)為陰性之未患病個體的比例。因此，特異性增加意謂偽陽性測試結果較少。

術語「ROC曲線」或接受者操作特徵曲線(Receiver Operating Characteristic curve)意謂對於特定標記或測試之不同截止點而言真陽性率(敏感性)相對於偽陽性率(特異性)的圖線。ROC曲線上之每一點表示將對應於既定臨限值之特定敏感性/特異性點。ROC曲線對於確定臨限值以產生所要結果很重要。ROC曲線下之面積表示(表述為AUC分析)可為對於既定標記或測試可在診斷結果之間進行辨別之程度的量度。ROC曲線亦可用於比較兩種不同測試之準確性。

術語「寡核苷酸」係指聚核苷酸，一般為探針或引子，包括(但不限於)單股去氧核糖核苷酸、單股或雙股核糖核苷酸、RNA:DNA雜交體及雙股DNA。通常藉由化學方法(例如使用市售之自動化寡核苷酸合成器)或藉由各種其他方法(包括活體外表現系統、重組技術及在細胞及生物體中表現)來合成寡核苷酸，諸如單股DNA探針寡核苷酸。

術語「過度表現」或「過度表現之」係指基因或標記在患者中之表現程度高於在正常組織中所見之程度。若表現

為正常組織中之表現的 1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2 倍或 2 倍以上，則認為該表現為過度表現。

術語「聚核苷酸」當以單數或複數形式使用時，通常係指任何聚核糖核苷酸或聚去氧核糖核苷酸，其可為未經修飾之 RNA 或 DNA，或經修飾之 RNA 或 DNA。此包括(但不限於)單股及雙股 DNA、包括單股與雙股區域之 DNA、單股及雙股 RNA 及包括單股與雙股區域之 RNA、包含可為單股或更一般地為雙股或包括單股及雙股區域之 DNA 及 RNA 的雜交分子。亦包括包含 RNA 或 DNA 或包含 RNA 與 DNA 兩者之三股區域。尤其包括 mRNA、cDNA 及染色體組 DNA，及其任何片段。該術語包括含有一或多個經修飾鹼基(諸如氙化鹼基)或不常見鹼基(諸如肌苷)的 DNA 及 RNA。本發明之聚核苷酸可涵蓋編碼或非編碼序列，或有義或反義序列。將瞭解，每次提及之「聚核苷酸」或其類似術語在本文中將包括全長序列以及其任何片段、衍生物或變體。

如本文所用之「多肽」係指寡肽、肽或蛋白質序列或其片段，且係指天然產生、重組、合成或半合成之分子。當本文提及之「多肽」係指天然產生之蛋白質分子的胺基酸序列時，「多肽」及其類似術語並非意謂將胺基酸序列限制於全長分子之完整、天然胺基酸序列。將瞭解，每次提及之「多肽」或其類似術語在本文中將包括全長序列以及其任何片段、衍生物或變體。

術語「qPCR」或「QPCR」係指例如 PCR Technique:

Quantitative PCR, J.W. Larrick編，Eaton Publishing, 1997
及 A-Z of Quantitative PCR, S. Bustin編，IUL Press, 2004
中所述之定量聚合酶鏈反應。

雜交反應之「嚴格性」可易於由一般熟習此項技術者測定，且通常為取決於探針長度、洗滌溫度及鹽濃度之經驗計算值。一般而言，較長探針要求較高溫度以用於適當黏接，而較短探針需要較低溫度。當互補股存在於低於其熔融溫度之環境中時，雜交通常取決於變性DNA再黏接之能力。探針與可雜交序列之間所要之同源程度愈高，可使用之相對溫度則愈高。因此，其遵循較高之相對溫度將傾向於使反應條件更為嚴格，而較低溫度傾向於較低嚴格性反應條件。關於雜交反應嚴格性之其他詳情及解釋可見於例如 Ausubel 等人，Current Protocols in Molecular Biology, Wiley Interscience Publishers, (1995) 中。

如本文定義之「嚴格條件」或「高嚴格性條件」一般為：(1) 採用低離子強度及高洗滌溫度，例如在 50°C 下 0.015 M 氯化鈉 / 0.0015 M 檸檬酸鈉 / 0.1% 十二烷基硫酸鈉；(2) 在雜交期間採用變性劑，諸如甲醯胺，例如具有 0.1% 牛血清白蛋白 / 0.1% Ficoll / 0.1% 聚乙烯吡咯啶酮 / 50 mM 磷酸鈉之 50% (v/v) 甲醯胺，在 42°C 下具有 750 mM 氯化鈉、75 mM 檸檬酸鈉之 pH 為 6.5 之緩衝液；或 (3) 在 42°C 下採用 50% 甲醯胺、5×SSC (0.75 M NaCl、0.075 M 檸檬酸鈉)、50 mM 磷酸鈉 (pH 6.8)、0.1% 焦磷酸鈉、5×丹哈特氏溶液 (Denhardt's solution)、經音波處理之鮭魚精 DNA (50

μg/ml)、0.1% SDS及10%硫酸葡聚糖，且在42°C下於0.2×SSC(氯化鈉/檸檬酸鈉)中洗滌，且在55°C下以50%甲醯胺洗滌，繼而在55°C下以包含含有EDTA之0.1×SSC高嚴格性洗滌。

「中等嚴格性條件」可如 Sambrook 等人，Molecular Cloning: A Laboratory Manual, New York: Cold Spring Harbor Press, 1989所述來識別且包括使用嚴格性不如上文所述者之洗滌溶液及雜交條件(例如，溫度、離子強度及% SDS)。中等嚴格性條件之實例係在包含：20%甲醯胺、5×SSC(150 mM NaCl、15 mM檸檬酸三鈉)、50 mM磷酸鈉(pH 7.6)、5×丹哈特氏溶液、10%硫酸葡聚糖及20 mg/ml變性之經剪切鮭魚精DNA之溶液中，在37°C下培育隔夜，繼而在約37°C-50°C下在1×SSC中洗滌過濾器。熟習此項技術者將意識到如何調節溫度、離子強度等(若必要)以適應諸如探針長度及其類似物之因素。

術語「IL8Rb」意謂嗜中性白血球標記介白素8受體B(亦稱作趨化激素(C-X-C基元)受體2[CXCR2])(圖1；Seq ID No 1及2)且包括標記IL8Rb。該術語包括聚核苷酸，諸如基因或基因片段、RNA或RNA片段；或基因產物，包括多肽，諸如肽、寡肽、蛋白質或蛋白質片段；或任何相關代謝物、副產物或任何其他識別分子，諸如抗體或抗體片段。

術語「可靠性」包括偽陽性及/或偽陰性之低發生率。因此，在較高標記可靠性下，較少之偽陽性及/或偽陰性

係與使用彼標記作出之診斷相關。因此，在某些實施例中，提供允許以大於先前技術標記可靠性(大於50%)之可靠性偵測膀胱發炎性疾病或癌症的標記。在其他實施例中，提供的標記具有大於約70%之可靠性；在其他實施例中，大於約73%；在其他實施例中，大於約80%；在其他實施例中，大於約90%；在其他實施例中，大於約95%；在其他實施例中，大於約98%；且在某些實施例中，約100%之可靠性。

除非另外指示，否則本發明之實踐將採用分子生物學(包括重組技術)、微生物學、細胞生物學及生物化學之習知技術，該等技術在此項技術之技能範圍內。該等技術在以下文獻中得以完整解釋，諸如 *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, 第2版，Sambrook 等人，1989；*Oligonucleotide Synthesis*, MJ Gait編，1984；*Animal Cell Culture*, R.I. Freshney編，1987；*Methods in Enzymology*, Academic Press, Inc.；*Handbook of Experimental Immunology*, 第4版，D.M. Weir & CC. Blackwell編，Blackwell Science Inc., 1987；*Gene Transfer Vectors for Mammalian Cells*, J.M. Miller & M.P. Calos編，1987；*Current Protocols in Molecular Biology*, F.M. Ausubel 等人編，1987；及 *PCR: The Polymerase Chain Reaction*, Mullis 等人編，1994。

將瞭解，以上術語可指蛋白質、DNA序列及/或RNA序列。亦將瞭解，以上術語亦係指具有如本文所述之同源序

列之非人類蛋白質、DNA及/或RNA。

本發明實施例之描述

基因標記可用作偵測患者疾病之診斷工具。舉例而言，標記可在患病組織與相應非患病組織之間區別表現。在此情形下，區別表現之偵測係與疾病之存在相關。或者，標記可與患病組織中發生之變化或由疾病導致之變化直接相關。發炎性疾病係與嗜中性白血球增加相關。已發現，嗜中性白血球標記介白素8受體B(IL8Rb)(亦稱作趨化激素(C-X-C基元)受體2[CXCR2])(圖1；Seq ID No 1及2)提供關於樣本中嗜中性白血球存在之良好標記，且因此可用作偵測樣本中之發炎性疾病且特定言之偵測膀胱發炎性疾病的診斷標記。

如圖5中所示，尿液中IL8Rb之積累指示膀胱發炎性疾病之存在。詳言之，圖5展示在患有以下病況之患者的尿液中IL8Rb之累積：良性前列腺增生、泌尿道感染、非特異性前列腺疾病、血管性前列腺(vascular prostate)及華法林使用繼發性病況。然而應瞭解，IL8Rb之用途不限於僅偵測該等疾病，但該等實例展示IL8Rb在來自患有膀胱發炎性疾病之患者的樣本中的確增加。亦即，IL8Rb可用作與膀胱疾病相關之炎症的標記，且因此適用於偵測與炎症相關之任何病況。因此，IL8Rb量之偵測可用作膀胱發炎性疾病之標記。更特定言之，IL8Rb可用於偵測與嗜中性白血球積累相關之膀胱發炎性疾病。

針對膀胱移行細胞癌(TCC)之尿液測試主要依賴於尿液

中脫落之腫瘤細胞中標記的存在。大量污染細胞(contaminating cell)(諸如血液及發炎細胞)之存在可遮蔽偵測該等細胞之能力。此外，膀胱內膜炎症可導致非惡性細胞自黏膜脫落增加。因此，使用源自膀胱移行細胞之標記的尿液測試在由膀胱炎、泌尿道感染或導致泌尿道炎症或移行細胞脫落之其他病況(諸如尿石症)患者獲取之尿液樣本中得到偽陽性結果之可能性較高(Sanchez-Carbayo 等人)。

一種嘗試且避免該等偽陽性結果之方式為選擇在血液或發炎細胞中具有低相對表現之標記。使用該等標記在呈現非惡性發炎性病況之TCC患者中引起較少之偽陽性。然而，該等標記在源自血液之細胞中之低表現無法補償非惡性移行細胞之脫落速率增加。

已發現，自發炎組織脫落之移行細胞對膀胱癌尿液測試準確性之負面影響可藉由改良對泌尿道發炎性病況患者之識別而減至最小。此處已令人驚訝地發現，與一或多種膀胱腫瘤標記(BTM)組合使用標記IL8Rb提供對於膀胱癌之更準確偵測。特定言之，針對膀胱癌之基於標記之測試(包括標記IL8Rb)不太易於受可在罹患發炎性非癌症病況之患者中產生之偽陽性結果影響。

一般而言，藉由具有基因表現臨限值來確定發炎性病況之存在或不存在，高於該臨限值之IL8Rb表現指示發炎性病況。舉例而言，高於某一臨限值之IL8Rb表現可診斷患者患有發炎性病況。當結合一或多種預測膀胱癌存在之標

記使用 IL8Rb 時，存在高於某一臨限值之較高膀胱腫瘤標記表現及 IL8Rb 表現預示患者患有發炎性病況而非癌症。此外，若對來自患者之尿液進行測試，則該結果預示患者患有發炎性膀胱病況。高含量之膀胱腫瘤標記最可能為由炎症引起之來自黏膜之非惡性細胞之結果。亦即，該患者儘管具有高含量之膀胱腫瘤標記，但並非實際上患有膀胱癌--偽陽性。

或者，若患者具有高含量或診斷含量之一或多種膀胱腫瘤標記，但 IL8Rb 含量低於臨限值，則此可診斷患者可能患有癌症，且特定言之為膀胱癌。若對來自患者之尿液進行測試，則情形尤其如此。此結果明顯有益於健康提供者，因為其可確保患者的確患有癌症，且可即刻開始治療，而不必顧慮該結果實際上係由產生偽陽性結果之發炎性病況所引起。

已令人驚訝地展示，使用已知 TCC 或 BTM 標記，自編碼嗜中性白血球標記介白素 8 受體 B(IL8Rb) 之基因定量 RNA 可改良偵測 TCC 患者之總體效能。IL8Rb(亦稱作趨化激素(C-X-C 基元)受體 2[CXCR2])之參考序列展示於圖 1 及 Seq ID No 1 及 2 中。除了 IL8Rb 在 TCC 偵測中之作用以外，亦已探究 IL8Rb 是否可用作尿液標記以有助於診斷發炎性疾病(圖 5)。

IL8Rb 標記之新穎用途可獨立用於使用供偵測基因表現程度之已知方法進行之膀胱發炎性病況偵測。下文將略述偵測基因表現之方法實例。

或者，IL8Rb可與一或多種BTM組合以偵測膀胱癌。已展示，藉由使用新穎發炎性疾病標記IL8Rb作為膀胱癌測試之一部分，使得發炎組織對產生偽陽性結果之影響最小化。標記IL8Rb可結合任何膀胱癌標記使用，或者可與兩種或兩種以上標記一起用作標誌之部分以偵測膀胱癌。

IL8Rb改良膀胱癌偵測之作用源於其分開非惡性病況與膀胱癌患者之能力。由於IL8Rb增加指示樣本中嗜中性白血球存在之增加，故可達成此作用。因此，IL8Rb之能力不取決於所用膀胱腫瘤標記。如圖2及圖12至15中所示，當與各種膀胱腫瘤標記及膀胱腫瘤標記組合來組合時，IL8Rb具有增加標記偵測個體癌症之能力之特異性的一般作用。

將瞭解，能夠偵測膀胱癌之任何標記均適合與IL8Rb組合使用。圖6及7中略述了適於與IL8Rb組合使用以偵測TCC之已知BTM的實例。詳言之，圖6略述了已知在膀胱癌中過度表現之標記，且圖7略述了已知在膀胱癌中表現不足之多種標記。本發明之標記IL8Rb之新穎用途可與圖6或圖7之任一或多種標記組合使用，或者與包含兩種或兩種以上選自圖6或圖7之標記的標誌組合使用。

本發明之標籤之一個實例為與MDK、CDC2、IGFBP5及HOXA13組合使用IL8Rb，其亦可與一或多種適用於偵測膀胱癌之其他標記(例如圖6或圖7中略述之任一或多種標記)組合。如圖14及15中所示，IL8Rb可用於任何標記組合中，特定而言為以下組合：IL8Rb/MDK、IL8Rb/CDC2、

IL8Rb/HOXA13 、 IL8Rb/IGFBP5 、 IL8Rb/MDK/CDC2 、
 IL8Rb/MDK/HOXA13 、 IL8Rb/MDK/IGFBP5 、 IL8Rb/CDC2/HOXA13 、
 IL8Rb/CDC2/IGFBP5 、 IL8Rb/HOXA13/IGFBP5 、
 IL8Rb/MDK/CDC2/HOXA13 、 IL8Rb/MDK/CDC2/IGFBP5 、
 IL8Rb/CDC2/HOXA13/IGFBP5及IL8Rb/MDK/CDC2/HOXA13/IGFBP5。

如圖 14及 15 中所示，包括 IL8Rb 使得標記或標記組合準確診斷個體之膀胱癌之能力增加。本發明不限於該等特定組合，但可視情況包括一或多種適用於偵測膀胱癌之其他標記，例如圖 6 或圖 7 中略述之任一或多種標記。

PE基因名稱	HGNC 基因名稱 (官方認可)	NCBI RefSeq	NCBI Entrez 基因ID	HGNC URL
MDK	MDK	NM_002391	4192	http://www.genenames.org/data/hgnc_data.php?hgnc_id=6972
CDC	CDK1	NM_001170406	983	http://www.genenames.org/data/hgnc_data.php?hgnc_id=1722
IGF	IGFBP5	NM_000599	3488	http://www.genenames.org/data/hgnc_data.php?hgnc_id=5474
HOXA	HOXA13	NM_000522	3209	http://www.genenames.org/data/hgnc_data.php?hgnc_id=5102
IL8Rb	CXCR2	NM_001168298	3579	http://www.genenames.org/data/hgnc_data.php?hgnc_id=6027

表 1 展示特定標記 MDK、CDC2、IGFBP5 及 HOXA13 與 IL8Rb 之識別符。

圖 2 至 4 及圖 12 至 17 展示與膀胱癌之四種已知代表性標記 MDK、CDC2、IGFBP5 及 HOXA13 組合使用 IL8Rb 的作用。結果表明藉由合併使用 IL8Rb 個別地與每一標記 (圖 2、14 及 15 至 17)，而且當 IL8Rb 與四種 BTM 標記之所有可能組合一起用作標誌時，分開 TCC 患者與非惡性病況患者之樣本

的能力得以改良。

更特定而言，如圖 10 至 13 中所示，包括 IL8Rb 與四種標記 MDK、CDC2、IGFBP5 及 HOXA13(uRNA-D) 不僅使測試之總體效能相比單獨四種標記有所增加，而且該測試與其他已知測試相比亦極為有利，該等已知測試為 NMP22[®](「Massachusetts, United States 之 Matritech, Inc. 的註冊商標」) Elisa、NMP22 BladderChek[®](「Massachusetts, United States 之 Matritech, Inc. 的註冊商標」) 及細胞學。圖 14 至 17 亦展示 IL8Rb 在四種標記 MDK、CDC2、IGFBP5 及 HOXA13 之各種組合中的作用。

詳言之，圖 14 展示在 IL8Rb 存在或不存在下，使用五種不同分類器模型 (i) 線性判別分析 (LDA)、(ii) 邏輯迴歸 (LogReg)、(iii) 支持向量機 (SVM)、(iv) K 最近 5 鄰算法 (KN5N) 及 (v) 分割樹分類器 (TREE) 計算之四種標記 MDK、CDC2、IGFBP5 及 HOXA13 之所有組合的 ROC 曲線。圖 15 列表顯示在 IL8Rb 存在或不存在下全部 5 種分類器及 4 種生物標記之全部 15 種組合的曲線下面積 (AUC)。該 AUC 計算侷限於自 0 之偽陽性率至 20% 之偽陽性率的面積，涵蓋適用之特異性範圍 (80%-100%)。AUC 定量圖 14 之 ROC 曲線上的可見差異。圖 16 展示在 IL8Rb 存在或不存在下，在 (a) 80%、(b) 85%、(c) 90%、(d) 95% 及 (e) 98% 之特異性下量測之四種標記之所有組合的敏感性。圖 17 列表顯示在 (a, f) 80%、(b, g) 85%、(c, h) 90%、(d, I) 95% 及 (e, j) 98% 之固定特異性下敏感性 (ROC 曲線上之垂直方向；較佳為「向

上」)或特異性(ROC曲線上之水平方向；較佳為向左)變化。

該等表格表明IL8Rb一般會改良單獨或組合之生物標記(MDK、CDC、IGFBP5及HOXA13)分類腫瘤與正常樣本之能力。

該等結果通常表明IL8Rb能夠增加測試偵測膀胱癌之準確性。在不包括IL8Rb時任一標記執行不良或在分類器執行不良之情況下可見最大增益。對於在添加IL8Rb之前良好執行之標記及/或分類器而言，可見較小增益，且因此改良空間較小。重要的是應注意，該等結果表明基於群體之分析且併入IL8Rb之益處在診斷個別患者，尤其關於BTM標記之表現之診斷可能不清楚之患者時將更大。

該等結果表明，IL8Rb不僅可用於偵測膀胱發炎性疾病，而且在與膀胱癌標記組合使用時將因「偽陽性」結果減少而引起膀胱癌偵測之改良。

該等結果亦表明IL8Rb之效用在於，其影響各種標記組合之總體效能，且證實IL8Rb能夠改良一或多種膀胱癌標記準確偵測患者癌症之效能。此外，圖14及15表明使用一系列分類器模型可達成相同結果，且表明結果不取決於分類器模型或演算法，而是取決於所用標記組合。該等結果證實任何適合之分類器模型或演算法均可用於本發明。特定言之，圖14及15表明IL8Rb在較高特異性下且特定言之在臨床上最適用之範圍內具有較大作用。

本發明係基於以下發現：在聚核苷酸或蛋白質層面上偵

測到尿液中IL8Rb含量增加指示發炎性膀胱疾病。此可單獨用作診斷工具以確定個體之發炎性膀胱疾病，而且亦可結合膀胱癌測試使用以便藉由使真陽性結果(亦即，個體測試為膀胱癌陽性)與偽陽性結果(亦即，個體測試為膀胱癌陽性，但實際上患有發炎性膀胱疾病)相區別來增加測試之特異性。

可對來自身體之可作為尿液之指示的任何適合樣本進行該方法，但理想地為直接由尿液樣本確定IL8Rb及任何其他癌症標記之含量。

偵測身體樣本中之標記

在若干實施例中，可合意地對由血液、血漿、血清、(例如)使用腹膜洗滌液獲得之腹膜液或其他體液(諸如尿液、淋巴液、腦脊髓液、胃液或糞便樣本)獲得之樣本進行癌症分析。對於偵測膀胱發炎性病況或膀胱癌而言，理想地為對尿液樣本進行測試。

特定而言，用以偵測發炎性膀胱疾病或膀胱癌之本發明方法可對來自身體之可作為尿液之指示的任何適合樣本進行，但理想地為直接由尿液樣本確定IL8Rb及任何其他癌症標記之含量。

可直接對尿液樣本進行測試，或可藉由添加此項技術中已知之任何適合的化合物或緩衝劑使樣本穩定以使樣本中之RNA及/或蛋白質穩定且防止其分解，以便在日後對樣本進行分析，或甚至以確保RNA及/或蛋白質在分析期間穩定。

個體尿液中之蛋白質及/或RNA含量之測定可直接對尿液進行，或尿液可經處理以進一步純化及/或濃縮RNA及/或蛋白質。用於萃取及/或濃縮蛋白質及/或RNA之許多方法在此項技術中為熟知的且可用於本發明中。

為確定特定個體之IL8Rb及(若必要)任何其他癌症標記是否具有區別表現，可量測樣本中IL8Rb之RNA及/或蛋白質及視情況一或多種癌症標記的含量。將瞭解，此項技術中熟知用於在RNA及/或蛋白質層面上確定特定基因含量之許多方法，且任何適合方法均可用於本發明中。下文略述了一些常用方法，然而本發明不侷限於該等方法，且用於定量蛋白質及/或RNA含量之任何方法均適用於本發明中。

使用基因標記偵測疾病及癌症之通用方法

下文略述了測定表現程度之通用方法，但應瞭解，用於測定表現程度之任何方法均為適合的。

定量PCR(qPCR)

可使用特異性引子及探針對腫瘤樣本、對血清及血漿進行定量PCR(qPCR)。在受控反應中，PCR反應中形成之產物量(Sambrook, J., E Fritsch, E.及T Maniatis, Molecular Cloning: A Laboratory Manual 3rd. Cold Spring Harbor Laboratory Press: Cold Spring Harbor (2001))與起始模板之量相關。藉由當PCR反應處於對數期(log phase)時在試劑變得有限之前停止該反應來進行對PCR產物之定量。隨後使PCR產物在瓊脂糖或聚丙烯醯胺凝膠中進行電泳，以溴

化乙錠或相當之DNA染色劑染色，且藉由密度量測法量測染色強度。或者，可使用即時量測產物積累之PCR機(諸如 Applied Biosystems' Prism 7000™ 「Connecticut, United States 之 Applied Biosystems Corporation 之商標」或 Roche LightCycler™(California, United States之Roche Molecular System, Inc.之商標))來量測PCR反應之進程。即時PCR量測併入合成之PCR產物中之DNA嵌入染料(諸如 Sybr Green)的螢光或報導體分子當自淬滅劑分子裂解時所釋放之螢光；在DNA股自引子寡核苷酸延伸後，報導體及淬滅劑分子被併入與標靶DNA分子雜交之寡核苷酸探針中。在下一PCR循環中，置換寡核苷酸探針且藉由Taq聚合酶之酶促作用使其降解，自淬滅劑分子釋放報導體。在一種變化形式中，稱作Scorpion之探針與引子共價連接。

逆轉錄PCR(RT-PCR)

RT-PCR可用於比較在經藥物治療或未經藥物治療之正常與腫瘤組織中的不同樣本人群之RNA含量，以表徵表現模式、判別緊密相關之RNA及分析RNA結構。

對於RT-PCR而言，第一步驟為自標靶樣本分離RNA。起始物質一般為分別自人類腫瘤或腫瘤細胞株及相應正常組織或細胞株分離之總RNA。RNA可自各種樣本分離，諸如來自乳房、肺、結腸(例如，大腸或小腸)、結腸直腸、胃、食道、肛門、直腸、前列腺、腦、肝、腎、胰腺、脾、胸腺、睪丸、卵巢、子宮、膀胱等組織原發性腫瘤之腫瘤樣本，或腫瘤細胞株，及來自健康供體之彙集樣本。

若RNA來源為腫瘤，則例如可自冷凍或經石蠟嵌埋且固定(例如，福馬林(formalin)固定)封存之組織樣本提取RNA。

藉由RT-PCR構建基因表現圖譜之第一步驟為將RNA模板逆轉錄為cDNA，繼而在PCR反應中進行其指數擴增。兩種最常用之逆轉錄酶為禽類成髓細胞瘤病毒逆轉錄酶(avian myeloblastosis virus reverse transcriptase, AMV-RT)及莫洛尼氏鼠類白血病病毒逆轉錄酶(Moloney murine leukaemia virus reverse transcriptase, MMLV-RT)。視表現圖譜構建之環境及目標而定，逆轉錄步驟一般使用特異性引子、無規六聚物或寡聚dT引子來引發。舉例而言，可使用GeneAmp® RNA PCR套組(Perkin Elmer, CA, USA)，根據製造商說明來逆轉錄提取之RNA。所得cDNA隨後可用作後續PCR反應中之模板。

儘管PCR步驟可使用各種熱穩定性DNA依賴性DNA聚合酶，但其一般採用Taq DNA聚合酶，該聚合酶具有5'-3'核酸酶活性但缺乏3'-5'校對核酸內切酶活性。因此，TaqMan® qPCR(California, United States之Roche Molecular Systems, Inc.之註冊商標)一般利用Taq或Tth聚合酶之5'核酸酶活性來水解結合於其標靶擴增子之雜交探針，但可使用具有等效之5'核酸酶活性之任何酶。

使用兩種寡核苷酸引子以產生PCR反應之典型擴增子。設計第三種寡核苷酸或探針以偵測位於兩種PCR引子之間之核苷酸序列。該探針不可由Taq DNA聚合酶延伸，且由報導體螢光染料及淬滅劑螢光染料標記。當兩種染料在位

於探針上時緊密安置在一起時，淬滅染料將淬滅任何雷射誘導之報導體染料的發射。在擴增反應期間，Taq DNA聚合酶以模板依賴性方式使探針裂解。所得探針片段在溶液中解離，且來自釋放之報導體染料之信號不受第二螢光團之淬滅作用的影響。每一新合成之分子釋放一個報導體染料分子，且偵測未經淬滅之報導體染料將提供定量解釋該等資料之基礎。

TaqMan[®] RT-PCR(California, United States 之 Roche Molecular Systems, Inc.之註冊商標)可使用市售設備來進行，諸如 ABI PRISM 7700™序列偵測系統(Connecticut, United States之 Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) 或 Lightcycler™(California, United States之 Roche Molecular Systems, Inc.之註冊商標)(Roche Molecular Biochemicals, Mannheim, Germany)。在一個較佳實施例中，5'核酸酶程序係在即時定量PCR裝置上執行，諸如 ABI PRISM 7700™(「Connecticut, United States之 Applied Biosystems, Foster City, CA, USA」)序列偵測系統。該系統由溫度循環器、雷射、電荷耦合裝置(CCD)、攝影機及電腦組成。該系統在溫度循環器上以96孔格式擴增樣本。在擴增期間，即時收集所有96個孔之穿過光纖電纜的雷射誘導之螢光信號，且在 CCD上偵測。該系統包括用於執行儀器及用於分析資料之軟體。

5'核酸酶分析資料最初表示為Cp或臨限值循環。如上所

述，在每個循環期間記錄螢光值，且其表示在擴增反應中擴增至彼點之產物的量。螢光信號首次記錄為統計學顯著之時間點為臨限值循環。

即時定量PCR(qRT-PCR)

RT-PCR技術之更新的變化形式為即時定量PCR，其經由雙標記螢光探針(亦即，TaqMan[®]探針(California, United States之Roche Molecular System, Inc.之註冊商標))量測PCR產物積累。即時PCR與定量競爭性PCR及定量比較性PCR兩者均相容。定量競爭性PCR對於每一標靶序列使用內部競爭物以供校正，而定量比較性PCR使用樣本中所含之校正基因或管家基因進行RT-PCR。其他詳情例如由Held等人，Genome Research 6: 986-994 (1996)提供。

可使用固定之石蠟嵌埋組織作為RNA來源以測定表現程度。根據本發明之一態樣，設計PCR引子以側接欲擴增基因中存在之內含子序列。在該實施例中，引子/探針設計之第一步驟為描繪基因內之內含子序列。此可由公開可用之軟體(諸如由Kent, W. J., Genome Res. 12 (4): 656-64 (2002)研發之DNA BLAT軟體)或由BLAST軟體(包括其變化形式)來進行。後續步驟遵循關於PCR引子及探針設計之良好確定的方法。

為避免非特異性信號，在設計引子及探針時遮蔽內含子內之重複序列將係有用的。此可易於藉由使用經由Baylor College of Medicine線上可用之Repeat Masker程式來達成，該程式針對重複元件庫篩檢DNA序列且返回重複元件

經遮蔽之查詢序列。隨後可使用遮蔽序列，使用任何市售或另外公開可用之引子/探針設計封裝來設計引子及探針序列，該等封裝諸如 Primer Express(Applied Biosystems)；MGB assay-by-design(Applied Biosystem)；Primer3(Steve Rozen及Helen J. Skaletsky (2000) Primer3 on the VIMNV for general users and for biologist programmers in: Krawetz S, Misener S(編)Bioinformatics Methods and Protocols: Methods in Molecular Biology. Humana Press, Totowa, NJ, 第365-386頁)。

PCR引子設計中所考慮之最重要因素包括引子長度、熔融溫度(T_m)及G/C含量、特異性、互補引子序列及3'端序列。一般而言，最佳之PCR引子長度通常為1730個鹼基，且含有約20%-80%，諸如約50%-60%之G+C鹼基。在50°C與80°C之間(例如，約50°C至70°C)之熔融溫度一般係較佳的。關於PCR引子及探針設計之其他準則，例如參見Dieffenbach, C. W.等人，General Concepts for PCR Primer Design in: PCR Primer, A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York, 1995, 第133-155頁；Innis及Gelfand, Optimization of PCRs in: PCR Protocols, A Guide to Methods and Applications, CRC Press, London, 1994, 第5-11頁；及Plasterer, T. N. Primerselect: Primer and probe design. Methods Mol. Biol. 70: 520-527(1997)，該等文獻之全部揭示內容以引用的方式明確併入本文中。

微陣列分析

亦可使用微陣列技術來識別或證實區別表現。因此，可使用微陣列技術在新鮮或石蠟嵌埋之腫瘤組織中量測疾病特異性標記之表現圖譜。在該方法中，將所關注聚核苷酸序列(包括cDNA及寡核苷酸)塗於或排列於微晶片基板上。隨後使排列之序列(亦即，捕捉探針)與來自所關注細胞或組織之特定聚核苷酸(亦即，標靶)雜交。正如在RT-PCR方法中，RNA來源一般為自人類腫瘤或腫瘤細胞株及相應正常組織或細胞株分離之總RNA。因此，RNA可自各種原發性腫瘤或腫瘤細胞株分離。若RNA來源為原發性腫瘤，則可例如自常規製備且在每日臨床實踐中保存之冷凍或福馬林固定石蠟嵌埋(FFPE)封存之組織樣本及固定(例如，福馬林固定)組織樣本提取RNA。

在微陣列技術之一個特定實施例中，將cDNA純系之PCR擴增插入物施加至基板。基板可包括多達1個、2個、5個、10個、15個、20個、25個、30個、35個、40個、45個、50個或75個核苷酸序列。在其他態樣中，基板可包括至少10,000個核苷酸序列。固定在微晶片上之微陣列序列適合在嚴格條件下雜交。作為其他實施例，微陣列標靶之長度可為至少50個、100個、200個、400個、500個、1000個或2000個鹼基；或長度為50-100個、100-200個、100-500個、100-1000個、100-2000個或500-5000個鹼基。作為其他實施例，微陣列捕捉探針之長度可為至少10個、15個、20個、25個、50個、75個、80個或100個鹼基；或長度為10-15個、10-20個、10-25個、10-50個、10-75個、10-

80個或20-80個鹼基。

藉由逆轉錄自所關注組織提取之RNA，經由併入螢光核苷酸可產生經螢光標記之cDNA探針。施加至晶片之經標記cDNA探針與陣列上之每一DNA點特異性雜交。在嚴格洗滌以移除非特異性結合之探針之後，藉由共焦雷射顯微法或另一偵測方法(諸如CCD攝影機)掃描晶片。對每一排列元件雜交之定量允許評估相應之mRNA豐度。藉由雙色螢光，使得由兩種RNA來源產生之獨立標記之cDNA探針與陣列成對雜交。因此同時測定來自對應於每一特定基因之兩種來源之轉錄物的相對豐度。

小型規模之雜交提供針對大量基因之表現模式之便利且快速之評估。該等方法已展示具有偵測罕見轉錄物(其在每個細胞以少數複本表現)所需之敏感性且可再現地偵測表現程度至少約兩倍之差異(Schena等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93 (2): 106-149 (1996))。可藉由市售之設備根據製造商之方案，諸如藉由使用Affymetrix GenChip技術、Illumina微陣列技術或Incyte微陣列技術，進行微陣列分析。用於大規模基因表現分析之微陣列方法的研發使得可能系統性地研究癌症分類之分子標記及各種腫瘤類型之結果預測。

RNA分離、純化及擴增

mRNA提取之通用方法在此項技術中為熟知的且揭示於分子生物學之標準教科書中，包括Ausubel等人，Current Protocols of Molecular Biology, John Wiley and Sons

(1997)。舉例而言，在 Rupp 及 Locker, *Lab Invest.* 56: A67 (1987) 及 De Sandres 等人, *BioTechniques* 18: 42044 (1995) 中揭示了自石蠟嵌埋之組織提取 RNA 之方法。特定言之，可使用來自商業製造商(諸如 Qiagen)之純化套組、緩衝劑組及蛋白酶，根據製造商之說明來進行 RNA 分離。舉例而言，可使用 Qiagen RNeasy®(「Hilden, Germany 之 Qiagen GmbH 之註冊商標」)微型管柱自培養物中之細胞分離總 RNA。其他市售 RNA 分離套組包括 MasterPure Complete DNA 及 RNA 純化套組 (EPICENTRE D, Madison, WI) 及 Paraffin Block RNA 分離套組 (Ambion, Inc.)。可使用 RNA Stat-60 (Tel-Test) 自組織樣本分離總 RNA。可例如藉由氯化鈾密度梯度離心來分離由腫瘤製備之 RNA。

在各種出版的期刊文章中給出了使用固定、石蠟嵌埋之組織作為 RNA 來源構建基因表現圖譜之代表性方案的步驟，包括 mRNA 分離、純化、引子延伸及擴增(例如：T. E. Godfrey 等人, *J. Molec. Diagnostics* 2: 84-91 (2000)；K. Specht 等人；*Am. J. Pathol.* 158: 419-29 (2001))。簡言之，代表性方法由切割約 10 微米厚之石蠟嵌埋腫瘤組織樣本切片開始。隨後提取 RNA，且移除蛋白質及 DNA。在分析 RNA 濃度之後，必要時可包括 RNA 修復及/或擴增步驟，且使用基因特異性啟動子逆轉錄 RNA，繼而進行 RT-PCR。最後，分析資料以基於在所檢測之腫瘤樣本中識別之特徵性基因表現模式來識別可用於患者之最佳治療選擇。

免疫組織化學及蛋白質組研究

免疫組織化學方法亦適合於偵測本發明之增殖標記的表現程度。因此，使用對每一標記具特異性之抗體或抗血清(較佳為多株抗血清，且最佳為單株抗體)來偵測表現。可藉由例如用放射性標記、螢光標記、半抗原標記(諸如生物素)或酶(諸如辣根過氧化酶或鹼性磷酸酶)直接標記抗體本身來偵測抗體。或者，將未經標記之一級抗體與對一級抗體具特異性之經標記二級抗體(包含抗血清、多株抗血清或單株抗體)結合使用。免疫組織化學方案及套組在此項技術中為熟知的且為市售的。

蛋白質組研究可用於分析在某一時間點樣本(例如，組織、生物體或細胞培養物)中存在之多肽。特定言之，可使用蛋白質組研究技術來評估樣本中多肽表現之整體變化(亦稱作表現蛋白質組研究)。蛋白質組研究分析一般包括：(1)藉由2-D凝膠電泳(2-D PAGE)分離樣本中之個別多肽；(2)例如藉由質譜法或N末端定序來識別自凝膠回收之個別多肽；及(3)使用生物信息學分析資料。蛋白質組研究方法係其他基因表現圖譜構建方法之重要補充，且可單獨或與其他方法組合使用以偵測本發明之增殖標記的產物。

使用對標記具選擇性之核酸探針的雜交方法

該等方法包含使核酸探針與支撐物結合，且在適當條件下與源自測試樣本之RNA或cDNA雜交(Sambrook, J., E Fritsch, E.及T Maniatis, Molecular Cloning: A Laboratory Manual 3rd. Cold Spring Harbor Laboratory Press: Cold

Spring Harbor (2001))。該等方法可應用於源自腫瘤組織或流體樣本之標記。一般以螢光或放射性分子標記RNA或cDNA製劑以便能偵測及定量。在某些應用中，可由分枝狀螢光標記結構對雜交DNA標記以增強信號強度(Nolte, F.S., Branched DNA signal amplification for direct quantitation of nucleic acid sequences in clinical specimens. *Adv. Clin. Chem.* 33, 201-35 (1998))。藉由在低鹽溶液(諸如0.1×SSC, 0.5% SDS)中徹底洗滌來移除未雜交之標記，之後藉由凝膠圖像之螢光偵測或密度量測來定量雜交量。支撐物可為固體(諸如耐綸(nylon)或硝基纖維素膜)或由當在液體懸浮液中時雜交之微球體或珠粒組成。為了能洗滌及純化，珠粒可具磁性(Haukanes, B-1及Kvam, C, Application of magnetic beads in bioassays. *Bio/Technology* 11, 60-63 (1993))或經螢光標記以便能進行流動式細胞量測(例如參見：Spiro, A., Lowe, M.及Brown, D., A Bead-Based Method for Multiplexed Identification and Quantitation of DNA Sequences Using Flow Cytometry. *Appl. Env. Micro.* 66, 4258-4265 (2000))。

雜交技術之變化形式為組合螢光珠粒支撐物與分枝狀DNA信號擴增之Quantigene Plex[®]分析(California, United States之Panomics的註冊商標)(Genospectra, Fremont)。雜交技術之又一變化形式為Quantikine[®] mRNA分析(R&D Systems, Minneapolis)。方法如製造商說明中所述。簡言之，該分析使用與地高辛(Digoxigenin)結合之寡核苷酸雜

交探針。在比色分析中使用與鹼性磷酸酶偶合之抗地高辛抗體來偵測雜交。

其他方法在此項技術中為熟知的且無需在本文中另外描述。

酶聯免疫分析(ELISA)

簡言之，在夾心ELISA分析中，使針對標記之多株或單株抗體結合於固體支撐物(Crowther, J.R. The ELISA guidebook. Humana Press: New Jersey (2000); Harlow, E. 及 Lane, D., Using antibodies: a laboratory manual. Cold Spring Harbor Laboratory Press: Cold Spring Harbor (1999))或懸浮珠粒。其他方法為此項技術中已知且無需在本文中另外描述。單株抗體可源自融合瘤或選自噬菌體抗體庫(Hust M.及Dubel S., Phage display vectors for the in vitro generation of human antibody fragments. Methods Mol Biol. 295:71-96 (2005))。以非標靶蛋白製劑及清潔劑阻斷非特異性結合位點。隨後將捕捉抗體與來自患者之含抗原樣本或組織製劑一起培育。洗滌混合物，之後將抗體/抗原複合物與偵測標靶標記之二級抗體一起培育。二級抗體一般與可在酶促反應中偵測或由與報導體結合之三級抗體偵測之螢光分子或其他報導體分子結合(Crowther, Id.)。或者，在直接ELISA中，含有標記之製劑可結合於支撐物或珠粒且由抗體-報導體結合物直接偵測標靶抗原(Crowther, Id.)。

用於產生單株抗體及多株抗血清之方法在此項技術中為

熟知的且無需在本文中另外描述。

免疫偵測

該等方法亦可用於在移除腫瘤之手術之前及之後自膀胱癌患者獲取之血清或血漿中之標記家族成員的免疫偵測、其他癌症(包括(但不限於)結腸直腸癌、胰腺癌、卵巢癌、黑素瘤、肝癌、食道癌、胃癌、子宮內膜癌及腦癌)患者中之標記家族成員的免疫偵測及來自膀胱癌患者之尿液及糞便中之標記家族成員的免疫偵測。

亦可使用其他標準免疫偵測技術來偵測組織或樣本中之疾病標記，該等技術諸如免疫墨點法或免疫沈澱法(Harlow, E. 及 Lane, D., Using antibodies: a laboratory manual. Cold Spring Harbor Laboratory Press: Cold Spring Harbor (1999))。在免疫墨點法中，在變性或非變性條件下使來自含有標記之組織或流體的蛋白製劑經由聚丙烯醯胺凝膠進行電泳。隨後將蛋白質轉移至諸如耐綸之膜支撐物上。隨後使標記與關於免疫組織化學所述之單株或多株抗體直接或間接反應。或者，在某些製劑中，可在未先經電泳分離之情況下，將蛋白質直接點樣至膜上。可藉由密度量測法定量信號。

在免疫沈澱法中，將含有標記之可溶性製劑與針對標記之單株或多株抗體一起培育。隨後將反應物與由瓊脂糖或聚丙烯醯胺與共價連接之蛋白質A或蛋白質G製得之惰性珠粒一起培育。蛋白質A或G珠粒會與抗體特異性相互作用，形成結合至珠粒上之抗體-標記-抗原固定化複合物。

洗滌之後，可藉由免疫墨點法或ELISA偵測且定量結合之標記。

確定診斷

一旦獲得IL8Rb及視情況一或多種其他癌症標記之表現程度，即可確定對該個體之診斷。若IL8Rb之表現高於在未患發炎性膀胱疾病之個體中所見之表現及/或與已知患有發炎性膀胱疾病之個體中之表現程度一致時，則將診斷該個體患有發炎性膀胱疾病。或者，若該表現未超過未患發炎性膀胱疾病之個體中所見之表現及/或低於已知患有發炎性膀胱疾病之個體中之表現程度時，則將診斷該個體未患發炎性膀胱疾病。

當IL8Rb與一或多種膀胱癌標記結合使用時，則將IL8Rb之表現程度與未患發炎性膀胱疾病之個體及/或已知患有發炎性膀胱疾病之個體的表現程度相比較。將該一或多種癌症標記與未患膀胱癌之個體及/或已知患有膀胱癌之個體的表現程度相比較。若IL8Rb之表現程度與未患發炎性膀胱疾病之個體一致(小於患有發炎性膀胱疾病之個體)且該一或多種膀胱癌標記之表現程度與患有膀胱癌之個體一致(不同於未患膀胱癌之個體)，則將該個體診斷為患有膀胱癌。若IL8Rb之表現程度大於未患發炎性膀胱疾病之個體(與患有發炎性膀胱疾病之個體一致)且該一或多種膀胱癌標記之表現程度與患有膀胱癌之個體一致(不同於未患膀胱癌之個體)，則將該個體診斷為患有發炎性膀胱疾病。若IL8Rb之表現程度與未患發炎性膀胱疾病之個體一

致(小於患有發炎性膀胱疾病之個體)且該一或多種膀胱癌標記之表現程度與未患膀胱癌之個體一致(不同於患有膀胱癌之個體),則將該個體診斷為未患膀胱癌或發炎性膀胱疾病。

由於診斷標記之正常表現與疾病表現之間的表現程度常有重疊,故為確定對個體之診斷,一般確定一個分類臨限值。分類臨限值為將個體歸為患病類別或未患病類別之值或臨限值。通常藉由使用接受者操作特徵(ROC)曲線來評估臨限值,該曲線對於所有可能臨限值以敏感性相對於特異性作圖。

診斷性臨限值之測定

對於使用疾病標記之測試,導出能夠使樣本稱為對某一疾病(例如膀胱癌)呈陽性或陰性之診斷臨限值。藉由分析供研究膀胱癌或發炎性膀胱疾病之存在的患者群組來測定該等診斷臨限值。對於不同測試應用而言,診斷臨限值可不同;舉例而言,使用大多數沒有泌尿道症狀之患者群組來決定診斷臨限值,用於群體篩檢測試,且該等診斷臨限值可能不同於針對處於膀胱癌復發監測下之患者的測試中所用之臨限值。選擇診斷臨限值,以在所要求之臨床條件下提供實用程度之測試特異性;亦即,在不會有過多患者得到偽陽性結果之情況下產生合理敏感性之特異性。該特異性可在80%至100%之範圍內。

將來自前瞻性臨床試驗之每一樣本對每一標記之基因表現程度組合在一起,採用演算法來測定診斷臨限值。所用

樣本來自膀胱癌及各種非惡性泌尿道病症患者。決定產生所需特異性之演算法的得分，來選擇診斷臨限值。舉例而言，在某些應用中需要85%之特異性。隨後藉由選擇將85%未患膀胱癌之患者正確地分類為癌症陰性之演算法得分來設定診斷臨限值。在其他應用(諸如群體篩檢)中，諸如90%之較高特異性係有利。為設定該應用之臨限值，選擇將90%未患膀胱癌之患者正確地分類為癌症陰性之演算法得分。實例中將略述使用演算法之實例。

作為單一臨限值之替代，該測試可使用提供不同程度疾病存在可能性且具有與其相關之不同臨床後果的測試間隔。舉例而言，測試可具有三種間隔：一種與膀胱癌存在之高風險(例如90%)相關，第二種與膀胱癌低風險相關且第三種認為係疑似患病。該「疑似」間隔可與推薦在既定時間段內進行重複測試相關。

資料分析

測試RNA及/或蛋白質之量的方法一旦完成，隨後須分析資料以測定與腫瘤及正常樣本相關之生物標記值分佈。此一般包含校正原始資料(亦即移除背景「雜訊」等且對任何重複值(或更多)進行平均)、與標準值比較且確定截止值或臨限值以最佳分離兩類樣本。已知許多進行此操作之方法，且確切方法將取決於所用測定RNA及/或蛋白質之量的特定方法。

下文係在使用qRT-PCR時如何進行資料分析之實例。然而應瞭解，通用方法可適合用於確定RNA及/或蛋白質含

量之其他方法，或熟習此項技術者可確定其他方法來達成相同結果。

資料

在PCR之每個循環，獲取波長 ω_i $i=1,2$ 時之螢光量測值。因此對於每一孔，吾人觀測到一對螢光曲線，以 $f_t(\omega_i)$ 表示，其中 $t=1, \dots, k$ 表示循環次數且 $i=1,2$ 指示波長。

螢光曲線具有S形形狀，由近水平之基線開始且平滑增加至上漸近線。點 C_p 之位置(螢光曲線於此處偏離線性基線)將用於表徵標靶基因之濃度。下文為 C_p 之精確定義。

下文為處理該等資料之流程的實例。

- 補償頻帶之間之螢光重疊，
- 估計每一螢光曲線之平滑模型以估計 C_p ，
- 組合來自重複孔之資料，
- 估計標準曲線，
- 相對於標準曲線計算濃度。

每一生物樣本得到5種基因之相對濃度，其為判別函數之輸入值。

色彩補償

由 $W_{ij}(\omega)$ 表示在循環 t 及頻率 ω 下染料 j 之螢光量。在多元分析中，在任何頻率 ω 下所量測之反應為彼頻率下所有染料之貢獻總和，因此對於每一循環：

$$f_t(\omega) = W_{t1}(\omega) + W_{t2}(\omega) + \dots$$

色彩補償之目的在於由所觀測之混合物 $f_t(\omega)$ 提取個別貢

獻 $W_{ij}(\omega)$ 。

在理想情況下，歸因於在頻率 ω 下之染料 j ，螢光 $W_{ij}(\omega)$ 與其在參考頻率 ω_0 下之螢光 $W_{ij}(\omega_0)$ 成比例，而與 $W_{ij}(\omega_0)$ 之值無關。此表明以下線性關係：

$$\begin{bmatrix} f_i(\omega_1) \\ f_i(\omega_2) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} W_{i1}(\omega_1) + W_{i2}(\omega_1) \\ W_{i1}(\omega_2) + W_{i2}(\omega_2) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 1 & A_{12} \\ A_{21} & 1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} W_{i1}(\omega_1) \\ W_{i2}(\omega_2) \end{bmatrix}$$

其中某些比例常數 A_{12} 及 A_{21} 待測定。實際上，存在其他影響，其可藉由在該系統中引入線性項來有效建模，因此

$$\begin{bmatrix} f_i(\omega_1) \\ f_i(\omega_2) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 1 & A_{12} \\ A_{21} & 1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} W_{i1}(\omega_1) \\ W_{i2}(\omega_2) \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} a_1 + b_1 t \\ a_2 + b_2 t \end{bmatrix}。$$

在估計「色彩補償」參數 A_{12} 及 A_{21} 之後，儘管線性基線失真，但吾人仍可藉由矩陣乘法重新得到 $W_{i1}(\omega_1)$ 及 $W_{i2}(\omega_2)$ ：

$$\begin{bmatrix} W_{i1}(\omega_1) \\ W_{i2}(\omega_2) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 1 & A_{12} \\ A_{21} & 1 \end{bmatrix}^{-1} \begin{bmatrix} f_i(\omega_1) \\ f_i(\omega_2) \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} a_1^- + b_1^- t \\ a_2^- + b_2^- t \end{bmatrix}。$$

$W_{i1}(\omega_1)$ 及 $W_{i2}(\omega_2)$ 將稱作「色彩補償」資料。當估計色彩補償資料低於 2 之模型時，該表述式最後一項中之線性失真 $a_i^- + b_i^- t$ 將適應線性估計值。其對 C_p 之估計值無影響。

色彩補償係數之估計要求使用單一（與雙重相對）探針進行獨立分析。則 $W_{i2}(\omega_2) = 0$ ，得到

$$\begin{bmatrix} f_i(\omega_1) \\ f_i(\omega_2) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 1 & A_{12} \\ A_{21} & 1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} W_{i1}(\omega_1) \\ 0 \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} a_1 + b_1 t \\ a_2 + b_2 t \end{bmatrix}，$$

因此，

$$f_i(\omega_2) = A_{21}f_i(\omega_1) + a^- + b^-t。$$

現可藉由 $f_i(\omega_2)$ 對 $f_i(\omega_1)$ 之一般線性迴歸及 t 個 PCR 循環 (其中 $t = 1, \dots, k$) 來估計係數 A_{21} 。

模型估計

在此部分中，使 y_f $t=1, \dots, k$ 表示經色彩補償之螢光曲線。

擴增

僅估計展示非顯然 (non-trivial) 擴增之螢光曲線之模型。吾人將術語「擴增」定義為非顯然偏離色彩補償之螢光曲線之線性基線。使用信雜比 (SNR) 來定量擴增。此處將 SNR 定義為信號方差與雜訊方差之比率。雜訊方差被設定為分析程序之校準部分且保持不變：為此目的，使用來自自由可不具有擴增之孔 (亦即，無 RNA 之孔) 得到之基線之線性模型的剩餘方差。對於每一螢光曲線，估計信號方差作為最佳擬合直線之剩餘方差 (此處「最佳」意謂最小二乘之意義)。

- 若 SNR 小於指定臨限值，則螢光曲線接近線性且不存在擴增。因此無偏離基線之點且樣本中之濃度可宣告為零。
- 若 SNR 高於臨限值，則存在擴增且可估計濃度。

選擇 (無因次) SNR 之臨限值以便清楚地判別「擴增」與「非擴增」曲線。舉例而言，以下臨限值範圍對於標記有效。

螢光	基因	範圍
JOE	MDK	40-120 ¹⁵
JOE	CDC	35-70
JOE	IL8R	30-60
FAM	IGF	50-80
FAM	HOXA	50-150
FAM	XENO	50-80 ²⁰

模型

估計每一螢光曲線之S形模型，可使用任何適合參數形式之模型，但其必須能夠對以下特徵建模：

- 可具有非零斜率之線性基線，
- 關於中點不對稱，
- 漸近較低及較高位準，
- 自基線平滑增加至上漸近線。

達成該等要求之模型的實例為：

$$g_t(\theta) = A + A_s t + \frac{D}{\left(1 + \left(\frac{t}{B}\right)^E\right)^F}$$

吾人稱此為「6PL模型」。參數向量 $\theta = [A, A_s, D, B, E, F]$ 滿足以下限制條件以確保 $g_t(\theta)$ 為 t 之遞增函數且具有螢光曲線之經驗特性。

$$D > 0, B > 0, E < 0, F < 0$$

其他兩種參數測定基線 $A + A_s t$ ，且該等參數無需明確限制，但 A 始終為正數且斜率參數 A_s 始終較小。

參數 D 測定高於基線之擴增程度。剩餘參數 B, E, F 本身不具有固有解釋，但控制曲線形狀。該等參數亦為影響 C_p 估計之僅有的參數。當 $A_s = 0$ 時，此模型稱作 5 參數邏輯函數 (5PL)，且若另外 $F = 1$ ，則此模型簡化為 4 參數邏輯模型 (4PL)，Gottschalk 及 Dunn (2005), Spiess 等人，(2008)。

初始化

非線性估計之初始值設定為：

- $A_s = 0$ ， $F = 1$
- $A =$ 平均 (y_1, \dots, y_k)
- $D =$ 範圍 (y_1, \dots, y_k)
- $B =$ 對應於半高度之循環
- E 係藉由將 $g_i(\theta)$ 轉換為已將剩餘參數之值設定為上文定義之其初始值的線性形式來初始化。線性化獲得

$$E \log\left(1 + \frac{t}{B}\right) = \log\left(\frac{D}{y_i - A}\right)$$

現藉由在選定之 t 下 $\log\left(\frac{D}{y_i - A}\right)$ 對 $\log\left(1 + \frac{t}{B}\right)$ 之迴歸來估計 E ，

因此

$$A + \frac{D}{10} < y_i < A + \frac{9D}{10}。$$

產生幾乎一致之分析(利用其自身之初始化)之此模型的替代形式為

$$A + A_s t + D / (1 + \exp(-(t-B)/E))^F，$$

當 $A_s=0$ 時，此模型有時稱作理查德方程 (Richards equation)，Richards (1959)。

估計標準

估計參數以使平方標準之懲罰總和 (penalized sum) 最小：

$$\sum_i (y_i - g_i(\theta))^2 + \lambda(\theta),$$

此處 $\lambda(\theta)$ 為懲罰 θ 中某些 (或所有) 參數之較大值的非負函數。此方法稱作正規化迴歸法或脊迴歸法 (Hoerl, 1962) 且可由貝葉斯 (Bayesian) 觀點藉由對於參數向量 θ 設定適合之事前分佈得到。令人滿意之懲罰選擇為：

$$\lambda(\theta) = \lambda(B^2 + D^2 + E^2 + F^2)。$$

較大 λ 值使參數估計值偏向於零且減小參數估計值之方差。相反，小 (或零) λ 值在最小化演算法中導致參數估計值不穩定及收斂困難。 λ 之選擇係偏差與方差或穩定性之間之折衷。經驗證據表明，若所選 λ 在以下範圍內：

$$0.01 > \lambda > 0.0001,$$

則偏差與方差之間可達成令人滿意之折衷。

該選擇亦確保優化演算法之收斂。

演算法選擇

對於在上述範圍內之 λ 之任何選擇，上段之描述完整定義了參數估計值。基於經典高斯-牛頓程序 (Gauss-Newton

procedure)之非線性最小二乘程序(諸如, 如More, 1978中實施之列文伯格-馬誇爾特(Levenberg-Marquardt)演算法)已得到成功使用且為適合方法。在此上下文中亦已成功試驗通用目的優化演算法, 諸如Nelder及Mead, 1965, 或如由Byrd等人, 1995實施之羅伊登-弗萊徹(Broyden-Fletcher)演算法。

C_p 估計

C_p 為使 $g_t(\theta)$ 之二階導數最大之點 t 。每一螢光曲線產生一個表徵標靶基因濃度之 C_p 。

計算每組技術複本之估計 C_p 的平均值且用於後續分析中。

1. 標準曲線

藉由在相同PCR盤上與標準曲線相比較得到絕對或相對濃度。

模型稀釋系列使用線性模型：

$$C_p = R + S \log_{10} Conc$$

其中 $Conc$ 為標準物之絕對或相對濃度。截距及斜率參數為盤特異性的。藉由設定群體模型對截距與斜率參數之盤間變化進行建模：

$$R \sim N(\mu_R, \sigma_R^2)$$

$$S \sim N(\mu_S, \sigma_S^2)$$

其中參數 μ_R 、 σ_R^2 、 μ_S 、 σ_S^2 係基於如下文所述之事前資料來設定。故對於給定盤, R 及 S 可解釋為來自該等群體之觀測結果。

對於濃度為 $Conc_j$ 之標準物複本 i ，可使用以下模型：

$$C_p(i, j) = R + S \log_{10} Conc_j + \epsilon_{ij}$$

其中 $\epsilon_{ij} \sim N(0, \sigma_j^2)$ 。注意，剩餘方差取決於 C_p 。表 2 中給出 $Var(\epsilon_{ij})$ 之經驗估計值。藉由最大化似然函數來估計參數 R 及 S 。根據 PCR 方法之效率經由下式來解釋斜率參數：

$$s = -\frac{1}{\log_{10} Efficiency}。$$

此模型具有貝葉斯解釋：對參數 μ_R 、 σ_R^2 、 μ_S 、 σ_S^2 給予模糊(乏資訊)事前分佈。隨後關於 R 與 S 及關於 $C_p(i, j)$ 之群體模型完全測定關於事前資料之機率模型。馬爾可夫鏈蒙特卡洛(Markov chain Monte Carlo, MCMC)演算法(Lunn 等人, 2009)允許估計 μ_R 、 σ_R^2 、 μ_S 、 σ_S^2 。若省略事前分佈，則產生傳統頻率論解釋。在該估計程序之後，可能獲得表 3 中之基因依賴性群體參數估計值。

表 2: 剩餘方差

C_p	σ^2	C_p	σ^2
12	0.0100	21	0.0466
13	0.0108	22	0.0625
14	0.0119	23	0.0860
15	0.0134	24	0.1212
16	0.0155	25	0.1750
17	0.0184	26	0.2591
18	0.0224	27	0.3931
19	0.0279	28	0.6112
20	0.0356	29	0.9741

表3 標準曲線之斜率及截距的群體參數

	μ_R	σ_R^2	μ_S	σ_S^2
MDK	19.49	0.5112	-3.426	0.0481
CDC	18.91	0.2343	-3.414	0.0198
IL8R	31.43	0.0919	-3.192	0.0017
IGF	20.63	0.3835	-3.275	0.0247
HOXA	22.51	0.1544	-3.270	0.0037

由 \hat{R} 及 \hat{S} 表示標準曲線之截距及斜率的估計值。

2. 相對濃度 ΔC_p

使用標準曲線由下式計算濃度 $Conc_{REF}$ 下之 $C_{P(REF)}$ ：

$$C_{p(REF)} = \hat{R} + \hat{S} \log_{10} Conc_{REF}。$$

樣本之相對濃度由下式給出：

$$\Delta C_p = \frac{C_p - C_{p(REF)}}{\hat{S}} = \log_{10} \frac{Conc_{SAMPLE}}{Conc_{REF}}。$$

或者， \hat{S} 可接近對應於 2 之 PCR 效率的固定程度。隨後 $\hat{S} = -1/\log_{10}(2) = -3.32$ 。對於每一選擇使用相同記法 ΔC_p 。

所得 ΔC_p 估計值 (每個基因一個) 為下一步驟之判別函數的輸入值。

3. 判別函數

ΔC_p 值對應於移除了盤間變化之相對生物標記值。彼此相比較檢查 5 個 ΔC_p 值 (例如，參見圖 2) 展示腫瘤樣本一般如何具有與非腫瘤樣本不同之生物標記值。此外，儘管腫瘤區與正常區域存在重疊，但大量樣本仍可有效地充分分

開。在該等情況下，可使用許多不同之統計學分類器來分開正常樣本與腫瘤樣本。吾人在此處表明，若干分類器之樣本的確可分開該等樣本。吾人使用5種不同之分類方法：1)線性判別分析(LDA)；2)邏輯迴歸(LogReg)；3)支持向量機(SVM)；4)基於5個相鄰者之K最近鄰法(KNN)(KN5N)；及5)遞歸分割樹(Recursive partitioning tree, TREE)(引文：Venables & Ripley及Dalgaard)。

建立分類器需要含有大量樣本之生物標記值的資料集，該等樣本應代表欲由該分類器測試之最終群體。舉例而言，若分類器欲用於篩檢風險人群(例如，年齡為50歲及50歲以上者、吸菸者)，則建立分類器所需之資料集(稱為「訓練集(training set)」)應反映彼群體且僅含有來自50歲以上吸菸者之樣本。一般對於如敏感性及特異性之參數而言，為獲得錯誤率小於10%之量測精確度，該訓練集需大於300份樣本。

可使用交叉驗證(cross-validation)進行對分類器有效性之估計。在交叉驗證(Wikipedia: Cross-validation)中，將資料集分為少量等大小之分割區(一般為3至10個)。忽略一個區段且使用剩餘區段構建分類器；隨後由該新分類器測試忽略之區段且記錄其預測值。對於每一區段輪流進行此操作且將所有預測值合併，且進行分析以計算分類器之特徵：敏感性、特異性等。若藉由將資料分割為10份來進行交叉驗證，則其稱作10折交叉驗證(10-fold cross-validation)；類似地，3份則為3折交叉驗證。若將資料分

割為與樣本同樣多之類別，則其稱作「留一法交叉驗證 (leave one out cross-validation)」。藉由對未用於構建分類器之資料進行測試，該方法提供在不存在其他樣本之情況下對分類器效能之估計。

吾人已使用4種生物標記 (MDK、IGFBP5、CDC2及HOXA13)之全部15種組合(所有均具有及不具有IL8Rb生物標記)，使用本文別處描述之臨床試驗資料集(實例1)來構建分類器，且使用10折交叉驗證來測試該等30個分類器。對上文列舉之5種分類器類型中之每一者進行此操作且計算ROC曲線。所有工作均使用R統計程式環境(R Statistical Programming Environment; CITE)來進行。該等結果(圖14)表明在大多數情況下，具有IL8Rb之分類器對於診斷學上適用之特異性值(0至20%之偽陽性率；100%至80%之特異性)更為敏感。使用具有特異性診斷效用之區域之曲線下面積(AUC)來定量分類器進行之良好程度，其中較大值指示較佳之分類器效能。圖15a列表顯示每一分類器及生物標記組合之AUC；而圖15b展示在添加IL8Rb時，每一情形之AUC的增加量。在大多數情況下，添加IL8Rb改良進行準確診斷之能力。圖16中列表顯示了對於診斷有用之特異性值所有分類器之特定敏感性值。另外，圖17列表顯示了添加IL8Rb所提供之敏感性或特異性之增益量。

當使用已建立且經過測試之分類器測試新樣本時，產生分類器之效用。為簡化對結果之解釋，確定截止得分或臨限值；在截止點一側上之樣本被認為係腫瘤陽性且在另一

側上為腫瘤陰性的。可確定其他截止點例如以指示結果之確定性程度增加。在此情況下，吾人已確定在吾人之訓練集中產生15%偽陽性率之截止點。使用吾人交叉驗證之ROC曲線，隨後可估計敏感性。吾人一般亦確定截止點在75%之陽性預測值。為使用該等截止點，吾人確定小於由85%特異性確定之截止點的得分為「陰性」結果。大於75% PPV之得分稱作「陽性」且介於兩者之間之得分稱作「不確定」或「疑似」。

針對IL8Rb標記之抗體

在其他態樣中，本發明包括製造針對IL8Rb之抗體。可產生足量適於引發免疫反應之標記IL8Rb。在某些情況下，可使用全長IL8Rb，且在其他情況下，IL8Rb之肽片段足以作為免疫原。免疫原可經注射至適合宿主(例如，小鼠、兔等)中且若需要，則可注射佐劑(諸如弗氏完全佐劑(Freund's complete adjuvant)或弗氏不完全佐劑(Freund's incomplete adjuvant))以增加免疫反應。應瞭解，製備抗體在免疫技術中係常規技術且本文中無需另外描述。因此，吾人可製造針對IL8Rb之抗體，包括單株抗體或噬菌體呈現抗體。

在其他實施例中，可製造針對本文識別之腫瘤標記之蛋白質或蛋白質核或針對IL8Rb特有之寡核苷酸序列的抗體。儘管某些蛋白質可經糖基化，但糖基化模式之變化在某些情況下可導致對缺乏常見糖基化模式之IL8Rb形式的誤偵測。因此，在本發明之某些態樣中，IL8Rb免疫原可

包括去糖基化IL8Rb或去糖基化IL8Rb片段。可使用此項技術中已知之一或多種糖苷酶來實現去糖基化作用。或者，IL8Rb cDNA可在糖基化缺陷型細胞株(諸如原核細胞株，包括大腸桿菌(*E. coli*)及其類似物)中表現。

可製備具有編碼IL8Rb之寡核苷酸之載體。許多該等載體可基於此項技術中已知之標準載體。載體可用於轉染各種細胞株以產生IL8Rb細胞株，其可用於產生所要量之IL8Rb以供研發用於偵測IL8Rb之特異性抗體或其他試劑或者使所研發之針對IL8Rb之分析標準化。

套組

基於本發明之發現，可設想且產生若干種類型之測試套組。首先，可製備具有預先裝載有偵測分子(或「捕捉試劑」)之偵測裝置的套組。在用於偵測IL8Rb mRNA之實施例中，該等裝置可包含基板(例如，玻璃、矽、石英、金屬等)，其上結合與待偵測之mRNA雜交之寡核苷酸作為捕捉試劑。在某些實施例中，可藉由使mRNA(以cy3、cy5、放射性標記或其他標記來標記)與基板上之寡核苷酸雜交來完成對mRNA之直接偵測。在其他實施例中，可藉由首先製備所要mRNA之互補DNA(cDNA)來完成對mRNA之偵測。隨後，可使經標記之cDNA與基板上之寡核苷酸雜交且進行偵測。

抗體亦可在套組中用作捕捉試劑。在某些實施例中，基板(例如，多孔盤)可連接有特定IL8Rb及BTM捕捉試劑。在某些實施例中，套組可包括有阻斷試劑。阻斷試劑可用

於減少非特異性結合。舉例而言，可使用來自不含IL8Rb及BTM寡核苷酸之任何便利來源之過量DNA(諸如鮭魚精DNA)來減少非特異性寡核苷酸結合。可使用過量阻斷蛋白質(諸如血清白蛋白)來減少非特異性抗體結合。應瞭解，此項技術中已知多種用於偵測寡核苷酸及蛋白質之方法，且可使用任何可特異性偵測標記相關分子之策略且認為其在本發明之範疇內。

在結合至固體支撐物時亦可使用抗體，例如使用抗體晶片，其允許以單一晶片偵測多個標記。

除基板以外，測試套組亦可包含捕捉試劑(諸如探針)、洗滌溶液(例如，SSC、其他鹽、緩衝劑、清潔劑及其類似物)以及偵測部分(例如，cy3、cy5、放射性標記及其類似物)。套組亦可包括使用說明及封裝。

可使用任何適合技術來進行對樣本中IL8Rb及BTM之偵測，且該等技術可包括(但不限於)寡核苷酸探針、qPCR或針對癌症標記產生之抗體。

應瞭解，待測試樣本不限於疑似患有發炎性疾病或腫瘤之組織之樣本。標記可經分泌至血清或其他體液中。因此，樣本可包括任何身體樣本，且包括活檢樣本、血液、血清、腹膜洗滌液、腦脊髓液、尿液及糞便樣本。

亦應瞭解，本發明不限於偵測人類癌症，而且適合於偵測任何動物之癌症，該動物包括(但不限於)狗、貓、馬、牛、綿羊、鹿、豬及已知可患癌症之任何其他動物。

針對體液中發炎性疾病或癌症標記之通用測試

一般而言，此項技術中已知用於分析該等流體中之寡核苷酸、蛋白質及肽的方法。寡核苷酸之偵測可使用雜交方法(諸如北方墨點法、南方墨點法或微陣列法或qPCR)來進行。用於偵測蛋白質之方法包括諸如酶聯免疫吸附劑分析(ELISA)、具有抗體之蛋白質晶片、懸浮珠粒放射免疫分析(RIA)、西方墨點法及凝集素結合。然而，為說明之目的，可使用夾心型酶聯免疫吸附劑分析(ELISA)來定量疾病標記之流體含量。對於血漿分析而言，向微量滴定盤之孔中添加5 μL 等分試樣之適當稀釋樣本或連續稀釋標準標記及75 μL 過氧化酶結合之抗人類標記抗體。在30°C下培育30分鐘之後，在經磷酸鹽緩衝之生理食鹽水(PBS)中以0.05%吐溫(Tween)20洗滌各孔以移除未結合之抗體。隨後在30°C下用含有鄰苯二胺之 H_2O_2 將標記與抗標記抗體之結合複合物培育15分鐘。藉由添加1 M H_2SO_4 停止反應，且以微量滴定盤讀取器量測492 nm下之吸光度。

應瞭解，抗IL8Rb抗體可為單株抗體或多株抗血清。亦應瞭解，可適當地研究任何其他體液。

在生理學意義上，適用之標記未必為分泌的。相反，標記蛋白或基因藉由任何機制進入血清均可有效產生可偵測、可定量含量之標記。因此，自細胞正常分泌可溶性蛋白、膜蛋白自血漿膜脫落、分泌替代性剪接形式之mRNA或由其表現之蛋白質、細胞死亡(或細胞凋亡)可產生足量有用之標記。

日益支持使用血清標記作為診斷各種癌症類型及/或評

價療法對於各種癌症類型之功效的工具。

Yoshikawa等人(Cancer Letters, 151: 81-86 (2000))描述在胃癌患者血漿中之基質金屬蛋白酶-1組織抑制劑。

Rudland等人(Cancer Research 62: 3417-3427 (2002))描述作為人類乳癌中之癌轉移相關蛋白之骨橋蛋白。

Buckhaults等人(Cancer Research 61:6996-7001 (2002))描述在結腸直腸腫瘤中表現之某些分泌及細胞表面基因。

Kim等人(JAMA 287(13):1671-1679 (2002))描述作為卵巢癌之潛在診斷生物標記之骨橋蛋白。

Hotte等人(AJ. American Cancer Society 95(3):507-512 (2002))描述作為在人類體液中可偵測之蛋白質且與某些惡性腫瘤相關之血漿骨橋蛋白。

Martin等人(Prostate Cancer Prostatic Dis. 2004年3月9日 (PMID: 15007379)(摘要))描述人類胰舒血管素2、前列腺特異性抗原(PSA)及游離PSA作為偵測前列腺癌之標記的用途。

Hall等人(Laryngoscope 113(1):77-81 (2003)(PMID: 12679418)(摘要))描述甲狀腺癌中血清甲狀腺球蛋白之預測值。

Mazzaferri等人(J. Clin. Endocrinol. Metab. 88(4):1433-1441 (2003)(摘要))描述作為對於甲狀腺癌患者之潛在監控方法的甲狀腺球蛋白。

Whitley等人(Dim Lab. Med. 24(1):29-47 (2004)(摘要))描述作為甲狀腺癌之血清標記的甲狀腺球蛋白。

Kuo等人(Clin. Chim. Acta. 294(1-2):157-168 (2000)(摘要))描述受HCF及HBV感染之患者中之血清基質金屬蛋白酶-2及-9。

Koopman等人(Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev 13(3):487-491 (2004)(摘要))描述作為胰腺腺癌生物標記之骨橋蛋白。

Pellegrini等人(Cancer Immunol. Immunother. 49(7):388-394 (2000)(摘要))描述對作為結腸直腸癌前期標記之可溶性癌胚抗原及TIMP 1之量測。

Melle等人(Clin. Chem. 53(4), 629-635 (2007)(摘要))描述作為胰腺腺癌之血清標記的HSP27。

Leman等人(Urology, 69(4) 714-20 (2007)(摘要))描述作為前列腺癌之血清標記的EPCA-2。

Tsigkou等人(I Clin Endocrinol Metab, 92(7) 2526-31 (2007)(摘要))描述作為卵巢癌之潛在血清標記的總抑制素(inhibin)。

Marchi等人(Cancer 112, 1313-1324 (2008)(摘要))描述在肺癌患者中作為腦癌轉移之血清標記的載脂蛋白原AI(ProApolipoprotein AI)。

實例

本文所述實例係出於說明本發明實施例之目的。其他實施例、方法及分析類型係在一般熟習分子診斷技術者之技能範疇內且無需對此詳細描述。此項技術範疇內之其他實施例被認為係本發明之一部分。

實例 1：**方法**

患者：在 2008 年 4 月與 2009 年 9 月之間，在紐西蘭 (New Zealand) 及澳大利亞 (Australia) 之 11 家泌尿科診所募集 471 位出現肉眼血尿、但先前無泌尿道惡性腫瘤病史之患者。每一患者在即將經受膀胱鏡檢查及任何其他診斷程序之前提供尿液樣本。在研究中登記後三個月時進行診斷。在該等 471 位患者中，使用下文所述方法成功獲得 442 位患者之全部五種研究基因的基因表現資料。該等患者之特徵展示於表 4 中。

診斷	數量
良性前列腺增生	18
膀胱炎	18
運動誘發之血尿症	3
非特異性腎病	3
非特異性瘤形成	3
非特異性前列腺疾病	63
血管性前列腺	49
其他泌尿道癌症(非TCC)	5
淺表血管	3
尿道狹窄	6
泌尿道感染	18
尿石症	25
華法林使用	10
未知病因	155
混雜型	7
TCC	56
總計	442

表 4. 研究群體之特徵。該表展示在患者初始呈現肉眼血尿後三個月時在每一主要診斷類別中患者之數目。

尿液分析：藉由中心評論細胞學 (central review

cytology)分析尿液樣本(Southern Community Laboratories, Dunedin, New Zealand)。根據製造商之說明，在臨床場所(BladderChek)或由 Southern Community Laboratories(NMP22 ELISA)進行診斷測試 NMP22 BladderChek(Matritech)及 NMP22 ELISA(Matritech)。

RNA定量：將2 ml來自每一患者之尿液與含有5.64 M硫氰酸胍、0.5%肌胺鹽(sarkosyl)及50 mM NaOAc(pH 6.5)之RNA提取緩衝液混合。隨後如先前所述，藉由Trizol提取法(Invitrogen)及RNeasy程序(Qiagen)提取總RNA。在35 μ l水中自管柱溶離RNA，且在每一後續單重或雙重定量逆轉錄聚合酶鏈反應(qRT-PCR)分析中使用3 μ l。每16 μ l qRT-PCR反應物含有0.3U RNase-OUT(Invitrogen)、0.225 μ M每一Taqman探針、1.25U Superscript III(Invitrogen)、0.275 μ M每一引子、1.5U Fast Start Taq聚合酶(Roche)、10 mM DTT、0.375 mM dNTP、4.5 mM MgSO₄、1.6 μ l 10×Fast Start PCR緩衝液(Roche)及2.6 μ l GC Rich溶液(Roche)。由整合DNA技術(Integrated DNA Technologies)(Coralville USA)獲得針對以下五種研究基因中每一者之引子及經螢光雙標記之探針：MDK、CDC2、HOXA13、IGFBP5及IL8Rb。引子/探針序列展示於表2中。在96孔盤中建立反應，且如下在Roche Light Cycler® 480上進行循環：50°C，15分鐘；95°C，8分鐘；95°C下15秒，60°C下2分鐘，持續10次循環；及95°C下15秒，60°C下1分鐘，持續30次循環。包括每一盤上參考RNA(源自彙集之細胞株

RNA)之1/16連續稀釋液的標準曲線以產生0.3 pg/ μ l至20 ng/ μ l之範圍。在最後30次熱循環之延長階段收集資料且輸出作為原始正文檔案。

標記	正向序列	反向序列	探針
MDK	TGC ACC CCC AAG ACC AAA (Seq ID No 3)	TGA TTA AAG CTA ACG AGC AGA CAG AA (Seq ID No 4)	CCT TCC CTT TCT TGG CTT TGG CCT TT (Seq ID No 5)
IGFBP5	CGT TGT ACC TGC CCA ATT GTG A (Seq ID No 6)	GGG ACG CAT CAC TCA ACG TT (Seq ID No 7)	AAG AGAAAG CAG TGC AAA CCT TCC CGT (Seq ID No 8)
CDC2	GCC GCC GCG GAA TAA T (Seq ID No 9)	TGT CTA CCC TTA TAC ACA ACT CCA TAG G (Seq ID No 10)	AGC CGG GAT CTA CCA TAC CCA TTG ACT AAC T (Seq ID No 11)
HOXA13	TGG AAC GGC CAA ATG TAC TG (Seq ID No 12)	TGG CGT ATT CCC GTT CAA GT (Seq ID No 13)	ACT CTG CCC GAC GTG GTC TCC CA (Seq ID No 14)
IL8Rb	CCT TGA GGC ACA GTG AAG ACA TC (Seq ID No 15)	CCT GTA GGA CAC CTC CAG AAG AG (Seq ID No 16)	TGG CCA CTC CAA TAA CAG CAG GTC ACA (Seq ID No 17)

表 5：用於 qRT-PCR 定量五種 RNA 標記之引子及探針序列。

qRT-PCR 資料分析：由 Roche LightCycler® 480 輸出原始螢光資料作為含有盤上所有孔之循環數相對於雙通道螢光資料之制表符分隔檔案(tab-delimited file)。使用對資料應用色彩補償([Bernard1999])之 R 程式來處理資料以校正由一個螢光通道進入另一通道中之滲透。其隨後擬合 5 點邏輯模型以使用二階導數最大值來估計 C_p ([Spiess2008])。

所有樣本及對照物均一式兩份施加至 PCR 盤上。使用之前對來自重複孔之 C_p 值求平均值。若兩個 C_p 值之間之差異

超過3個單位，則重複該樣本。為了使各PCR盤之間標準化，將 C_P 表示為相對於20 ng/ μ l參考RNA之 ΔC_P (源自彙集之細胞株RNA)：

$$\Delta C_P = C_P(\text{樣本}) - C_P(\text{參考RNA})。$$

統計學分析：使用來自MDK、CDC2、HOXA13、IGFBP5及IL8Rb之qRT-PCR ΔC_P 值產生分類器，以便基於線性判別分析或邏輯迴歸使含有TCC之樣本與不含TCC之樣本分開([Venables2002])。在兩種情形下，分類器模型中允許基因之間之相互作用。如例如W.N. Venables及B.D. Ripley之「Modern Applied Statistics with S，第4版」(2002) Springer中所述，根據標準程序產生LDA。清除來自研究之資料集的任何不完整資料，隨後使用R統計環境(R Statistical Environment)(R Development Core Team (2009))及來自MASS套件之函數「Ida」(Venables及Ripley (2002))產生且測試對臨床試驗資料之線性判別。

以類似方式產生邏輯迴歸分類器以產生LDA。又，清除研究資料中之不完整資料。使用R產生邏輯迴歸分類器；不需要其他封裝。如Dalgaard (2008)所述進行邏輯迴歸。使用R套件ROCR，使用ROC曲線進行分類器之間之比較(Sing等人，2009)。使用Macskassy等人之方法產生ROC曲線之信賴區間([Macskassy2005])。

產生以下演算法：

線性判別分類器

第一分類器，一種線性判別分類器(稱作LDA-3)係基於

五種基因值(藉由減去參考值來相對於參考值校正)，允許各基因之間進行多向相互作用。使用來自稱作「MASS」之封裝的『lda()』函數在R中構建分類器(R 2.9.1版；MASS 7.2-49版)。使用以下方程構建分類器：

```
Ida3←lda(TCC.YN ~ MDK * IGF * CDC * HOXA * IL8R,
data=uRNA.Trial),
```

其中Ida3為建立之模型；TCC.YN為如由吾人之黃金標準膀胱鏡檢查測定之關於「尿液中存在TCC」之真值；MDK、IGF、CDC、HOXA及IL8R為經校正基因Cp值且uRNA.Trial為含有來自臨床試驗之基因值及TCC.YN值之資料框。在該式中使用之星號『*』不表示乘法，而意謂分類器中之「相互作用項」。

分類器得分之評價將含有五個基因值以及分類器Ida3之新資料框作為輸入，以輸出分類器得分：

```
得分←c(預測值(lda3, new.data)$x),
```

其中得分為來自分類器之用以預測TCC存在性之輸出；Ida3為上文建立之分類器且new.data為含有以與分類器建立中所用相同之名稱命名的五種基因之量測值的資料框。提供語法『\$x』及c()以特定地自預測函數返回之大量資訊提取得分。

對於尿液樣本中存在TCC，將得分截止點設定為0.112及以上，將吾人之特異性設定為85%。

LDA-3之係數為：

MDK.d.R100	5.333639e+00
IGF.d.R100	3.905978e+00
CDC.d.R100	6.877143e-01
HOXA.d.R100	6.073742e+00
IL8R.d.R100	-1.229466e+00
MDK.d.R100:IGF.d.R100	-7.420480e-01
MDK.d.R100:CDC.d.R100	-2.611158e-01
IGF.d.R100:CDC.d.R100	-1.965410e-01
MDK.d.R100:HOXA.d.R100	-8.491556e-01
IGF.d.R100:HOXA.d.R100	-4.037102e-01
CDC.d.R100:HOXA.d.R100	-3.429627e-01
MDK.d.R100:IL8R.d.R100	1.903118e-01
IGF.d.R100:IL8R.d.R100	2.684005e-01
CDC.d.R100:IL8R.d.R100	-1.229809e-01
HOXA.d.R100:IL8R.d.R100	2.909062e-01
MDK.d.R100:IGF.d.R100:CDC.d.R100	4.108895e-02
MDK.d.R100:IGF.d.R100:HOXA.d.R100	7.664999e-02
MDK.d.R100:CDC.d.R100:HOXA.d.R100	4.832034e-02
IGF.d.R100:CDC.d.R100:HOXA.d.R100	2.116340e-02
MDK.d.R100:IGF.d.R100:IL8R.d.R100	-3.750854e-02
MDK.d.R100:CDC.d.R100:IL8R.d.R100	1.664612e-02
IGF.d.R100:CDC.d.R100:IL8R.d.R100	2.089442e-03
MDK.d.R100:HOXA.d.R100:IL8R.d.R100	-1.539486e-02
IGF.d.R100:HOXA.d.R100:IL8R.d.R100	-3.894153e-02
CDC.d.R100:HOXA.d.R100:IL8R.d.R100	6.295032e-03
MDK.d.R100:IGF.d.R100:CDC.d.R100:HOXA.d.R100	-4.359738e-03
MDK.d.R100:IGF.d.R100:CDC.d.R100:IL8R.d.R100	-2.019317e-04
MDK.d.R100:IGF.d.R100:HOXA.d.R100:IL8R.d.R100	3.746882e-03
MDK.d.R100:CDC.d.R100:HOXA.d.R100:IL8R.d.R100	-2.902150e-03
IGF.d.R100:CDC.d.R100:HOXA.d.R100:IL8R.d.R100	4.799489e-04
MDK.d.R100:IGF.d.R100:CDC.d.R100:HOXA.d.R100:IL8R.d.R100	7.512308e-05

邏輯迴歸分類器

基於邏輯迴歸之第二分類器係源自與LDA-3相同之清理資料集。然而，吾人使用如下文所示來自stats套件之glm()函數(包括R之基本安裝)來替代使用lda()函數：

```
lr1 ← glm(TCC.YN ~ CDC * IGF * HOXA * IL8R * MDK ,
```

家族=二項式(「logit」)，資料=uRNA.Trial)

其中lr1為所建立之分類器且其他參數如關於線性判別所

述。再次使用『*』運算子指定完全相互作用。以與LDA-3極為類似之方式進行分類：

得分 ← 預測值(lr1, new.data, 類型 = 『反應』)

其中得分為用以基於new.data(如上文)中五種基因之量測值來分類尿液樣本之值。將lr1之截止點設定為0.102以達成85%之特異性；在截止點附近之值被認為係TCC陽性。該分類器之係數為：

-103.0818143 +
 3.9043769 * CDC.d.R100 +
 13.1120675 * IGF.d.R100 +
 17.4771819 * HOXA.d.R100 +
 -10.7711519 * IL8R.d.R100 +
 21.1027595 * MDK.d.R100 +
 -0.5938881 * CDC.d.R100* IGF.d.R100 +
 -1.0736184 * CDC.d.R100* HOXA.d.R100 +
 -1.3340189 * IGF.d.R100* HOXA.d.R100 +
 0.3126461 * CDC.d.R100* IL8R.d.R100 +
 1.4597355 * IGF.d.R100* IL8R.d.R100 +
 1.8739459 * HOXA.d.R100* IL8R.d.R100 +
 -1.035054 * CDC.d.R100* MDK.d.R100 +
 -2.5885156 * IGF.d.R100* MDK.d.R100 +
 -2.7013483 * HOXA.d.R100* MDK.d.R100 +
 1.4546134 * IL8R.d.R100 * MDK.d.R100+

0.0767503 * CDC.d.R100 * IGF.d.R100 * HOXA.d.R100+
 -0.0663361 * CDC.d.R100 * IGF.d.R100 * IL8R.d.R100 +
 -0.1015552 * CDC.d.R100 * HOXA.d.R100 * IL8R.d.R100 +
 -0.2110656 * IGF.d.R100 * HOXA.d.R100 * IL8R.d.R100 +
 0.1361215 * CDC.d.R100 * IGF.d.R100 * MDK.d.R100 +
 0.1601118 * CDC.d.R100 * HOXA.d.R100 * MDK.d.R100 +
 0.259745 * IGF.d.R100 * HOXA.d.R100 * MDK.d.R100 +
 -0.0106468 * CDC.d.R100 * IL8R.d.R100 * MDK.d.R100 +
 -0.1947899 * IGF.d.R100 * IL8R.d.R100 * MDK.d.R100 +
 -0.185286 * HOXA.d.R100 * IL8R.d.R100 * MDK.d.R100 +
 0.0136603 * CDC.d.R100 * IGF.d.R100 * HOXA.d.R100 * IL8R.d.R100 +
 -0.0151368 * CDC.d.R100 * IGF.d.R100 * HOXA.d.R100 * MDK.d.R100 +
 0.0056651 * CDC.d.R100 * IGF.d.R100 * IL8R.d.R100 * MDK.d.R100 +
 0.0030538 * CDC.d.R100 * HOXA.d.R100 * IL8R.d.R100 * MDK.d.R100 +
 0.0232556 * IGF.d.R100 * HOXA.d.R100 * IL8R.d.R100 * MDK.d.R100 +
 -0.000867 * CDC.d.R100 * IGF.d.R100 * HOXA.d.R100 * IL8R.d.R100 * MDK.d.R100

結果

尿液樣本之qRT-PCR分析

為獲得IL8Rb對TCC偵測之作用的概述，使用由TCC患者(n=56)或非惡性病況尿石症患者(n=25)、泌尿道感染患者(n=18)或膀胱炎患者(n=18)之尿液獲得之qRT-PCR資料作出兩維散佈圖。使用來自四種基因標誌(MDK、CDC2、HOXA13、IGFBP5)之成對基因作出散佈圖。隨後以IL8Rb

取代每一對中之一個基因且再對資料作圖。該等圖線展示於圖 2a-f 中。以 IL8Rb 取代 MDK 圖線中之 IGFBP5 及 HOXA13(圖 2a-c)表明來自 TCC 患者之樣本與來自非惡性病況患者之樣本之間之分離得以改良。在以 IL8Rb 取代 IGFBP5 及 HOXA13 之 CDC2 圖線中觀測到相同趨勢(圖 2d-f)。

隨後藉由 ROC 曲線分析定量在呈現肉眼血尿之患者中 IL8Rb 對正確診斷 TCC 之貢獻。使用有關標誌(MDK、CDC2、IGFBP5 及 HOXA13)及 IL8Rb 中每一基因之 qRT-PCR 資料研發使 TCC 患者與未患 TCC 者之間之區別最大化的線性判別演算法。使用整組 442 份樣本研發兩種線性判別演算法：LD1，其使用來自 MDK、CDC2、HOXA13 及 IGFBP5 之 qRT-PCR 資料；與 LD2，其使用 MDK、CDC2、HOXA13、IGFBP5 及 IL8Rb。隨後使用 LD1 與 LD2 產生 ROC 曲線，其展示在證實患有 TCC 之患者(n=56)或者非惡性病況尿石症(n=25)、泌尿道感染(n=18)或膀胱炎(n=18)之患者組中 TCC 偵測之敏感性及特異性。圖 3a 展示 LD1 與 LD2 之 ROC 曲線。LD1 之 ROC 曲線下面積為 78%，相比而言 LD2 為 84%。

作為線性判別分析之替代，使用邏輯迴歸作為獨立方法來研發用以判別 TCC 患者與非惡性疾病患者之演算法。如同線性判別分析一樣，使用整組 442 份樣本研發邏輯迴歸演算法。圖 3b 中展示使用邏輯迴歸及上文所述之 56 份 TCC 及 61 份非惡性樣本獲得之 ROC 曲線。LR1 之 ROC 曲線下面

積(使用來自MDK、CDC2、HoxA13及IGFBP5之qRT-PCR資料獲得)為80%，相比而言LR2為86%(使用來自MDK、CDC2、HOXA13、IGFBP5及IL8Rb之qRT-PCR資料獲得)。該資料明確說明在使用尿液樣本偵測TCC之方法中包括IL8Rb可使得對TCC患者與非惡性疾病(諸如膀胱炎、泌尿道感染及尿石症)患者之判別得以改良。

為證實在包含大量且多種非惡性病況患者之未經選擇患者組中，IL8Rb對於判別TCC患者與尿石症、泌尿道感染或膀胱炎患者所提供之準確性改良得以維持，以表1中所述之整組442份樣本重複ROC曲線分析。在該分析中，LD1與LD2之曲線下面積分別為86%及89%(圖4a)。類似地，LR1之曲線下面積為87%且LR2之曲線下面積為91%(圖4b)。該結果證實IL8Rb使得使用尿液樣本偵測TCC之準確性得以改良。

藉由對442位患者組應用LD1/LD2及LR1/LR2且隨後測定單獨Ta期TCC之偵測敏感性來進一步說明由於包括IL8Rb引起之此對癌症偵測之改良。與較高期腫瘤相比，Ta期腫瘤為較小、分化程度較高的腫瘤，一般更難以偵測。在特异性為85%下，LD1偵測18/31(58%)之Ta腫瘤，相比而言LD2偵測19/31(61%)。LR1偵測21/31(68%)，相比而言LR2偵測24/31(77%)(特异性為85%)。該資料表明，在LD與LR演算法中包括IL8Rb使得偵測Ta期腫瘤之敏感性增加高達9%。與該等RNA測試相比，該研究中之三種其他膀胱癌測試展示顯著較低之偵測Ta腫瘤之準確性：尿液細胞學

(39%敏感性，94%特異性)、NMP22 ELISA(35%敏感性，88%特異性)及NMP22(BladderChek®「Massachusetts, United States之MatriTech, Inc.的註冊商標」)(39%敏感性，96%特異性)。

IL8Rb作為診斷泌尿道炎症之輔助

為測定IL8Rb用於診斷因諸如膀胱炎或泌尿道感染之原因而患有泌尿道炎症患者之能力，藉由qRT-PCR測定經診斷患有良性前列腺增生、非特異性前列腺疾病、血管性前列腺、使用華法林繼發之血尿症及膀胱炎/泌尿道感染之血尿患者體內IL8Rb mRNA之尿液含量。該等病況中每一者之平均IL8Rb Δ Ct含量分別為-3.12、-3.10、-2.84、-1.98及-5.27。使用威爾科克森級數和測試(Wilcoxon rank sum test)測定膀胱炎/泌尿道感染患者與其他非惡性組合狀態患者之IL8Rb含量平均值之間的差異具顯著性($p=0.001$)。圖5中展示描繪該資料之盒狀圖。該資料表明大多數經診斷患有膀胱炎或泌尿道感染之患者之IL8Rb含量相比經檢測之患其他非惡性病況之患者有所增加。圖線之間之重疊可能由以下三種因素之組合來解釋：(i)標準臨床實踐無法正確診斷每一病況，(ii)共同罹病率(例如，感染及良性前列腺增生)及(iii)良性前列腺增生、非特異性前列腺疾病、血管性前列腺或使用華法林繼發之血尿症患者子集中高尿液嗜中性白血球計數之正態關聯。無論如何，假定炎症與嗜中性白血球數目之間嚴格關聯，則尿液中IL8Rb之定量將提供偵測作為感染之後果或與其他非惡性病況相關之泌尿道

炎症之準確方法。

實例2

方法

研究群體

在2008年4月28日與2009年8月11日之間，自紐西蘭之9個泌尿科診所及澳大利亞之2個泌尿科診所所有預期地募集一系列先前無TCC病史之患者。該患者集包括實例1中所用之患者，而且包括另外46位患者(其資料不可用於第一分析)。進一步研究亦包括進一步分析所獲得之結果。

如實例1中所述收集樣本且收集RNA並測試。

RNA測試研發

uRNA[®]由四種mRNA標記組成：*CDC2*、*HOXA13*、*MDK*及*IGFBP5*。該等標記係基於其在血液及發炎細胞中之低表現及在TCC中之過度表現來選擇。²在該組研究中，吾人有預期地指定將四種標記組合為單一得分之線性判別演算法(uRNA-D)。uRNA-D係獨立的，基於早期資料集研發。然而，其並非使用表示預定用於測試之標靶群體的經嚴格表徵之患者群得出。因此，研究方案亦使用自募集至本組研究之患者獲得之資料來確定使用五種標記*CDC2*、*HOXA13*、*MDK*、*IGFBP5*及*IL8Rb*之新演算法(分類器-D)的研發。

除分類器-D以外，亦使用該組研究資料得出第二演算法(分類器-S)以便能識別晚期(≥ 1 期)或高等級(WHO/ISUP 1998分類)之腫瘤。演算法-S包含所有五種標記，包括先

前已表明在Ta期腫瘤與 ≥ 1 期腫瘤之間區別表現之*CDC2*及*HOXA13*。

分類器研發

對於使用五種標記*CDC2*、*HOXA13*、*MDK*、*IGFBP5*及*IL8Rb*之兩種分類器(分類器-*D*及分類器-*S*)的研發係基於在該研究中根據本說明書中略述之方法所獲得之資料。簡言之，使用統計程式環境R製作邏輯迴歸模型(R Development Core Team (2011). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, URL <http://www.R-project.org/>)。評估使用五種標記中每一者之 ΔC_p 值及其雙向相互作用(例如，*MDK*×*CDC2*、*MDK*×*IGFBP5*等)製作之模型進行分類之能力；當特異性設定為85%時，以留一法交叉驗證程序評價具有最低AIC值之模型的敏感性。若干模型表明分類器-*D*與分類器-*S*之每一者之效能相當，其中選擇具有最少參數數量之模型。

統計方法

在方案中指定診斷測試時，對於敏感性及特異性計算比例及95%信賴區間。繪製接受者操作特徵(ROC)曲線且使用Stata roctab及roccomp命令(Statacorp及DeLong)進行比較。對於分類器-*D*而言，信賴區間不適合，而是使用費舍爾(Fishers)精確測試或卡平方測試(Chi squared test)(在樣本大小允許時)來測試TCC或患者特徵與真陽性或偽陽性結果機率之間之關聯性。使用邏輯迴歸模型來探究與偽陽性

及偽陰性結果相關之因素。以Stata 11.2版本進行所有分析。

結果

最初募集總計517位患者用於研究；因發現其不合格(n=10)、未經受膀胱鏡檢查(n=9)、未陳述TCC狀態(n=2)或其未提供可接受之尿液樣本(n=2)，排除4%之患者(圖8)。因其不具有一或多種尿液測試之結果，自分析再排除10位患者。剩餘485位患者之基線人口統計學及臨床特徵展示於圖9中。

該組中之TCC流行率為13.6%。兩位錯過複查期(藉由當地複查，兩者均為Ta)，且兩位未給出複查等級(由當地病理學家指定一者為1級，另一者為較低等級)。在66種腫瘤中，55種為淺表腫瘤(Ta期、T1期或Tis期)且11種為肌層侵襲性腫瘤(T2)。無患者具有可偵測之癌轉移或涉及到局部淋巴結。使用1973分級系統，24種分類為3級、38種分類為2級、三種分類為1級且一種未知。利用WHO98系統，29種分類為高等級、四種分類為混合級、32種分類為低等級且一種未知。除TCC以外，兩位患者經診斷患有乳頭狀瘤，且七位患有其他贅瘤(該等泌尿科中之五個)。

在特異性設定為85%之情況下，確定該研究組中之uRNA-D測試之截止點。利用此截止點，與NMP22™ ELISA(50%)、Bladderchek™(38%)及細胞學(56%)相比，uRNA-D偵測出66例TCC病例中之41例(敏感性為62%)。基於該組資料分類器-D研發之RNA測試在85%特異性下偵測

出 54 例 TCC 病例 (82%)，且在 90% 特异性下侦测出 48 例病例 (73%)。当在研究之前完全指定两种测试时，可直接比较 uRNA-D 与 NMP22™ ELISA 值。图 2a 展示 ROC 曲线；曲线下面积 (AUC) 分别为 0.81 及 0.73 ($p=0.03$)。分类器-D 之 ROC 曲线为 0.87 (图 11b)，且相对于 uRNA-D 之效能改良主要出现在临床相关特异性范围内 (80% 以上)。

总之，与 uRNA-D (83%)、细胞学 (83%)、NMP22 ELISA (69%) 及 Bladderchek (38%) 相比，分类器-D 侦测出 97% 之高等级/3 级肿瘤。分类器-D 对于侦测低等级肿瘤亦较为敏感 (69%)，而其他测试在 28% 至 41% 之范围内 (图 12)。分类器-D 对于阶段 ≥ 1 期外加两种 Tis 之所有 TCC 病例均为阳性的，但对于 Ta 期之敏感性为 68% ($p=0.016$ ，图 12)。此仍实质上高于其他测试，且 uRNA-D 係紧接的最高者，为 41%。与比未患微血尿者相比较，藉由包括 IL8Rb 侦测出尿液样本中出现明显微血尿之 TCC 患者之 TCC 的可能性更高 ($p<0.0005$)，但此可能至少部分归因于微血尿症者中高阶段及高等级 TCC 之比例较高。数量不足以在迴归分析中对此作进一步探究。

在分类器-D 错失之 12 例病例中，全部为 Ta 期且除一例外全部为低等级 (WHO ISUP 1998)。12 例中仅两例 (两例均为低等级，Ta 期 TCC) 被选出进行另一测试 (一例由 NMP22™ ELISA 与 BladderChek™ 测试且一例由 uRNA-D 测试)。在分类器-D 错失之 12 例病例中，全部为 Ta 期且除一例外全部为低等级 (WHO ISUP 1998)。12 例中仅两例 (两例均为低等

級，Ta期 TCC)被選出進行另一測試(一例由 NMP22™ ELISA與 BladderChek™測試且一例由 uRNA-D測試)。細胞學未選出分類器-D錯失之任何TCC。

患者A：高等級腎盂T2腫瘤，無併發之Tis，未給定大小。

患者B：高等級膀胱T3a，無併發之Tis，2×3 cm。

患者C：高等級腫瘤，量測為4.8×5.6 cm，出現廣泛基質及固有肌層侵入，延伸至膀胱周圍脂肪，無明顯癌轉移。

在利用替代性診斷之測試中且符合尿液樣本特徵之尿液測試的特異性展示於圖13中。患有微血尿症之對照患者比未患微血尿症者更可能具有偽陽性測試($p=0.002$)，且表明結石患者亦可能如此，但診斷之特異性差異總體而言在統計學上不顯著($p=0.12$)。有五位患者患有其他泌尿道癌症；該等患者中僅一位產生陽性分類器-D測試結果。由擬合邏輯迴歸模型得到之結果類似。在利用診斷及微血尿症之邏輯迴歸模型中，與微血尿症狀態之關聯性仍很顯著($p=0.006$)，且在與未診斷者直接相比時，具有結石之患者的偽陽性測試可能性增加2.7倍(95% CI(1.1至6.4)， $p=0.03$)。年齡不影響測試之特異性。

尿液樣本中偵測之微血尿係與測試敏感性明確相關之唯一因素。該組中陽性測試之預測值對於微血尿症患者為63%，且對於未患微血尿症者為24%，在很大程度上反映了在微血尿症患者中TCC之較高流行率(39%相對於6%)。

54位患者患有TCC，其中分類器-D測試為陽性。使用分類器-S將該等患者分類為嚴重及不太嚴重之TCC。嚴重TCC定義為階段 ≥ 1 期或在任何階段之3級。在90%特異性下，分類器-S正確分類32/35(91%)例嚴重TCC病例。

參考文獻

Altekruse SF, Kosary CL, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Waldron W, Ruhl J, Howlader N, Tatalovich Z, Cho H, Mariotto A, Eisner MP, Lewis DR, Cronin K, Chen HS, Feuer EJ, Stinchcomb DG, Edwards BK(編)。SEER Cancer Statistics Review, 1975-2007, National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2007/, 基於2009年11月SEER資料提交，公告於SEER網站，2010。

Byrd, R. H., Lu, P., Nocedal, J.及Zhu, C. (1995) A limited memory algorithm for bound constrained optimization. *SIAM J. Scientific Computing*, 16, 1190-1208。

Dalgaard (2008). 「Introductory Statistics with R, 第2版」；Peter Dalgaard, 第13章(2008), Springer, ISBN 978-0-387-79053-4。

DeLong, E. R., D. M. DeLong及D. L. Clarke-Pearson. 1988. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: A nonparametric approach. *Biometrics* 44: 837-845。

Gottschalk, P.G.及Dunn, J.R. (2005) The five-parameter logistic: A characterization and comparison with the four-

parameter logistic. *Analytic Biochemistry*, 343, 54-65.
Doi:10.1016/j.ab.2005.04.035。

Hoerl, A.E. (1962) Application of ridge analysis to regression problems. *Chemical Engineering Progress*, 58, 54-59。

Holyoake A, O'Sullivan P, Pollock R, Best T, Watanabe J, Kajita Y, 等人. Development of a multiplex RNA urine test for the detection and stratification of transitional cell carcinoma of the bladder. *Clin Cancer Res*. 2008 Feb 1; 14(3):742-9。

Lunn, D., Spiegelhalter, D., Thomas, A. 及 Best, N. (2009) The BUGS project: Evolution, critique and future directions(with discussion), *Statistics in Medicine* 28: 3049-3082。

Moré, J.J. (1978) The Levenberg-Marquardt algorithm: implementation and theory, *Lecture Notes in Mathematics* 630: Numerical Analysis, G.A. Watson(編), Springer-Verlag: Berlin, 第105-116頁。

Nelder, J. A. 及 Mead, R. (1965) A simplex algorithm for function minimization. *Computer Journal* 7, 308-31。

(R Development Core Team (2009). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, URL <http://www.R-project.org/>)。

Richards, F.J. (1959) A flexible growth function for empirical use. *Journal of Experimental Botany*. 10, 290-300。

Sing 等人 (2009). (Tobias Sing, Oliver Sander, Niko Beerenwinkel and Thomas Lengauer (2009). *ROCR: Visualizing the performance of scoring classifiers.. R 套件 1.0-4 版*。 <http://CRAN.R-project.org/package=ROCR>)。

Speiss, A.-N., Feig, C.及 Ritz, C. (2008) Highly accurate sigmoidal fitting of real-time RCR data by introducing a parameter for asymmetry. *BMC Bioinformatics*, 9, 221. Doi:10.1186/1471-2105-9-211。

Sprenger H, Lloyd AR, Lautens LL, Bonner Tl, Kelvin DJ. Structure, genomic organization, and expression of the human interleukin-8 receptor B gene. *J Biol Chem*. 1994年4月15日; 269(15):11065-72。

StataCorp. 2009. *Stata Statistical Software: Release 11*. College Station, TX: StataCorp LP。

Venables, W. N.及 Ripley, B. D. (2002). *Modern Applied Statistics with S*. 第4版。Springer, New York. ISBN 0-387-95457-0)。

【圖式簡單說明】

圖1展示 IL8Rb(亦稱作 CXCR2)之蛋白質及 mRNA 序列。

圖2展示散佈圖，其展示 *IL8Rb* 對分開 TCC 與非惡性疾病 (膀胱炎、泌尿道感染及尿石症) 之作用。在圖 2c 及 2f 中，

*IL8Rb*已取代不同之膀胱癌RNA標記。(a) *MDK/IGFBP5*；(b) *MDK/HOXA13*；(c) *MDK/IL8Rb*；(d) *CDC2/IGFBP5*；(e) *CDC2/HOXA13*；(f) *CDC2/IL8Rb*。

圖3 ROC曲線分析(敏感性相對於特異性)，其展示在使用線性判別分析(LD)及線性迴歸(LR)導出之診斷演算法中包括*IL8Rb*的作用。ROC曲線係得自患有TCC(n=56)及非惡性疾病(膀胱炎、泌尿道感染及尿石症)(n=61)之患者。(a) LD1(實線)及LD2(虛線)。(b) LR1(實線)及LR2(虛線)。*IL8Rb*包括於LD2及LR2中。

圖4延伸ROC曲線分析，其展示在使用線性判別分析(LD)及線性迴歸(LR)導出之診斷演算法中包括*IL8Rb*的作用。ROC曲線係得自患有TCC之患者(n=56)及(不同於圖3)該組中患有任何非惡性疾病之患者(n=386)。(a) LD1(實線)及LD2(虛線)。(b) LR1(虛線)及LR2(實線)。*IL8Rb*包括於LD2及LR2中。

圖5展示盒狀圖，其展示*IL8Rb* mRNA在非惡性泌尿道疾病患者之尿液中的積累。已藉由qRT-PCR使用 Δ -Ct方法定量RNA(Holyoake等人，2008)。在此方法中，較低Ct反應較高之RNA含量。BPH：良性前列腺增生；UTI：泌尿道感染；NS前列腺：非特異性前列腺疾病；Vasc.前列腺：血管性前列腺；華法林(warfarin)：使用華法林繼發之血尿症。在膀胱炎/UTI患者中之觀察顯著不同於所示之其他非惡性呈現(p=0.001)。

圖6展示已知在膀胱癌中過度表現且適用於本發明之標

記。

圖7展示已知在膀胱癌中表現不足且適用於本發明之標記。

圖8展示實例2之患者募集程序及數量的流程圖。

圖9患者在3個月疾病狀態時之基線臨床及人口學特徵。

圖10展示尿液測試之總體敏感性及特異性。

圖11展示各種ROC曲線：11a. 關於NMP22 ELISA及uRNA-D之ROC曲線(測試包含四種標記MDK+CDC2+IGFBP5+HOXA13)；及11b. 關於五種標記MDK、CDC2、HOXA13、IGFBP5及IL8Rb之ROC曲線。

圖12由階段、等級、腫瘤位置、腫瘤多發性、血尿症狀、尿液樣本之肌酸酐及性別展示尿液測試之敏感性。表格展示彼等TCC患者中尿液測試呈陽性之數目及百分比。

圖13由診斷、微血尿症、肌酸酐及性別展示尿液測試之特異性。表格展示未患TCC之彼等患者中呈現陰性尿液測試結果之數目及%。

圖14使用五種不同分類器模型(i)線性判別分析(LDA)、(ii)邏輯迴歸(LogReg)、(iii)支持向量機(SVM)、(iv)K最近5鄰算法(KN5N)及(v)分割樹分類器(TREE)展示在IL8Rb存在或不存在下以下標記組合之ROC曲線：(a) MDK、(b) CDC、(c) IGFBP5、(d) HOXA13、(e) MDK+CDC2、(f) MDK+IGFBP5、(g) MDK+HOXA13、(h) CDC2+IGFBP5、(i) CDC+HOXA13、(j) IGF+HOXA13、(k) MDK+CDC2+IGFBP5、(l) MDK+CDC2+HOXA13、(m) MDK+IGFBP5+HOXA13、(n)

CDC2+IGFBP5+HOXA13、(o) MDK+CDC2+IGFBP5+HOXA13。

圖 15 展示 (a) 高達 20% 偽陽性率 (80% 特異性) 之圖 14 之 ROC 曲線的「曲線下面積」(AUC) 且 (b) 展示由包括 IL8Rb 所引起之 AUC 的差值。

圖 16 使用五種不同分類器模型 (i) 線性判別分析 (LDA)、(ii) 邏輯迴歸 (LogReg)、(iii) 支持向量機 (SVM)、(iv) K 最近 5 鄰算法 (KN5N) 及 (v) 分割樹分類器 (TREE) 在不同設定特異性 (a) 80%、(b) 85%、(c) 90%、(d) 95%、(e) 98% 下展示四種標記 MDK、CDC2、IGFBP5 及 HOXA13 之組合的敏感性。

圖 17 展示在不同設定特異性 (a) 80%、(b) 85%、(c) 90%、(d) 95%、(e) 98% 下由添加 IL8Rb 所得之敏感性增益，及在不同設定特異性 (f) 80%、(g) 85%、(h) 90%、(i) 95%、(j) 98% 下由添加 IL8Rb 所得之特異性增益。

序 列 表

<110> 紐西蘭商太平洋愛吉生技股份有限公司

<120> 偵測膀胱癌之新穎標記

<130> JX233455PCTPR

<140> 100141506

<141> 2011-11-14

<150> 589251

<151> 2010-11-12

<160> 17

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 360

<212> PRT

<213> 人類

<400> 1

Met Glu Asp Phe Asn Met Glu Ser Asp Ser Phe Glu Asp Phe Trp Lys
1 5 10 15

Gly Glu Asp Leu Ser Asn Tyr Ser Tyr Ser Ser Thr Leu Pro Pro Phe
20 25 30

Leu Leu Asp Ala Ala Pro Cys Glu Pro Glu Ser Leu Glu Ile Asn Lys
35 40 45

Tyr Phe Val Val Ile Ile Tyr Ala Leu Val Phe Leu Leu Ser Leu Leu
50 55 60

Gly Asn Ser Leu Val Met Leu Val Ile Leu Tyr Ser Arg Val Gly Arg
65 70 75 80

Ser Val Thr Asp Val Tyr Leu Leu Asn Leu Ala Leu Ala Asp Leu Leu
85 90 95

Phe Ala Leu Thr Leu Pro Ile Trp Ala Ala Ser Lys Val Asn Gly Trp
100 105 110

Ile Phe Gly Thr Phe Leu Cys Lys Val Val Ser Leu Leu Lys Glu Val
115 120 125

Asn Phe Tyr Ser Gly Ile Leu Leu Leu Ala Cys Ile Ser Val Asp Arg
130 135 140

Tyr Leu Ala Ile Val His Ala Thr Arg Thr Leu Thr Gln Lys Arg Tyr
145 150 155 160

Leu Val Lys Phe Ile Cys Leu Ser Ile Trp Gly Leu Ser Leu Leu Leu
165 170 175

Ala Leu Pro Val Leu Leu Phe Arg Arg Thr Val Tyr Ser Ser Asn Val
180 185 190

Ser Pro Ala Cys Tyr Glu Asp Met Gly Asn Asn Thr Ala Asn Trp Arg
195 200 205

Met Leu Leu Arg Ile Leu Pro Gln Ser Phe Gly Phe Ile Val Pro Leu
 210 215 220

Leu Ile Met Leu Phe Cys Tyr Gly Phe Thr Leu Arg Thr Leu Phe Lys
 225 230 235 240

Ala His Met Gly Gln Lys His Arg Ala Met Arg Val Ile Phe Ala Val
 245 250 255

Val Leu Ile Phe Leu Leu Cys Trp Leu Pro Tyr Asn Leu Val Leu Leu
 260 265 270

Ala Asp Thr Leu Met Arg Thr Gln Val Ile Gln Glu Thr Cys Glu Arg
 275 280 285

Arg Asn His Ile Asp Arg Ala Leu Asp Ala Thr Glu Ile Leu Gly Ile
 290 295 300

Leu His Ser Cys Leu Asn Pro Leu Ile Tyr Ala Phe Ile Gly Gln Lys
 305 310 315 320

Phe Arg His Gly Leu Leu Lys Ile Leu Ala Ile His Gly Leu Ile Ser
 325 330 335

Lys Asp Ser Leu Pro Lys Asp Ser Arg Pro Ser Phe Val Gly Ser Ser
 340 345 350

ser Gly His Thr Ser Thr Thr Leu
 355 360

<210> 2
 <211> 2880
 <212> DNA
 <213> 人類

<400> 2
 aggttcaaaa cattcagaga cagaaggtgg atagacaaat ctccaccttc agactggtag 60
 gctcctccag aagccatcag acaggaagat gtgaaaatcc ccagcactca tcccagaatc 120
 actaagtggc acctgtcctg ggccaaagtc ccaggacaga cctcattggt cctctgtggg 180
 aatacctccc caggagggca tcctggattt cccccttgca acccagggtca gaagtttcat 240
 cgtcaagggt gtttcatctt ttttttctg tctaacagct ctgactacca cccaaccttg 300
 aggcacagtg aagacatcgg tggccactcc aataacagca ggtcacagct gctcttctgg 360
 aggtgtccta caggtgaaaa gccacgcgac ccagtcagga ttaagtta cctcaaaaat 420
 ggaagathtt aacatggaga gtgacagctt tgaagatttc tggaagggtg aagatcttag 480
 taattacagt tacagctcta ccctgcccc ttttctacta gatgccgccc catgtgaacc 540
 agaatccctg gaaatcaaca agtattttgt ggtcattatc tatgccctgg tattctgct 600
 gagcctgctg gaaaactccc tcgtgatgct ggtcatctta tacagcaggg tcggccgctc 660

cgtcactgat	gtctacctgc	tgaacctagc	cttggccgac	ctactctttg	ccctgacctt	720
gccccatctgg	gccgcctcca	aggtgaatgg	ctggattttt	ggcacattcc	tgtgcaaggt	780
ggtctcactc	ctgaaggaag	tcaacttcta	tagtggcatc	ctgctactgg	cctgcatcag	840
tgtggaccgt	tacctggcca	ttgtccatgc	cacacgcaca	ctgaccaga	agcgctactt	900
ggtcaaattc	atatgtctca	gcatctgggg	tctgtccttg	ctcctggccc	tgctgtctt	960
acttttccga	aggaccgtct	actcatcca	tgtagccca	gcctgctatg	aggacatggg	1020
caacaataca	gcaaactggc	ggatgctggt	acggatcctg	ccccagtcct	ttggcttcat	1080
cgtgccactg	ctgatcatgc	tggtctgcta	cggattcacc	ctgctgacgc	tgtttaaggg	1140
ccacatgggg	cagaagcacc	gggcatgcg	ggatcatctt	gctgtcgtcc	tcatcttctt	1200
gctctgctgg	ctgccctaca	acctggctct	gctggcagac	accctcatga	ggaccaggt	1260
gatccaggag	acctgtgagc	gccgcaatca	catcgaccgg	gctctggatg	ccaccgagat	1320
tctgggcatc	cttcacagct	gcctcaacc	cctcatctac	gccttcattg	gccagaagtt	1380
tcgccatgga	ctcctcaaga	ttctagctat	acatggcttg	atcagcaagg	actccctgcc	1440
caaagacagc	aggccttctt	ttgttggtc	ttcttcaggg	cacacttcca	ctactctcta	1500
agacctctg	cctaagtgca	gccccgtggg	gttctctctt	tctcttcaca	gtcacattcc	1560
aagcctcatg	tccactgggt	cttcttggtc	tcagtgtcaa	tgagcccc	attgtggtca	1620
caggaagtag	aggaggccac	gttcttacta	gtttcccttg	catggtttag	aaagcttgcc	1680
ctggtgcctc	acccttgcc	ataattacta	tgctatttgc	tgagctctg	cccctctgc	1740
ccctgagccc	atggcactct	atgttctaag	aagtgaaaat	ctacactcca	gtgagacagc	1800
tctgcatact	cattaggatg	gctagtatca	aaagaaagaa	aatcaggctg	gccaacgggg	1860
tgaaaccctg	tctctactaa	aaatacaaaa	aaaaaaaaaa	attagccggg	cgtgggtggtg	1920
agtgcctgta	atcacagcta	cttgggaggg	tgagatggga	gaatcacttg	aaccggggag	1980
gcagagggtg	cagtgagccg	agattgtgcc	cctgcaactc	agcctgagcg	acagtgagac	2040
tctgtctcag	tccatgaaga	tgtagaggag	aaactggaac	tctcgagcgt	tgctgggggg	2100
gattgtaaaa	tggtgtgacc	actgcagaag	acagtatggc	agctttctc	aaaacttcag	2160
acatagaatt	aacacatgat	cctgcaattc	cacttatagg	aattgaccca	caagaaatga	2220
aagcagggac	ttgaacccat	atgtgtacac	caatattcat	agcagcttat	tcacaagacc	2280
caaaaggcag	aagcaacca	aatgttcac	aatgaatgaa	tgaatggcta	agcaaaatgt	2340
gatatgtacc	taacgaagta	tccttcagcc	tgaaagagga	atgaagtact	catacatggt	2400
acaacacgga	cgaaccttga	aaactttatg	ctaagtgaaa	taagccagac	atcaacagat	2460
aaatagttta	tgattccacc	tacatgaggt	actgagagtg	aacaaattta	cagagacaga	2520
aagcagaaca	gtgattacca	gggactgagg	ggaggggagc	atgggaagtg	acggtttaat	2580
gggcacaggg	tttatgttta	ggatgttgaa	aaagtctctg	agataaacag	tagtgatagt	2640
tgtaccgcaa	tgtgacttaa	tgccactaaa	ttgacactta	aaaatggttt	aaatgggtcaa	2700

ttttgttatg tatatTTTTat atcaatttaa aaaaaaacct gagccccaaa aggtatttta	2760
atcaccaagg ctgattaaac caaggctaga accacctgcc tatatTTTTt gttaaagtat	2820
ttcattcaat atctTTTTTT taataaacca tttttacttg ggtgtttata aaaaaaaaaa	2880
<210> 3	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> 合成	
<400> 3	18
tgcccccca agaccaa	
<210> 4	
<211> 26	
<212> DNA	
<213> 合成	
<400> 4	26
tgattaaagc taacgagcag acagaa	
<210> 5	
<211> 26	
<212> DNA	
<213> 合成	
<400> 5	26
ccttcccttt cttggctttg gccttt	
<210> 6	
<211> 22	
<212> DNA	
<213> 合成	
<400> 6	22
cgttgtacct gcccaattgt ga	
<210> 7	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 合成	
<400> 7	20
gggacgcac actcaacgtt	
<210> 8	
<211> 27	
<212> DNA	
<213> 合成	
<400> 8	27
aagagaaagc agtgcaaacc ttcccgt	
<210> 9	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> 合成	
<400> 9	16
gccgccgcg aataat	

<210> 10
 <211> 28
 <212> DNA
 <213> 合成

<400> 10
 tgtctaccct tatacacaac tccatagg 28

<210> 11
 <211> 31
 <212> DNA
 <213> 合成

<400> 11
 agccgggatc taccataccc attgactaac t 31

<210> 12
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> 合成

<400> 12
 tggaacggcc aaatgtactg 20

<210> 13
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> 合成

<400> 13
 tggcgtattc ccgttcaagt 20

<210> 14
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> 合成

<400> 14
 actctgcccg acgtggtctc cca 23

<210> 15
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> 合成

<400> 15
 ccttgaggca cagtgaagac atc 23

<210> 16
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> 合成

<400> 16
 cctgtaggac acctccagaa gag 23

<210> 17
 <211> 27
 <212> DNA
 <213> 合成

201305350

<400> 17
tggccactcc aataacagca ggtcaca

27

七、申請專利範圍：

1. 一種用於偵測膀胱癌之方法，其包括：
 - (i) 提供生物樣本；及
 - (ii) 偵測該樣本中人類嗜中性白血球標記介白素8受體B(IL8Rb)與一或多種膀胱癌標記(BTM)之含量。
2. 如請求項1之方法，其中藉由將IL8Rb及該一或多種BTM之含量與正常患者及/或膀胱癌患者及/或發炎性疾病患者中之含量相比較，來確定癌症之存在。
3. 如請求項1或請求項2之方法，其中藉由基於IL8Rb及該一或多種BTM之已知表現程度與正常患者及/或膀胱癌患者及/或發炎性疾病患者中之程度確定診斷臨限值，來測定癌症存在之可能性。
4. 如請求項3之方法，其中該臨限值係使用統計學方法來確定。
5. 如請求項4之方法，其中該統計學方法為線性判別分析(LDA)、邏輯迴歸(LogReg)、支持向量機(SVM)、K最近5鄰算法(KN5N)及分割樹分類器(TREE)中之任一者。
6. 如請求項1至5中任一項之方法，其中該一或多種BTM包括至少一種選自圖6或圖7之標記。
7. 如請求項1至6中任一項之方法，其中該一或多種BTM包含MDK、CDC2、HOXA13及IGFBP5。
8. 一種用於偵測膀胱發炎性病況之方法，其包括：
 - (i) 提供來自患者之生物樣本；及
 - (ii) 偵測該樣本中人類嗜中性白血球標記介白素8受體

B(IL8Rb)之含量。

9. 如請求項8之方法，其中藉由將IL8Rb之含量與正常患者及/或膀胱發炎性病況患者中之含量相比較，來確定膀胱發炎性病況之存在。
10. 如請求項1至9中任一項之方法，其中該偵測步驟係藉由偵測mRNA之含量來進行。
11. 如請求項1至9中任一項之方法，其中該偵測步驟係藉由偵測cDNA之含量來進行。
12. 如請求項11之方法，其中該偵測步驟係使用與該cDNA之至少一部分互補之寡核苷酸來進行。
13. 如請求項11之方法，其中該偵測步驟係使用qRT-PCR方法，使用正向引子及反向引子來進行。
14. 如請求項1至9中任一項之方法，其中該偵測步驟係藉由偵測蛋白質之含量來進行。
15. 如請求項1至9中任一項之方法，其中該偵測步驟係藉由偵測肽之含量來進行。
16. 如請求項14或15之方法，其中該偵測步驟係使用針對該標記之抗體來進行。
17. 如請求項14至16中任一項之方法，其中該偵測步驟係使用夾心型免疫分析方法或使用抗體晶片來進行。
18. 如請求項14至16中任一項之方法，其中該抗體係單株抗體。
19. 如請求項14至17中任一項之方法，其中該抗體係多株抗血清。

20. 一種用於偵測膀胱癌之裝置，其包含：基板，其上具有IL8Rb捕捉試劑及針對一或多種膀胱腫瘤標記(BTM)之捕捉試劑；及

與該基板相聯之偵測器，該偵測器能夠偵測與該捕捉試劑相關之表現。

21. 如請求項20之裝置，其中該一或多種BTM包括至少一種選自圖6或圖7之標記。

22. 一種用於偵測膀胱發炎性病況之裝置，其包含：基板，其上具有IL8Rb捕捉試劑；及

與該基板相聯之偵測器，該偵測器能夠偵測與該捕捉試劑相關之表現。

23. 如請求項20至22中任一項之裝置，其中該捕捉試劑係寡核苷酸。

24. 如請求項20至22中任一項之裝置，其中該捕捉試劑係對寡核苷酸、蛋白質或肽具特異性之抗體。

25. 一種用於偵測膀胱癌之套組，其包含：

基板，其上具有IL8Rb捕捉試劑及針對一或多種膀胱腫瘤標記(BTM)之捕捉試劑；

用於觀測該捕捉劑與標記之複合物的構件；試劑；及使用說明。

26. 如請求項25之套組，其中該捕捉試劑係寡核苷酸。

27. 如請求項25之套組，其中該捕捉試劑係對寡核苷酸、蛋白質或肽具選擇性之抗體。

28. 一種用於偵測膀胱癌之方法，其包含以下步驟：

提供來自有患膀胱癌風險之患者的測試樣本；量測該測試樣本中IL8Rb蛋白及一或多種膀胱腫瘤標記(BTM)蛋白之存在；及

將該測試樣本中IL8Rb蛋白及一或多種BTM蛋白之含量與由來自未患膀胱癌之個體之對照樣本及/或患有膀胱發炎性病況之個體之對照樣本所獲得之數值比較。

29. 一種用於篩檢膀胱癌之方法，其包括以下步驟：提供來自測試個體之測試樣本；

量測該測試樣本中IL8Rb及一或多種膀胱腫瘤標記(BTM)之存在；及

將該測試樣本中標記之含量與由來自未患膀胱癌之個體之對照樣本及/或患有膀胱發炎性病況之個體之對照樣本獲得之數值比較。

30. 如請求項29之方法，其中該經偵測之標記係蛋白質或肽。

31. 如請求項29之方法，其中該經偵測之標記係寡核苷酸。

32. 如請求項30之方法，其中該寡核苷酸係DNA。

33. 如請求項30之方法，其中該寡核苷酸係RNA。

34. 如請求項29至33中任一項之方法，其中該量測步驟使用ELISA分析法。

35. 如請求項29至33中任一項之方法，其中該測試樣本係來自尿液。

36. 如請求項29至33中任一項之方法，其中該測試樣本係來自組織、血漿、胃液、血清及糞便。

八、圖式：

基因座 NM_001557 2880 bp mRNA
 定義 智人趨化激素(C-X-C基元)受體2 (CXCR2)，轉錄變體
 1, mRNA.
 寄存編號 NM_001557
 版本 NM_001557.3 GI:269973857
 蛋白質序列："MEDFNMESDSFEDFWKGEDLSNYSSYSLPPFLD AAPCEPESL

EINKYFVVIYALVFLLSLLGNSLVMLVILYSRVGRSVTDVYLLNLALADLLFALTLP
 IWAASKVNGWIFGTFCLKVVSLLKEVNFYSGILLLACISVDRYLAIIVHATRILTQKRY
 LVKFICLS IWGLSLLLALPVLLFRRTVYSSNVSPACYEDMGNNNTANWRMLLRILPQSF
 GFIVPLLIMLCYGFTRLTLEKAHMGQKHRAMRVIFAVVLIFLLCWLPYNLVLLADTL
 MRTQVIQETCERNHIDRALDATEILGILHSLNPLIYAFIGQKFRHGLLKILAIHGL
 ISKDSLPRKSRPSFVGSSSGHTSTTL"

來源

1 aggttcaaaa cattcagaga cagaaggtgg atagacaaaat ctccacctc agactggttag
 61 gctcctccag aagccatcag acaggaagat gtgaaaaatcc ccagcactca tcccagaatc
 121 actaagtggc acctgtcctg ggccaaagtc ccaggacaga cctcattggt cctctgtggg
 181 aatacctccc caggagggca tcttggattt ccccttgca acccaggtca gaagtttcat
 241 cgtcaaggtt gtttcatctt tttttcctg tctaacagct ctgactacca cccaaccttg
 301 aggcacagtg aagacatcgg tggccactcc aataacagca ggtcacagct gctcttctgg
 361 aggtgtccta caggtgaaaa gccacgcgac cagtcagga tttaaagtta cctcaaaaat
 421 ggaagathtt aacatggaga gtgacagctt tgaagatttc tggaaaaggtg aagatcttag
 481 taattacagt tacagctcta ccctgcccc ttttctacta gatgccgcc catgtgaacc
 541 agaatccctg gaaatcaaca agtattttgt ggtcattatc tatgccctgg tattecctgct
 601 gagcctgctg gaaaactccc tcgtgatgct ggtcatctta tacagcaggg tcggccgctc

圖 1

661 cgtcactgat gtctacctgc tgaacctagc cttggccgac ctactctttg ccctgacctt
 721 gcccatctgg gccgcctcca aggtgaatgg ctggattttt ggcacattcc tgtgcaaggt
 781 ggtctcactc ctgaaggaag tcaacttcta tagtggcatc ctgctactgg cctgcatcag
 841 tgtggaccgt tacctggcca ttgtccatgc cacacgcaca ctgaccaga agcgtactt
 901 ggtcaaatc atatgtctca gcactctggg tctgtccttg ctcctggccc tgcctgtctt
 961 acttttccga aggaccgtct actcatccaa tgttagccca gcctgctatg aggacatggg
 1021 caacaataca gcaaacctgg ggatgctgtt acggatcctg cccagtcct ttggcttcat
 1081 cgtgccactg ctgatcatgc tgttctgcta cggattcacc ctgctgacgc tgtttaaggc
 1141 ccacatgggg cagaagcacc gggccatgcg ggtcatcttt gctgtcgtcc tcactctcct
 1201 gctctgctgg ctgccctaca accctgtcct gctggcagac accctcatga ggaccagggt
 1261 gatccaggag acctgtgagc gccgcaatca catcgaccgg gctctggatg ccaccgagat
 1321 tctgggcac cttcacagct gcccaacc cctcatctac gccttcattg gccagaagtt
 1381 tcgccatgga ctccctaaaga ttctagctat acatggcttg atcagcaagg actcccctgc
 1441 caaagacagc aggccttctt ttgttggctc ttcttcaggg cacacttcca ctactctcta
 1501 agacctcctg cctaagtgca gccccgtggg gttcctccct tctcttcaca gtcacattcc
 1561 aagcctcatg tccactggtt ctcttacta gtttcccttg tgcagcccc attgtggtca
 1621 caggaagtag aggaggccac gtttactta gtttcccttg catggttttag aaagcttgcc
 1681 ctggtgcctc accccttgcc ataattacta tgtcatttgc tggagctctg cccatcctgc
 1741 ccctgagccc atggcactct atgttctaag aagtgaaaat ctacactcca gtgagacagc
 1801 tctgcatact cattaggatg gctagtatca aaagaaagaa aatcaggctg gccaacgggg
 1861 tgaaaccttg tcttactaa aaatacaaaa aaaaaaaaa attagccggg cgtggtggtg
 1921 agtgcctgta atcacagcta cttgggaggc tgagatggga gaatcacttg aacccgggag
 1981 gcagagggtg cagtgagccg agattgtgcc cctgcactcc agcctgagcg acagtgagac
 2041 tctgtctcag tccatgaaga tgtagaggag aaactggaac tctcgagcgt tgcctggggg
 2101 gattgtaaaa tgggtgacc actgcagaag acagtatggc agcttctcctc aaaaacttcag
 2161 acatagaatt aacacatgat cctgcaattc cacttatagg aattgaccca caagaaatga
 2221 aagcagggac ttgaacccat atttgtacac caatattcat agcagcttat tcacaagacc
 2281 caaaaggcag aagcaaccca aatgttcatc aatgaatgaa tgaatggcta agcaaatgt
 2341 gatattgacc taacgaaagta tccttcagcc tgccttcagc atgaagtact catacatggt
 2401 acaacacgga cgaaccttga aaactttatg ctaagtgaaa taagccagac atcaacagat

圖 1 續

2461 aaatagttta tgattccacc tacatgaggt actgagagtg aacaaattta cagagacaga
2521 aagcagaaca gtgattacca gggactgagg ggaggggagc atgggaagtg acggtttaat
2581 gggcacaggg tttatgttta ggatgttgaa aaagtctctgc agataaacag tagtgatagt
2641 tgtaccgcaa tgtgacttaa tgccactaaa ttgacactta aaaatggttt aaatggtcaa
2701 ttttgttatg tataatttat atcaatttaa aaaaaaacct gagccccaaa aggtatttta
2761 atcaccaagg ctgattaaac caaggctaga accacctgcc tataattttt gttaaatgat
2821 ttcattcaat atcttttttt taataaacca tttttaçttg ggtgtttata aaaaaaaaa

圖 1 續

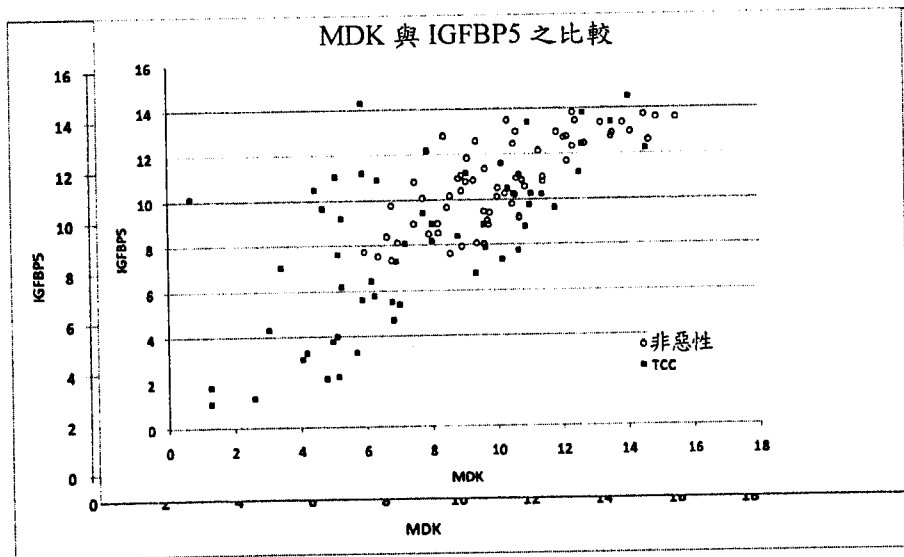


圖 2a

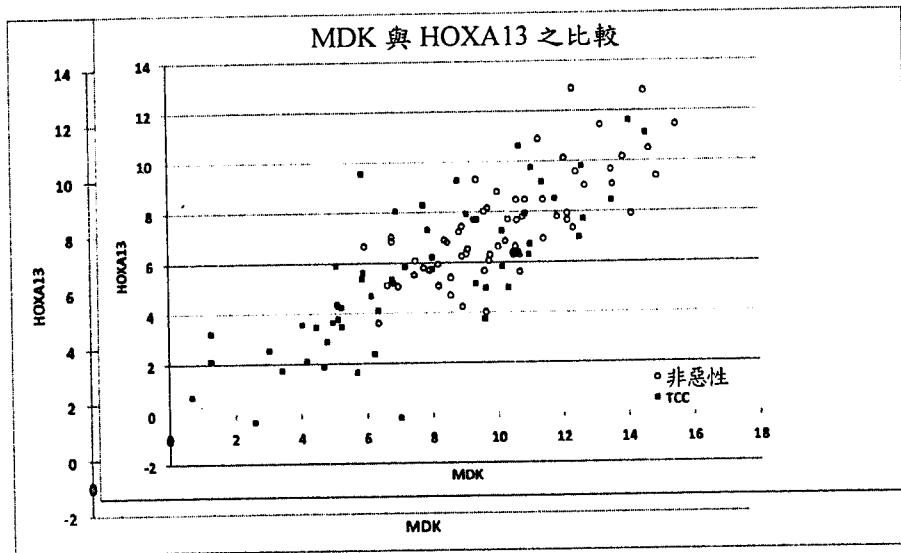


圖 2b

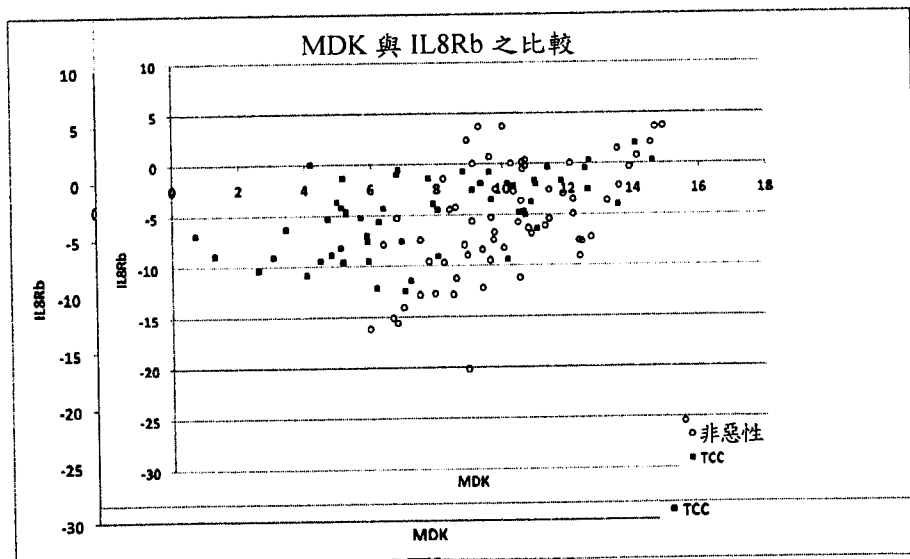


圖 2c

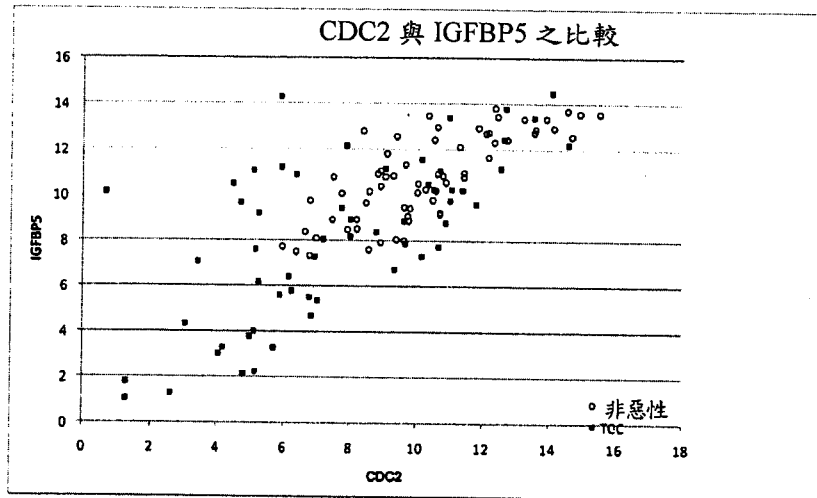


圖 2d

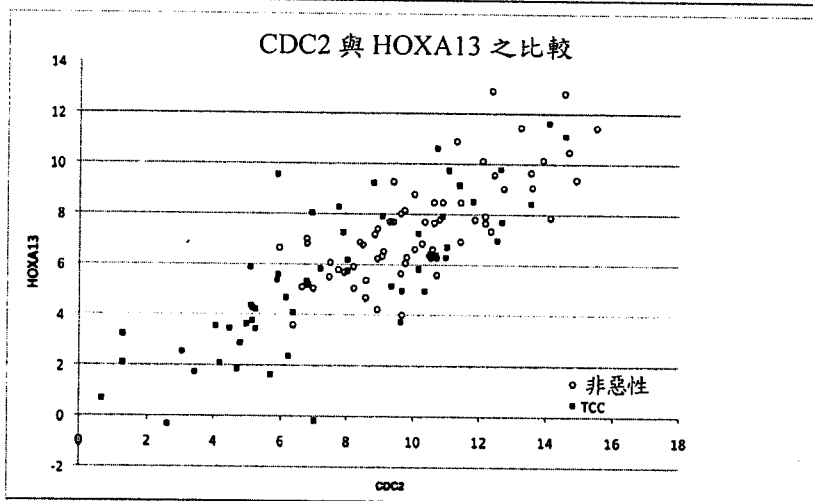


圖 2e

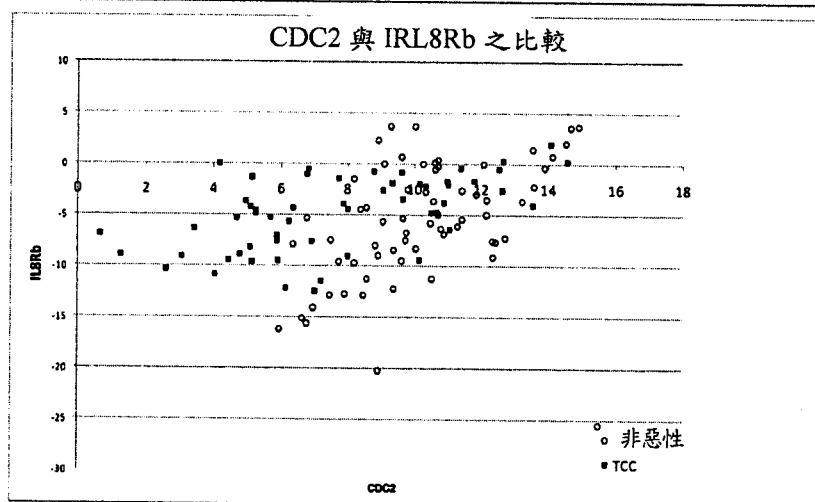


圖 2f

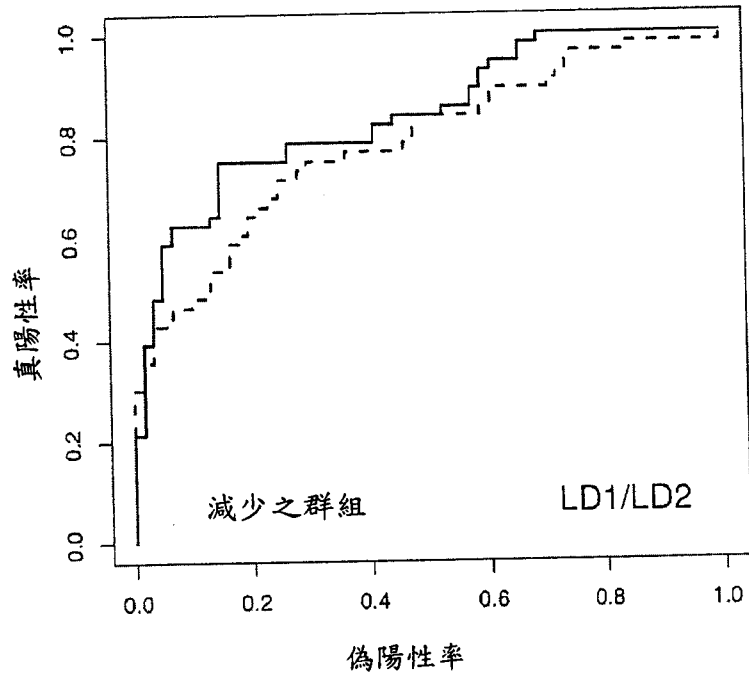


圖3a

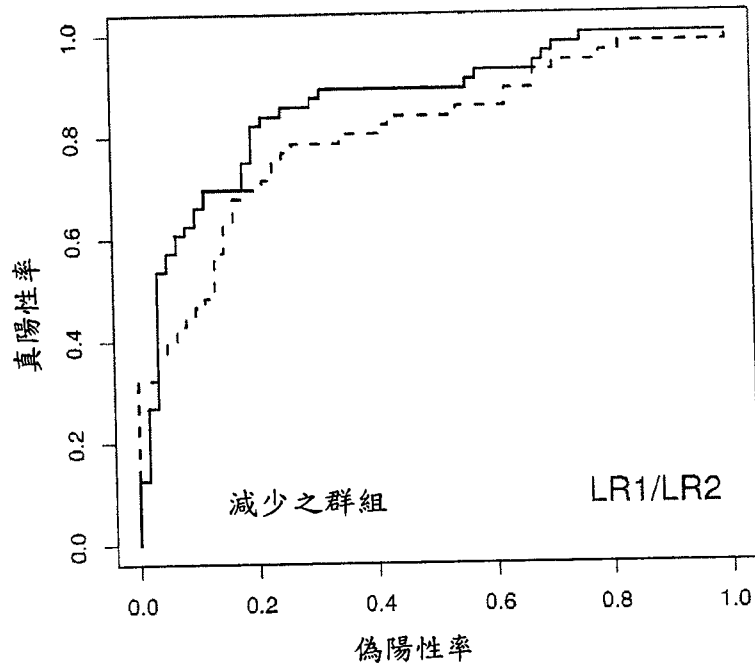


圖3b

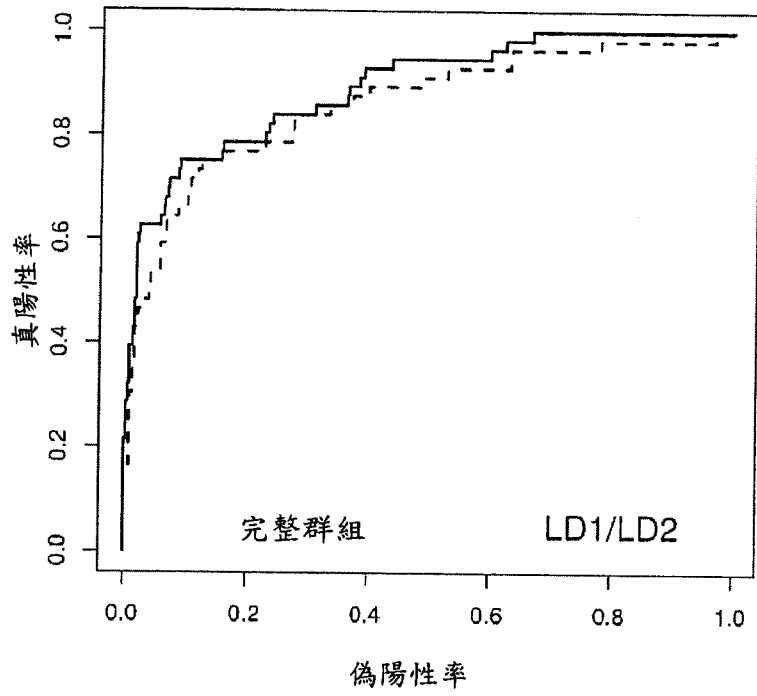


圖4a

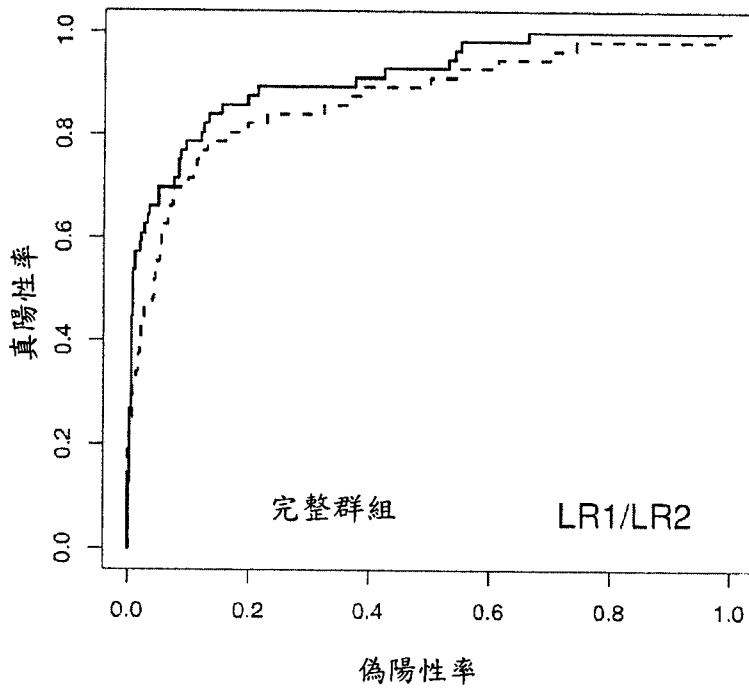


圖4b

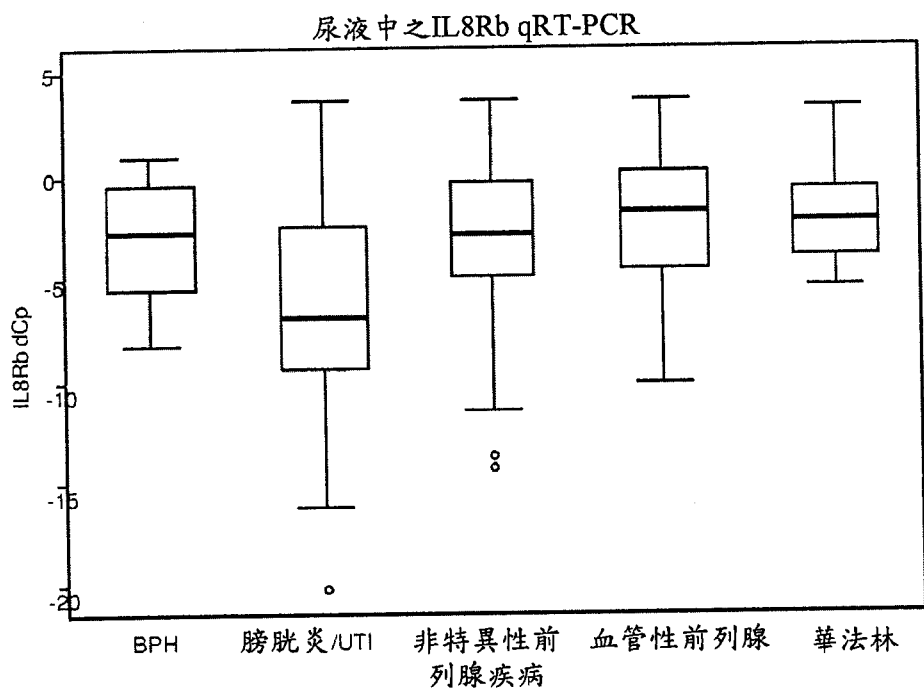


圖5

基因名稱 / 符號	蛋白質 寄存編號	mRNA 參考序列 寄存編號	MWG 探針名稱	中值 數變化	t 測試	威爾科克 森測試	SAM	級分	腫瘤組織 中值強度 級數	非惡性 組織中值 強度級數	血液
r38同源物 基因家族 成員B (RHOB), mRNA	NP_004031.1	NIM_004040.2	mwghuman3 OK#A:08114	-2.684592	2.13794E- 10	2.25758E -09	-10.53678	38	8789.5	4176	23
假定蛋白 FLJ21511 (FLJ21511), mRNA	NP_079363.1	NIM_025087.1	mwghuman3 OK#A:00410	-2.080908	2.54894E- 11	3.22908E -08	-6.925773	68	14455	9272.5	0
配對盒 基因8 (PAX8), 轉錄變體 PAX8A, mRNA	NP_003457.1	NIM_003466.3	mwghuman3 OK#B:3648	-1.961896	4.71674E- 11	4.07014E -08	-6.806281	82	19419	12998.5	0
無義轉錄物 UPF3調控因 子同源物A (酵母), (UPF3A), 轉錄變體 1, mRNA	NP_075387.1	NIM_023011.2	mwghuman3 OK#A:06295	-3.84007	1.03703E- 13	3.34027E -08	-7.811653	96.5	5663.5	1825	0
白三烯 B4 12-羧基脫氫酶 (LTB4DH), mRNA	NP_036344.1	NIM_012212.2	mwghuman3 OK#B:8686	-5.034613	3.08873E- 10	1.41836E -07	-6.436167	122.5	11340.5	3138	0

圖6

基因名稱/ 符號	蛋白質 寄存編號	mRNA參考序 列寄存編號	MWG探針 名稱	中值倍 數變化	t測試	威爾科克 森測試	SAM	級分	腫瘤組織 中值強度 級數	非惡性 組織中值 強度級數	血液
RAB11 家族相 互作用蛋白 (I類) (RAB11FIP2), mRNA	NP_055719.1	NM_014904.1	mwghuman3 OK#A:10479	-1.993629	4.57925E- 09	5.83951E- 08	-7.711624	156	19636.5	12951	0
TSC22 結構域 家族, 成員 1 (TSC22D1), 轉錄變體 2, mRNA	NP_006013.1	NM_006022.2	mwghuman3 OK#A:00577	-2.133065	1.12033E- 07	1.8543E- 07	-7.698568	156.5	8415	6130	1
亞硫酸鹽氧化酶 (SUOX), 編碼粒線體蛋 白之核基因, 轉錄變體 1, mRNA	NP_000447.2	NM_000456.2	mwghuman3 OK#A:05512	-1.622803	4.52404E- 10	5.29156E- 09	-6.728892	223	11312.5	8789.5	0
三十四肽重複序列 結構域 21A (TTC21A), mRNA	NP_665698.1	NM_145755.1	mwghuman3 OK#B:6976	-2.976809	2.11314E- 07	4.28806E- 07	-6.286432	225	8375.5	3870.5	1

圖6 (續)

基因名稱/ 符號	蛋白質 寄存編號	mRNA參考序 列寄存編號	MWG探針 名稱	中值倍 數變化	t-測試	威爾科克 森測試	SAM	級分	腫瘤組織 中值強度 級數	非惡性 組織中值 強度級數	血液
RAS p21 蛋白活化劑 (GTP酶活化 蛋白) 1 (RAS1), 轉錄變體 2, mRNA	NP_072179.1	NM_022650.1	mwghuman3 OK#A:08292	-1.947454	3.74564E- 09	2.68048E -06	-5.99299	235	6895.5	5277.5	7
ensembl genscan 預測法		AC024384.3.1 07975.119435 .1	mwghuman3 OK#C:6641	-2.471322	4.47058E- 08	1.54585E -06	-6.085076	255.5	3327.5	1537	
ensembl genscan 預測法		AL031669.28. 1.94224.1	mwghuman3 OK#C:0930	-1.774123	6.77812E- 09	1.13272E -06	-5.56116	288.5	4367	3218	
聯合蛋白, DNA 複製抑制劑 (GMNIN), mRNA	NP_056979.1	NM_015895.3	mwghuman3 OK#A:03435	-2.046753	1.94846E- 07	4.07898E -06	-5.99032	311	11844	8413.75	2
脂肪酸結合 蛋白 1, 肝 (FABP1), mRNA	NP_001434.1	NM_001443.1	mwghuman3 OK#A:09506	-1.985247	2.20148E- 06	6.83453E -07	-6.750782	312.5	25595	19500.75	0
v-jun肉瘤 病毒 17 癌基因同 源物 (禽類)(JUN), mRNA	NP_002219.1	NM_002228.3	mwghuman3 OK#A:04848	-3.222311	6.2171E- 07	4.59274E -06	-6.383849	318.5	12139	5321.5	11

圖6 (續)

基因名稱/ 符號	蛋白質 寄存編號	mRNA參考序 列寄存編號	MWG探針 名稱	中值倍 數變化	t測試	威爾科克 森測試	SAM	級分	腫瘤組織 中值強度 級數	非惡性 組織中值 強度級數	血液
跨膜及捲曲螺旋結構域4 (TMCC4), mRNA	NP_859070.2	NM_181719.2	mwghuman3 OK#B:3094	-1.799143	8.41415E- 09	3.21175E- 06	-5.702577	322.5	4584.5	3158	5
ensembl genscan 預測法		AP002080.2.3 7398.74587.1	mwghuman3 OK#C:4035	-1.860121	5.75299E- 08	1.01121E- 07	-7.300326	332.5	4972.5	2643	
突觸結合蛋白樣2(SYTL2), 轉錄變體 b, mRNA	NP_115755.2	NM_032379.3	mwghuman3 OK#B:9411	-2.343357	4.07526E- 10	9.87494E- 09	-7.993821	342	19920	12053.5	0
細胞週期素G1 (CCNG1), 轉錄變體 1, mRNA	NP_004051.1	NM_004060.3	mwghuman3 OK#B:5261	-1.83737	2.79204E- 08	4.64998E- 07	-6.214776	365	9269.5	4453	7
F盒蛋白 34 (FBXO34), mRNA	NP_060413.2	NM_017943.2	mwghuman3 OK#B:4885	-1.801846	1.15594E- 06	1.13272E- 06	-7.165506	365.5	17957.5	13192.75	5
假定蛋白 xp_097916 loc150582		XM_097916	mwghuman3 OK#B:6228	-2.291304	2.69775E- 08	3.84322E- 06	-5.299383	375	3591	1276	
含RNA假尿苷 酸合成酶結 構域4 (RPUSD4), mRNA	NP_116184.1	NM_032795.1	mwghuman3 OK#B:6888	-1.588438	2.0145E- 10	1.14227E- 08	-8.404434	407	15747.5	11247	5

圖6 (續)

基因名稱/ 符號	蛋白質 寄存編號	mRNA參考序 列寄存編號	MWG探針 名稱	中值倍 數變化	t測試	威爾科克 森測試	SAM	級分	腫瘤組織 中值強度 級數	非惡性 組織中值 強度級數	血液
WD 重複序列結 構域 33 (WDR33), 轉錄變體 2, miRNA	NP_0010066 23.1	NM_0010066 22.1	mwghuman3 OK#A:08115	-1.765322	1.47232E- 07	1.45307E -06	-6.190057	413	14876	13787.5	8
FLJ20859 基因 (FLJ20859), 轉錄變體 1, miRNA	NP_0010251 62.1	NM_0010299 91.1	mwghuman3 OK#A:10470	-1.708985	8.133E-08	1.13272E -06	-6.182853	420.5	3781	2693.75	
活化轉錄 因子3 (ATF3), 轉錄變體 2, miRNA	NP_004015.3	NM_004024.3	mwghuman3 OK#A:00568	-3.134291	8.40437E- 06	1.51698E -07	-7.446028	421	13832.5	5301.25	3
細胞色素 P450, 家族 3, 亞家族 A, 多肽 5 (CYP3A5), miRNA	NP_000768.1	NM_000777.2	mwghuman3 OK#A:04559	-2.482162	7.0225E- 08	1.9772E- 06	-4.813425	451.5	20350.5	12190.5	2
ensembl genscan 預測法		AL161725.13. 1.181179.3	mwghuman3 OK#C:3443	-1.955495	1.19555E- 09	9.24336E -06	-5.681512	455	2738.5	1799	
KIT 配位體 (KITLG), 轉錄變體 b, miRNA	NP_000890.1	NM_000899.3	mwghuman3 OK#A:07355	-4.28251	3.8867E- 06	7.23184E -07	-5.884133	470	19497	10599.75	2

圖6 (續)

基因名稱/ 符號	蛋白質 寄存編號	mRNA參考序 列寄存編號	MWG探針 名稱	中值倍 數變化	t 測試	威爾科克 森測試	SAM	級分	腫瘤組織 中值強度 級數	非惡性 組織中值 強度級數	血液
補體衰變 加速因子 (CD55, 克羅默 氏 (Cromer) 血型系統) (DAF), mRNA	NP_000565.1	NM_000574.2	mwghuman3 OK#A:06760	-2.146033	1.44112E- 06	6.53282E -06	-5.668164	471.5	9806.5	4753.25	10
溶質載體 家族25 (粒線體載體; 磷酸鹽載體), 成員23 (SLC25A23), mRNA	NP_077008.2	NM_024103.2	mwghuman3 OK#A:05530	-1.465915	7.79426E- 09	8.80903E -07	-5.741772	497	16285.5	12418.75	4
無翅型MMTV 整合位點 家族, 成員 2B (WNT2B), 轉錄變體WNT- 2B1, mRNA	NP_004176.2	NM_004185.2	mwghuman3 OK#A:05696	-10.745275	2.92382E- 12	3.19726E -07	-6.175471	501	10716	2016.25	0
原鈣黏蛋白γ 亞家族A, 12 (PCDHGA12), 轉錄變體1, mRNA	NP_003726.1	NM_003735.2	mwghuman3 OK#A:03993	-2.070447	2.89557E- 07	6.92439E -06	-4.982742	511	2537	1931.5	0

圖6 (續)

基因名稱/ 符號	蛋白質 寄存編號	mRNA參考序 列寄存編號	MWG探針 名稱	中值倍 數變化	t測試	威爾科克 森測試	SAM	級分	腫瘤組織 中值強度 級數	非惡性 組織中值 強度級數	血液
ensembl gencan 預測法		AC010828.3. 125573.1581 93.2	mwghuman3 OK#C:4737	-1.679465	2.34945E- 07	6.18322E -07	-5.341693	511	26962	25287.75	
嗅覺受體,家族 1,亞家族D, 成員5 (OR1D5), mRNA	NP_055381.1	NM_014566.1	mwghuman3 OK#A:08766	-1.640751	5.38884E- 08	4.32856E -06	-5.134756	539.5	1644	1134	0
G蛋白質偶 合受體 126 (GPR126), 轉錄變體 b1, mRNA	NP_940971.1	NM_198569.1	mwghuman3 OK#B:2989	-2.181735	3.9002E- 07	1.05021E -05	-5.047901	549	15965.5	8040.75	0
類似於 ba408e5.4新 類蛋白dmpk 樣cdc42結合 激酶β cdc42bpb loc144850		XM_090553	mwghuman3 OK#B:9158	-4.265957	2.3863E- 08	5.29006E -07	-6.259229	573	1784	632	
泛素特異 性蛋白酶 9, Y聯結 (脂肪面樣, 果蠅) (USP9Y), mRNA	NP_004645.2	NM_004654.3	mwghuman3 OK#A:10655	-1.584065	3.40815E- 07	8.23838E -06	-5.287284	587	10035.5	7858.25	1

圖6 (續)

基因名稱/ 符號	蛋白質 寄存編號	mRNA參考序 列寄存編號	MWG探針 名稱	中值倍 數變化	t測試	威爾科克 森測試	SAM	級分	腫瘤組織 中值強度 級數	非惡性 組織中值 強度級數	血液
ensembl genscan 預測法		AC022554.2.1 1725.14597.1	mwghuman3 OK#C:7523	-2.800527	1.74508E- 07	6.41199E -07	-5.902891	597	3330	1296	
溶質載體 家族 35 (CMP-唾液 酸轉運體), 成員 A1 (SLC35A1), mRNA	NP_006407. 1	NIM_006416.2	mwghuman3 OK#B:6203	-1.879113	1.20877E- 06	5.48118E -06	-5.297694	606	20639	15436.75	1
在核苷酸位置 範圍內報導之 細胞株sc30 t 受體α鏈v-j接 合區.tcr v 29.1.j 之編碼序列		U14083	mwghuman3 OK#B:9790	-2.442854	9.94216E- 08	1.14277E -08	-7.365379	617	6673	2661.5	
染色體 2 開放 讀碼框 33 (C2orf33), mRNA	NP_064579. 3	NIM_020194.4	mwghuman3 OK#A:06988	-1.615311	3.24982E- 07	9.24336E -06	-5.392632	624	11555.5	8868.25	4
ensembl genscan 預測法		AC073108.7.1 14033.192530 .1	mwghuman3 OK#C:4991	-2.137812	1.453E-05	1.06394E -06	-6.345675	650.5	9963.5	5676.75	

圖6 (續)

基因名稱/ 符號	蛋白質 寄存編號	mRNA參考序 列寄存編號	MWG探針 名稱	中值倍 數變化	t測試	威爾科克 森測試	SAM	級分	腫瘤組織 中值強度 級數	非惡性 組織中值 強度級數	血液
UDP-N-乙酰 基- α -D-胺基 半乳糖： 多肽 N-乙酰 基胺基半乳糖 基轉移酶 7 (GALNT7), mRNA	NP_059119. 1	NM_017423.1	mwghuman3 OK#A:01420	-1.401046	7.53042E- 08	1.13272E -06	-6.143981	656.5	10573	8997.75	2
染色體 11 開 放讀碼框 1 (C11orf1), mRNA	NP_073598. 1	NM_022761.1	mwghuman3 OK#A:01834	-1.81726	1.38032E- 06	1.22937E -05	-5.104229	673.5	12025.5	9585.25	0
異源性核糖 核蛋白H2 (H') (HNRPH2), 轉錄變體 1, mRNA	NP_062543. 1	NM_019597.3	mwghuman3 OK#A:08547	-2.03901	2.40065E- 06	6.16248E -06	-5.465662	684	777	472	9
維爾納氏症候群 (Werner syndrome) (WRN), mRNA	NP_000544. 1	NM_000553.2	mwghuman3 OK#A:03163	-1.605462	7.49706E- 08	6.16248E -06	-4.681771	696	4585	4351.25	3
ensembl genscan 預測法		AC040160.3.6 1245.138821. 5	mwghuman3 OK#C:7317	-4.953847	7.54477E- 12	1.43666E -08	-6.602968	706.5	4523.5	744.5	

圖6 (續)

基因名稱/ 符號	蛋白質 寄存編號	mRNA參考序 列寄存編號	MWG探針 名稱	中值倍 數變化	t測試	威爾科克 森測試	SAM	級分	腫瘤組織 中值強度 級數	非惡性 組織中值 強度級數	血液
內收蛋白3 (γ) (ADD3), 轉錄變體1, mRNA	NP_058432.1	NM_016824.3	mwghuman3 OK#B:5211	-2.092475	1.34331E- 05	1.16156E -05	-5.883251	716	7668.5	4808.75	8
經基類固醇 脫氫酶樣2 (HSDL2), mRNA	NP_115679.2	NM_032303.2	mwghuman3 OK#B:3888	-2.1317	9.39999E- 07	5.81228E -06	-5.58267	732.5	7276.5	5055	2
DNA損傷誘導 轉錄物4 (DDIT4), mRNA	NP_061931.1	NM_019058.2	mwghuman3 OK#B:2115	-2.660775	6.68834E- 05	5.16818E -06	-5.969252	750	10960.5	5062.75	12
RNA結合蛋白, 自體抗原性 (hmRNP關聯性 含致死章同 源物(小鼠)) (RALY), 轉錄變體1, mRNA	NP_057951.1	NM_016732.1	mwghuman3 OK#A:06376	-1.901576	1.7076E- 07	4.32856E -06	-4.392163	750.5	977	386.5	26

圖6 (續)

基因名稱/ 符號	蛋白質 寄存編號	mRNA參考序 列寄存編號	MWG探針 名稱	中值倍 數變化	t測試	威爾科克 森測試	SAM	級分	腫瘤組織 中值強度 級數	非惡性 組織中值 強度級數	血液
醣基CoA合 成酶中鏈家 族成員 3 (ACSM3), 轉錄變體 1, mRNA	NP_005613.2	NM_005622.3	mwghuman3 OK#B:9076	-1.967123	1.7751E- 05	7.39836E -06	-5.050721	765.5	18906.5	12252.25	3
BCL2關聯 性抗凋亡 基因 (BAG1), mRNA	NP_004314.3	NIM_004323.3	mwghuman3 OK#A:09581	-2.525417	2.13163E- 08	5.29006E -07	-5.934904	776	9031	4503.5	1
神經前驅體細 胞表現,發育 下調基因4 (NEDD4), 轉錄變體 1, mRNA	NP_006145.1	NIM_006154.1	mwghuman3 OK#B:7862	-1.900818	3.7763E- 06	8.23334E -06	-5.249282	781	15497	12075	2
染色體7開放 讀碼框19 (C7orf19), mRNA	NP_116220.1	NM_032831.1	mwghuman3 OK#B:2324	-1.780735	4.63759E- 06	0.000016 624	-5.43532	783	11586.5	6704.75	16
鈣蛋白磷13 (CAPN13), mRNA	NP_653176.2	NM_144575.2	mwghuman3 OK#B:6754	-1.542431	4.41704E- 06	5.81228E -06	-4.843249	808.5	23318	19953.5	0
同源異型盒B2 (HOXB2), mRNA	NP_002136.1	NM_002145.2	mwghuman3 OK#A:01639	-2.702649	2.94498E- 11	5.08294E -08	-6.774876	814.5	11537.5	6408	3

圖6 (續)

基因名稱/ 符號	蛋白質 寄存編號	mRNA參考序 列寄存編號	MWG探針 名稱	中值倍 數變化	t測試	威爾科克 森測試	SAM	級分	腫瘤組織 中值強度 級數	非惡性 組織中值 強度級數	血液
含捲曲螺旋 結構域28A (CCDC28A), mRNA	NP_056254.1	NM_015439.2	mwghuman3 OK#B:3128	-1.960606	1.97345E- 06	5.48118E- 06	-5.330597	826	19022	14223.75	4
肌織生成調 節因子1 (MIR-1), 轉錄變體1, mRNA	NP_056303.2	NM_015488.3	mwghuman3 OK#B:3179	-1.526799	1.22924E- 05	6.92439E- 06	-5.874478	832	13007	10755.75	6
鳥嘌呤核甘 酸結合蛋白 (G蛋白), β 2多肽樣1 (GNB2L1), mRNA	NP_006089.1	NM_006098.4	mwghuman3 OK#C:0841	-1.789085	2.16356E- 06	4.35419E- 05	-4.900058	844.5	1710	1178	106
含血影蛋白重複 序列, 核包膜1 (SYNE1), 轉錄變體 β , mRNA	NP_056108.1	NM_015293.1	mwghuman3 OK#B:9104	-1.414534	7.52733E- 07	3.02433E- 06	-5.983107	851	20159.5	17233.75	64
ensembl genscan 預測法		AL021155.1.1 .107603.5	mwghuman3 OK#C:7334	-1.766409	2.12121E- 06	2.01355E- 05	-4.468876	853	1264	847.5	

圖6 (續)

基因名稱/ 符號	蛋白質 寄存編號	mRNA參考序 列寄存編號	MWG探針 名稱	中值倍 數變化	t測試	威爾科克 森測試	SAM	級分	腫瘤組織 中值強度 級數	非惡性 組織中值 強度級數	血液
骨形態發生 蛋白受體, IA型 (BMPRI1A), mRNA	NP_004320.2	NM_004329.2	mwghuman3 OK#A:02484	-1.558632	2.22237E- 07	1.22937E -05	-4.618211	874.5	5116	5037.5	4
含IQ基元BI (IQCB1), 轉錄變體 1, mRNA	NP_0010188 64.1	NM_0010235 70.1	mwghuman3 OK#B:4020	-1.646698	2.79495E- 05	1.62908E -05	-5.169855	882.5	10922	8773.5	2
ensembl genscan 預測法		AC069502.9.1 .18380.1	mwghuman3 OK#C:3663	-1.464573	6.94397E- 07	2.53657E -05	-4.951029	901	21078	19035	
類似於死亡 相關蛋白 (LOC92196), mRNA	NP_0010179 20.1	NM_0010179 20.1	mwghuman3 OK#B:6718	-2.553467	5.76345E- 07	7.76152E -07	-5.221107	907	29255	15868	0
ensembl genscan 預測法		AC012203.4.1 05191.123571 .1	mwghuman3 OK#C:4578	-1.438718	3.21936E- 05	4.85862E -07	-5.989899	907	27071.5	25867.5	
ensembl genscan 預測法mwg 寡核苷酸匹 配該等參考 序列編號 NIM_000986		AL158153.8.4 5139.113162. 3	mwghuman3 OK#C:2173	-2.089238	4.80586E- 07	4.32856E -06	-5.395407	909.5	1290	1010.25	

圖6 (續)

基因名稱/ 符號	蛋白質 寄存編號	mRNA參考序 列寄存編號	MWG探針 名稱	中值倍 數變化	t測試	威爾科克 森測試	SAM	級分	腫瘤組織 中值強度 級數	非惡性 組織中值 強度級數	血液
生長停滯及 DNA損傷誘 導基因, α (GADD45A), mRNA	NP_001915.1	NM_001924.2	mwghuman3 OK#A:04346	-1.68216	7.53906E- 06	2.67916E- 05	-4.924921	916.5	11634.5	8596.75	3
應激 70 蛋白伴 侶蛋白, 與微粒 體關聯, 60kDa (STCH), mRNA	NP_008879.3	NM_006948.4	mwghuman3 OK#A:05064	-1.761334	4.58163E- 05	1.72268E- 05	-5.784774	916.5	10794	6231.25	5
ensembl genscan 預測法		Z84474.1.1.1 07526.2	mwghuman3 OK#C:0911	-1.884499	1.62444E- 08	2.23413E- 06	-5.434325	933.5	1974	1488.5	
序列類似 家族 44, 成員 B (FAM44B), mRNA	NP_612378.1	NM_138369.1	mwghuman3 OK#B:4192	-1.357114	7.91633E- 07	1.64431E- 06	-6.047548	942.5	15308.5	13004.75	1
ensembl genscan 預測法		AC078789.15. 1.55074.2	mwghuman3 OK#C:6283	-1.786484	1.80836E- 06	3.70831E- 05	-4.861731	948	25553.5	22990.75	
檸檬酸裂 解酶 β 樣 (CLYBL), 轉錄變體 1, mRNA	NP_612124.3	NM_138280.3	mwghuman3 OK#B:8855	-1.444822	1.17336E- 06	5.16818E- 06	-5.775319	953	21231	19330.25	1

圖6 (續)

基因名稱/ 符號	蛋白質 寄存編號	mRNA參考序 列寄存編號	MWG探針 名稱	中值倍 數變化	I測試	威爾科克 森測試	SAM	級分	腫瘤組織 中值強度 級數	非惡性 組織中值 強度級數	血液
ensembl genscan 預測法		AP001015.3.6 6054.115655. 1	mwghuman3 OK#C:3998	-1.709242	1.48259E- 07	7.36585E -05	-4.504002	972.5	3374.5	2739.5	
ensembl genscan 預測法		AL159169.14. 1.86155.2	mwghuman3 OK#C:4465	-1.474035	8.98434E- 07	3.25437E -06	-5.020854	998.5	28575	-28030	
染色體6開放 讀碼框130 (CGorf130), miRNA	NP_659500.1	NM_145063.2	mwghuman3 OK#B:4652	-1.674296	1.77778E- 05	3.32944E -05	-4.846371	1011. 5	14804	10754.75	3
甲基轉移酶樣1 (METTL1), 轉錄變體1, miRNA	NP_005362.1	NM_005371.3	mwghuman3 OK#A:00607	-1.464425	1.73108E- 07	5.48118E -06	-5.447819	1026	943	645.5	2
核小體組裝 蛋白1樣4 (NAP1L4), miRNA	NP_005960.1	NM_005969.3	mwghuman3 OK#A:00706	-1.902267	1.44614E- 05	6.99321E -05	-4.962357	1042. 5	10336.5	8978.5	12
腫瘤蛋白 D52 (TPD52), 轉錄變體3, miRNA	NP_005070.1	NM_005079.2	mwghuman3 OK#A:05633	-1.55805	1.79544E- 06	3.15409E -05	-4.599069	1070	19033	14646.75	4
含EH結構域4 (EHD4), miRNA	NP_644670.1	NM_139265.2	mwghuman3 OK#B:5911	-1.64935	1.97896E- 05	3.70831E -05	-4.903865	1077	12134	9187.5	4

圖6 (續)

基因名稱/ 符號	蛋白質 寄存編號	mRNA參考序 列寄存編號	MWG探針 名稱	中值倍 數變化	t測試	威爾科克 森測試	SAM	級分	腫瘤組織 中值強度 級數	非惡性 組織中值 強度級數	血液
纖維母細胞生 長因子受體4 (FGFR4), 轉錄變體2, mRNA	NP_075252.2	NM_022963.2	mwghuman3 OK#B:8174	-2.638426	2.02402E- 06	3.21175E- 06	-6.251766	1087. 5	17096	9762.5	0
KIAA0674 (KIAA0674), mRNA	XP_376903.2	XM_376903.2	mwghuman3 OK#B:0240	-1.362276	3.68739E- 06	3.62055E- 06	-5.432041	1092. 5	10744	9097.25	4
染色體16 bac系 cit987sk-a- 363e6		U91321	mwghuman3 OK#B:5375	-1.568388	5.91844E- 05	6.53282E- 06	-6.349455	1114. 5	10576.5	6083.25	
ensembl gensecan 預測法		AC073610.11. 63494.102478 .3	mwghuman3 OK#C:1337	-1.828108	1.68631E- 06	1.30096E- 05	-5.253574	1114. 5	1434.5	737	
雄激素 受體(Ar), 轉錄變體1, mRNA	NP_000035.2	NM_000044.2	mwghuman3 OK#A:01003	-1.575215	1.18973E- 07	1.54035E- 05	-4.291628	1120. 5	18067.5	15252.5	0
甲狀腺轉 錄因子1 (TTF1), mRNA	NP_003308.1	NM_003317.3	mwghuman3 OK#A:07197	-1.466987	8.57665E- 07	1.54585E- 06	-6.023277	1124. 5	2139	1026.25	0

圖6 (續)

基因名稱/ 符號	蛋白質 寄存編號	mRNA參考序 列寄存編號	MWG探針 名稱	中值倍 數變化	t測試	威爾科克 森測試	SAM	級分	腫瘤組織 中值強度 級數	非惡性 組織中值 強度級數	血液
含血影蛋白 重複序列核 包膜 1 (SYNE1), 最長轉錄變體, mRNA	NP_892006.1	NM_182961.1	mwghuman3 OK#C:2340	-1.440164	6.37872E- 05	2.15085E -05	-5.805222	1124. 5	26092.5	21681.5	64
ensembl genscan 預測法		AC019084.7.9 3515.134992. 2	mwghuman3 OK#C:5482	-1.55364	1.48892E- 06	7.77593E -06	-5.043927	1126. 5	8785.5	8789.5	
ensembl genscan 預測法		AC026235.12. 9210.157122. 4	mwghuman3 OK#C:3969	-1.693854	8.74991E- 08	0.000122 803	-4.393663	1136. 5	804	493.5	
ensembl genscan 預測法		AP002840.1.9 9623.121675. 1	mwghuman3 OK#C:5950	-1.784079	2.96992E- 05	7.75722E -05	-4.69759	1156	16693.5	14033.25	
CDC樣激酶1 (CLK1), 轉錄變體 1, mRNA	NP_004062.2	NM_004071.2	mwghuman3 OK#A:07840	-2.034707	6.15281E- 05	6.99321E -05	-5.146308	1157. 5	12199	7934.75	4
脂質1 (LPIN1), mRNA	NP_663731.1	NM_145693.1	mwghuman3 OK#B:8172	-1.851742	1.40757E- 07	2.98753E -05	-4.301729	1159. 5	3757	2609	2
核纖層蛋白A/C (LMNA), 轉錄變體 2, mRNA	NP_005563.1	NM_005572.2	mwghuman3 OK#A:08943	-1.724223	9.63727E- 05	5.67358E -05	-5.305029	1162. 5	4447	3295	10
ensembl genscan 預測法		AC079456.15. 119608.15149 0.1	mwghuman3 OK#C:3309	-1.39662	6.38081E- 06	4.32856E -06	-6.439308	1169. 5	26755.5	26493.5	

圖6 (續)

基因名稱/ 符號	蛋白質 寄存編號	mRNA參考序 列寄存編號	MWG探針 名稱	中值倍 數變化	t測試	威爾科克 森測試	SAM	級分	腫瘤組織 中值強度 級數	非惡性 組織中值 強度級數	血液
類似於 niken cdna 1500002b03 純系 mgc:12928 圖像:429841 4		BC007768	mwghuman3 OK#B:4242	-1.518362	5.21322E- 06	3.51403E -05	-4.463332	1171	21159	20375	
ensembl genscan 預測法		AC027086.2.2 3033.31927.1	mwghuman3 OK#C:6982	-1.659003	1.16119E- 11	3.82785E -07	-6.295271	1172. 5	2757	2062.75	
玻尿酸胺基 葡萄糖苷酶 3 (HYAL3), mRNA	NP_003540.2	NM_003549.2	mwghuman3 OK#A:09529	-2.01277	6.70905E- 08	1.16156E -05	-4.684969	1175	4326	3464.5	4
ensembl genscan 預測法		AC083822.10. 126464.12912 2.1	mwghuman3 OK#C:9101	-1.479602	6.01319E- 06	2.53657E -05	-4.526959	1177	22091.5	20578.5	
VprBP蛋白 (VprBP), mRNA	NP_055518.1	NM_014703.1	mwghuman3 OK#B:0332	-1.720326	3.28082E- 05	2.40122E -05	-5.246863	1178	17312.5	14031	0
核RNA輸出 因子1 (NXF1), mRNA	NP_006353.2	NM_006362.3	mwghuman3 OK#B:1047	-1.485619	7.48559E- 05	1.62908E -05	-5.176445	1195. 5	15210	14049.75	20
空運氣孔 同源物 2 (果蠅) (EMX2), mRNA	NP_004089.1	NM_004098.2	mwghuman3 OK#B:9279	-1.745086	9.4996E- 09	5.64117E -07	-5.709572	1199. 5	19380	10749.25	0
同源異型盒D8 (HOXD8), mRNA	NP_062458.1	NM_019558.2	mwghuman3 OK#B:3465	-1.41555	6.70306E- 08	2.1019E- 06	-5.674131	1206	9672.5	7512.25	0

圖6 (續)

基因名稱/ 符號	蛋白質 寄存編號	mRNA參考序 列寄存編號	MWG探針 名稱	中值倍 數變化	t測試	威爾科克 森測試	SAM	級分	腫瘤組織 中值強度 級數	非惡性 組織中值 強度級數	血液
h2591之 pro2591 預測蛋白		AF119886	mwghuman3 OK#B:1001	-1.487408	7.83971E- 05	1.30297E -05	-4.929888	1212	27543.5	26699	0
ensembl genscan 預測法		AC016432.3.1 6946.19371.1	mwghuman3 OK#C:6058	-3.528975	4.33482E- 13	5.08294E -08	-6.731611	1216. 5	3962.5	1303	
ensembl genscan 預測法		AF286885.1.7 6372.115954. 3	mwghuman3 OK#C:7800	-1.83051	1.14443E- 05	5.11795E -05	-4.359199	1218	21163.5	21224.5	
鋅指蛋白25 (KOX 19) (ZNF25), mRNA	NP_659448.1	NM_145011.2	mwghuman3 OK#C:1648	-1.473477	6.43814E- 09	4.35863E -07	-5.84264	1253. 5	21026.5	19171	1
鋅指蛋白626 (ZNF626), mRNA	NP_660340.1	NM_145297.2	mwghuman3 OK#B:4148	-1.773183	2.31455E- 06	6.63845E -05	-4.294361	1266	14806.5	10341	1
生長停滯及 DNA損傷誘 導基因, β (GADD45B), mRNA	NP_056490.1	NM_015675.1	mwghuman3 OK#A:00537	-1.950707	0.0002000 32	2.03519E -05	-5.558029	1270. 5	13309	8615.5	5
星雲狀小體 (NEBL), 轉錄變體1, mRNA	NP_006384.1	NM_006393.1	mwghuman3 OK#A:10459	-1.513391	1.95755E- 05	3.15409E -05	-4.789714	1276	22936	20052.5	1

圖6 (續)

基因名稱/ 符號	蛋白質 寄存編號	mRNA參考序 列寄存編號	MWG探針 名稱	中值倍 數變化	t測試	威爾科克 森測試	SAM	級分	腫瘤組織 中值強度 級數	非惡性 組織中值 強度級數	血液
假定蛋白 pro2832 pro2832		NM_018541	mwghuman3 OK#A:00371	-1.457098	3.06355E- 05	6.99321E- 05	-5.164495	1289. 5	16692.5	14266.5	
環指蛋白44 (RNF44), mRNA	NP_055716.1	NM_014901.4	mwghuman3 OK#A:10680	-1.353366	7.76079E- 07	2.37433E- 06	-5.842265	1292	6288.5	4664.5	1
REX1, RNA 外切核醱酶I 同源物 (釀酒酵母) (REXO1), mRNA	NP_065746.2	NM_020695.2	mwghuman3 OK#B:8218	-1.36867	1.73225E- 05	2.38069E- 05	-5.111364	1305. 5	4933	3309.5	6
嗜酸激酶性受 體 P2Y, G蛋白偶 合, 4 (P2RY4), mRNA	NP_002556.1	NM_002565.3	mwghuman3 OK#A:00433	-1.732075	5.0193E- 08	2.68048E- 06	-5.510614	1309	18307	12139.5	0
ensembl genscan 預測法		AL023804.2.1 .96460.1	mwghuman3 OK#C:5405	-1.533348	1.03637E- 06	2.806E- 05	-4.693772	1313	28610	27980.5	
ensembl genscan 預測法		AL139823.3.4 9422.51911.1	mwghuman3 OK#C:8800	-1.894452	4.41409E- 05	0.000129 14	-4.650026	1320	11214.5	7548	
類似於假 定蛋白 (LOC440804), mRNA	XP_036936.3	XM_036936.3	mwghuman3 OK#B:4832	-4.049648	5.38047E- 11	1.51698E- 07	-6.579174	1332	3647	996.5	0

圖6 (續)

基因名稱/ 符號	蛋白質 寄存編號	mRNA參考序 列寄存編號	MWG探針 名稱	中值倍 數變化	t測試	威爾科克 森測試	SAM	級分	腫瘤組織 中值強度 級數	非惡性 組織中值 強度級數	血液
染色體X開 放讀碼框41 (CXorf41), mRNA	NP_775765.1	NM_173494.1	mwghuman3 OK#C:1526	-1.448331	1.77872E- 05	2.53657E -05	-5.140193	1334	27414	24062.75	0
染色體20開 放讀碼框 152 (C20orf152), mRNA	NP_543024.1	NM_080834.1	mwghuman3 OK#B:3251	-1.948612	6.84261E- 06	1.82138E -05	-4.987586	1349	10775	8652.5	0
ensembl genscan 預測法		AL390766.11. 35686.142382 .1	mwghuman3 OK#C:4546	-1.516487	5.60986E- 05	4.81914E -05	-4.642986	1352	28469.5	27078.25	
糖原磷酸 化酶;肝 (赫爾斯氏病 (Hers disease) VI型糖原 累積病) (PYGL), mRNA	NP_002854.3	NM_002863.3	mwghuman3 OK#A:04342	-2.190281	5.14475E- 06	0.000269 936	-4.316788	1388. 5	10289.5	7222	21
ensembl genscan 預測法		AC013764.3.1 17501.157349 .1	mwghuman3 OK#C:3627	-1.671949	8.77886E- 06	7.36585E -05	-4.28185	1395. 5	1205	826.5	
卵泡抑素樣4 (FSTL4), mRNA	NP_055897.1	NM_015082.1	mwghuman3 OK#B:0510	-1.544042	4.79688E- 05	4.35419E -05	-4.607654	1405. 5	17051	12319	0

圖6 (續)

基因名稱/ 符號	蛋白質 寄存編號	mRNA參考序 列寄存編號	MWG探針 名稱	中值倍 數變化	t測試	威爾科克 森測試	SAM	級分	腫瘤組織 中值強度 級數	非惡性 組織中值 強度級數	血液
染色體14開 放讀碼框 168 (C14orf168), mRNA	NP_113615.1	NM_031427.1	mwghuman3 OK#B:4011	-1.512002	1.56095E- 05	5.97939E- 05	-4.695177	1414	15738	14705.75	1
醛脫氫酶7家 族·成員A1 (ALDH7A1), mRNA	NP_001173.1	NM_001182.2	mwghuman3 OK#A:08361	-1.837545	4.80787E- 07	0.000105 506	-3.903403	1433	20103.5	14345.5	2
ensembl genscan 預測法		AC010904.9.3 83:204857.4	mwghuman3 OK#C:7433	-1.40403	4.74755E- 05	3.07694E- 05	-4.852328	1444	27423.5	25979.25	
胰舒血管素8 神經酸蛋白 (neurosin)/卵 素(KLK8), 轉錄變體2, mRNA	NP_653088.1	NM_144505.1	mwghuman3 OK#B:0129	-2.091505	3.56009E- 06	2.61655E- 06	-5.991679	1449. 5	8391	6488	0
白胺酸拉鏈·於 癌症中下調1樣 (LDOC1L), mRNA	NP_115663.2	NM_032287.2	mwghuman3 OK#B:8710	-1.501021	2.6566E- 06	1.22937E- 05	-4.280727	1454. 5	16509.5	14157	0
雙孔區段 通道1 (TPCNT1), mRNA	NP_060371.2	NM_017901.3	mwghuman3 OK#B:7759	-1.497443	4.32588E- 06	3.32944E- 05	-4.567011	1460. 5	17545	11635.75	8

圖6 (續)

基因名稱/ 符號	蛋白質 寄存編號	mRNA 參考序列寄 存編號	MWG 探針名稱	中值倍 數變化	t測試	威爾科 克森測試	SAM	級分	腫瘤組織 中值強度 級數	非惡性 組織中值 強度級數	血液
假定蛋白 MGC11242 (MGC11242), mRNA	NP_077296.1	NM_024320.2	mwghuman3 OK#A:05130	-1.527839	2.70218E- 05	1.72268E -05	-4.004461	1463. 5	17565	13134.5	0
磷酸弗林蛋白 醣酸性胺基酸 簇分選蛋白1 (PACS1), mRNA	NP_060496.2	NM_018026.2	mwghuman3 OK#B:7703	-1.494259	5.23361E- 05	7.36585E -05	-4.899266	1482. 5	9352	7757.75	19
假定蛋白 xp_036406 loc91138		XM_036406	mwghuman3 OK#B:8080	-1.533764	1.02161E- 05	4.59223E -05	-4.93538	1486. 5	15372.5	14652	
KIAA1274 (KIAA1274), mRNA	NP_055246.1	NM_014431.1	mwghuman3 OK#B:8047	-1.41942	7.87044E- 05	2.27276E -05	-5.659345	1488. 5	8059	5065	0
ensembl genscan 預測法		AC090651.1.9 901.36661.2	mwghuman3 OK#C:6027	-1.525691	2.39913E- 05	7.36585E -05	-4.620984	1489. 5	21092	20253	
假定蛋白 FLJ13111 (FLJ13111), mRNA	NP_079356.1	NM_025082.1	mwghuman3 OK#A:02690	-1.496988	3.69096E- 05	7.08197E -05	-4.489468	1494	4861	7579.25	10
血型糖蛋白C 格爾比奇 (Gerbich) 血型 (GYPC), 轉錄變體 1, mRNA	NP_002092.1	NM_002101.3	mwghuman3 OK#A:01278	-1.628829	9.49623E- 06	0.000135 784	-4.110107	1502	8042	6771	2

圖6 (續)

基因名稱/ 符號	蛋白質 寄存編號	mRNA 參考序列 寄存編號	MWG 探針名稱	中值倍 數變化	t測試	威爾科 克森測試	SAM	級分	腫瘤組織 中值強度 級數	非惡性 組織中值 強度級數	血液
假定 LOC401510 (LOC401510), mRNA	XP_376843.2	XM_376843.2	mwghuman3 OK#B:6807	-1.402922	3.03035E- 06	0.000105 506	-4.471835	1504	13882.5	11233.25	0
ensembl genescan預測法		AC068282.4.1 68870.201224 .1	mwghuman3 OK#C:1421	-1.273265	1.4683E- 06	4.32856E -06	-5.673395	1505. 5	4650	3232.25	
磷脂酶 A2, IVA 型 (胞漿型, 鈣依賴性) (PLA2G4A), mRNA	NP_077734.1	NM_024420.1	mwghuman3 OK#C:2726	-1.656839	1.32347E- 05	2.82936E -05	-4.522341	1508. 5	17687.5	14140.5	5
絲束蛋白1 (I 同功異型物) (PLS1), mRNA	NP_002661.1	NM_002670.1	mwghuman3 OK#A:06551	-1.626206	5.67628E- 05	2.98753E -05	-4.952263	1509. 5	20943	14040.5	1
神經積蛋白 樣1 (NBEAL1), mRNA	NP_945183.1	NM_198945.1	mwghuman3 OK#C:8646	-1.528665	7.51176E- 06	2.82936E -05	-5.005478	1511. 5	23554.5	20060	3
醇脫氫酶4 (II類), π多肽 (ADH4), mRNA	NP_000661.2	NM_000670.3	mwghuman3 OK#A:04002	-1.485933	6.40488E- 05	7.36585E -05	-4.608649	1520. 5	22288	20240.75	0

圖6 (續)

基因名稱/ 符號	蛋白質 寄存編號	mRNA 參考序列 寄存編號	MWG 探針名稱	中值倍 數變化	t-測試	威爾科 克森測試	SAM	級分	腫瘤組織 中值強度 級數	非惡性 組織中值 強度級數	血液
染色體 1p34.1-36.11. 上之純系 rp5-94718 含有含新穎 cub sushi scr 重複序列結構 域之 ests、gsss 及 stss 部分 p		AL355178	mwghuman3 OK#B:9614	-1.466888	8.43097E- 06	3.15409E -05	-4.397922	1529	4947.5	4650.25	
細胞色素b5 還原酶3 (CYB5B3), 轉錄變體 M, mRNA	NP_000389.1	NM_000398.4	mwghuman3 OK#A:01423	-1.497796	0.0001216 06	9.05266E -05	-5.28459	1531. 5	9574.5	6353.5	9
純系 flb5634 pro1477 hq1477 之預測蛋白		AF130059	mwghuman3 OK#B:1074	-1.699661	1.17568E- 05	3.32944E -05	-4.802532	1535	5685	3946.75	10
鋅指， 含DHHIC型2 (ZDHHC2), mRNA	NP_057437.1	NM_016353.2	mwghuman3 OK#A:03494	-1.588633	8.03858E- 06	0.000105 506	-4.741236	1536	13684.5	10087.5	0
錐桿同源 異型盒 (CRX), mRNA	NP_000545.1	NM_000554.2	mwghuman3 OK#A:09219	-3.022299	2.51326E- 05	9.24336E -06	-5.849282	1548	16588.5	7500.5	0

圖6 (續)

基因名稱/ 符號	蛋白質 寄存編號	mRNA 參考序列 寄存編號	MWG 探針名稱	中值倍 數變化	t測試	威爾科 克森測試	SAM	級分	腫瘤組織 中值強度 級數	非惡性 組織中值 強度級數	血液
染色體 14 開放 讀碼框 154 (C14orf154), 轉錄變體 1, mRNA	NP_115609.2	NM_032233.2	mwghuman3 OK#B:2665	-1.704609	8.00302E- 05	0.000166 293	-4.427372	1561. 5	16629	15080.75	5
假定蛋白 xp_098665 loc155085		XM_098665	mwghuman3 OK#B:6056	-1.672814	4.27782E- 05	0.000142 749	-4.312941	1566. 5	8795	6847.25	
純系 hq0117 pro0117 前列腺癌及 乳癌過度表 現1 (PBOV1), mRNA		AF090895	mwghuman3 OK#B:0914	-1.888405	1.18377E- 05	9.05266E -05	-4.735768	1570. 5	20158	14933.5	4
酯酶D/甲醯 基羧脫甘肽 水解酶 (ESD), mRNA	NP_067648.1	NM_021635.1	mwghuman3 OK#A:05114	-1.610345	5.40979E- 06	8.1682E- 05	-4.437567	1571. 5	22494.5	19945.75	0
ATG4自體吞 噬相關4同源 物B (ATG4B), 轉錄變體 1, mRNA	NP_001975.1	NM_001984.1	mwghuman3 OK#C:2641	-1.535083	6.75303E- 06	4.84259E -05	-4.777065	1574	8049	4838.75	6
	NP_037457.3	NM_013325.4	mwghuman3 OK#B:2748	-1.348856	8.59727E- 06	1.6224E- 05	-4.71932	1575	15166	16712.25	13

圖6 (續)

基因名稱/ 符號	蛋白質 寄存編號	mRNA 參考序列 寄存編號	MWG 探針名稱	中值倍 數變化	t測試	威爾科 克森測試	SAM	級分	腫瘤組織 中值強度 級數	非惡性 組織中值 強度級數	血液
NADPH 氧化酶1 (NOX1), 轉錄變體 NOH- 1Lv, mRNA	NP_039249.1	NM_013955.1	mwghuman3 OK#B:1370	-1.903809	5.04367E- 06	2.65189E- 05	-3.799677	1585. 5	18807.5	17371.5	0
ensembl genscan預測法		AL445675.9.1 .171985.3	mwghuman3 OK#C:8741	-1.774793	2.60881E- 05	0.000182 916	-4.133137	1598	22483.5	18071.5	
推定核蛋白 ORF1-FL49 (ORF1-FL49), mRNA	NP_115788.1	NM_032412.2	mwghuman3 OK#B:7958	-1.499659	6.10749E- 05	3.32944E- 05	-4.457256	1610. 5	8598	4986	8
含THUMP 結構域1 (THUMP1), mRNA	NP_060206.2	NM_017736.3	mwghuman3 OK#B:2088	-1.313257	4.11592E- 07	6.53282E- 06	-5.325518	1651. 5	14877	15313.5	0
麩醯胺醯基 肽環轉移酶 (麩醯胺醯 基環化酶) (QPCT), mRNA	NP_036545.1	NM_012413.3	mwghuman3 OK#A:09422	-1.769571	4.69509E- 07	0.000122 803	-3.882851	1651. 5	11960	8357.75	2
PHD指蛋白 23 (PHF23), mRNA	NP_077273.1	NM_024297.1	mwghuman3 OK#A:02678	-1.398461	1.43961E- 05	0.000109 884	-4.356774	1657. 5	10656.5	9355.75	0

圖6 (續)

基因名稱/ 符號	蛋白質 寄存編號	mRNA 參考序列 寄存編號	MWG 探針名稱	中值倍 數變化	t 測試	威爾科 克森測試	SAM	級分	腫瘤組織 中值強度 級數	非惡性 組織中值 強度級數	血液
鼻咽癌相關 基因蛋白-8 (NAG8), mRNA	NP_055226.1	NM_014411.2	mwghuman3 OK#B:1482	-1.388055	2.38325E- 05	5.10584E -05	-4.601658	1660	15731.5	12161	0
ensembl genscan:預測法		AC013487.5.1 02379.117540 .1	mwghuman3 OK#C:3348	-1.465932	0.0001448 57	2.37433E -06	-6.225756	1662	14711	9423	
ensembl genscan:預測法		AC079757.5.5 4037.62672.1	mwghuman3 OK#C:3844	-1.486502	2.69625E- 05	4.12788E -05	-4.765229	1684. 5	25678.5	23575.5	
假定蛋白 FLJ22313 (FLJ22313), mRNA	NP_071768.2	NM_022373.3	mwghuman3 OK#B:3974	-1.47429	0.0001047 25	5.67358E -05	-4.784258	1688. 5	8360.5	9165.25	2
全細胞色素 C合成酶 (細胞色素c血 紅素裂解酶) (HCCS), mRNA	NP_005324.2	NM_005333.2	mwghuman3 OK#A:04510	-2.084412	0.0003326 32	0.000211 886	-5.979649	1692. 5	10130.5	5488.25	4
雙特異性磷 酸酶5 (DUSP5), mRNA	NP_004410.3	NM_004419.3	mwghuman3 OK#A:04028	-1.866767	5.52516E- 05	2.27276E -05	-5.708882	1694. 5	16243.5	8885	2
假定蛋白 FLJ20245 (FLJ20245), mRNA	NP_060193.1	NM_017723.1	mwghuman3 OK#B:2083	-1.525601	6.09068E- 05	0.000116 76	-4.325617	1697	16122	13101	3

圖6 (續)

基因名稱/ 符號	蛋白質 寄存編號	mRNA 參考序列 寄存編號	MWG 探針名稱	中值倍 數變化	t測試	威爾科 克森測試	SAM	級分	腫瘤組織 中值強度 級數	非惡性 組織中值 強度級數	血液
蛋白激酶， AMP 活化 γ 2 非催化性次 單元 (PRKAG2)， mRNA	NP_057287.2	NM_016203.2	mwghuman3 OK#A:00771	-1.408092	1.41299E- 05	8.59989E- 05	-4.435082	1697. 5	16315.5	13437.25	5
染色體20上 之純系 rp11-314a4含 有部分eya2缺 眼果蠅同源 物2 ests、an sts及gsss starts i		AL359434	mwghuman3 OK#B:9638	-1.591958	1.67257E- 05	6.56055E- 05	-4.203762	1702	25348.5	23840.75	
假定蛋白 pro1598 pro1598		NM_018503	mwghuman3 OK#B:0983	-1.446989	3.89539E- 06	1.30096E- 05	-5.339446	1716. 5	24112.5	22618.75	
NIMA(永離 有絲分裂基 因a)相關激 酶 9 (NEK9), mRNA	NP_149107.3	NM_033116.3	mwghuman3 OK#C:0238	-1.359292	3.922E-05	4.35419E- 05	-4.78725	1722. 5	10134.5	7455.5	5
甘胺酸受體， α 3 (GLRA3)， mRNA	NP_006520.1	NM_006529.1	mwghuman3 OK#A:03690	-1.412224	0.0001037 63	8.1682E- 05	-4.59741	1726	9472.5	8083.25	2

圖6 (續)

基因名稱/ 符號	蛋白質 寄存編號	mRNA 參考序列 寄存編號	MWG 探針名稱	中值倍 數變化	t測試	威爾科 克森測試	SAM	級分	腫瘤組織 中值強度 級數	非惡性 組織中值 強度級數	血液
ensembl genscan 預測法		AC004408.1.1 .113252.2	mwghuman3 OK#C:9512	-1.54073	2.55537E- 06	1.54035E -05	-3.618774	1727	2977	2622.75	
ensembl genscan 預測法		AF001655.2.1 48977.153525 .1	mwghuman3 OK#C:7868	-1.285997	2.64478E- 05	1.98829E -05	-4.601991	1746	28566	28245.5	
HERV-HLTR 相關性3 (HHLA3), 轉錄變體3, mRNA	NP_0010317 22.1	NM_0010366 45.1	mwghuman3 OK#B:1046	-2.043346	8.67677E- 05	9.52067E -05	-3.941702	1759	13925.5	11798	0
ensembl genscan 預測法		AL355497.14. 1.215397.9	mwghuman3 OK#C:7911	-3.056765	1.10766E- 06	3.82785E -07	-6.916789	1760	5672.5	2481.25	
纖維結合蛋白 白胺酸富集跨 膜蛋白3 (FLRT3), 轉錄變體1, mRNA	NP_037413.1	NM_013281.2	mwghuman3 OK#A:05822	-4.204569	1.4941E- 08	9.99201E -07	-6.042443	1770	18156	9231.25	0
cyp3a5 等位基因 cyp3a5*3 選擇性剪接		AF355802	mwghuman3 OK#B:1830	-1.371576	7.33293E- 06	1.91497E -05	-4.362299	1784	26198.5	24518.25	

圖6 (續)

基因名稱/ 符號	蛋白質 寄存編號	mRNA 參考序列 寄存編號	MWG 探針名稱	中值倍 數變化	t測試	威爾科 克森測試	SAM	級分	腫瘤組織 中值強度 級數	非惡性 組織中值 強度級數	血液
微原纖相關 蛋白3樣 (MFAP3L), 轉錄變體 1, mRNA	NP_067679.5	NM_021647.5	mwghuman3 OK#B:0217	-1.987417	0.0001373 75	1.98715E -06	-4.959479	1785	22262	18475.25	3
細胞分裂週期 相關基因7 (CDC47), 轉錄變體 1, mRNA	NP_114148.2	NM_031942.3	mwghuman3 OK#B:4810	-1.959598	9.26637E- 05	0.000150 05	-4.246093	1788	14826	12577.25	1
WD重複序列 結構域G1 (WDRG1), mRNA	NP_079510.1	NM_025234.1	mwghuman3 OK#B:1624	-1.531798	0.0001544 91	0.000105 506	-4.38785	1801. 5	9756.5	8041.75	3
蛋白激酶 AMP活化β1 非催化性次 單元 (PRKAB1), mRNA	NP_006244.2	NM_006253.4	mwghuman3 OK#A:04996	-1.514877	9.29449E- 05	0.000105 506	-4.4366	1805. 5	16011.5	13954	3
含鋅指A20結構 域2 (ZA20D2), mRNA	NP_005998.1	NM_006007.1	mwghuman3 OK#A:10213	-1.857923	2.78106E- 06	2.67916E -05	-4.781221	1808. 5	6856.5	4563.25	13
類似於 pro2852 loc93374		XM_050978	mwghuman3 OK#B:7206	-1.359998	8.48914E- 05	6.30077E -05	-5.206744	1817	19166	16438	

圖6 (續)

基因名稱/ 符號	蛋白質 寄存編號	mRNA 參考序列 寄存編號	MWG 探針名稱	中值倍 數變化	t測試	威爾科 克森測試	SAM	級分	腫瘤組織 中值強度 級數	非惡性 組織中值 強度級數	血液
催化酶 (CAT), mRNA	NP_001743.1	NM_001752.2	mwghuman3 OK#C:3530	-2.225675	8.1938E- 07	6.92439E- 06	-4.777325	1820	7219.5	4208.75	31
肽基脯胺酶 基異構酶 (親環素蛋白) 樣2 (PPIL2), 轉錄變體 2, mRNA	NP_680480.1	NM_148175.1	mwghuman3 OK#B:6262	-1.384263	4.77437E- 07	4.59274E- 06	-5.396075	1834. 5	3806	3514	5
軸周蛋白(PRX), 轉錄變體 2, mRNA	NP_870998.1	NM_181882.1	mwghuman3 OK#A:01781	-1.399169	1.03356E- 05	6.63845E- 05	-4.549994	1838	19643.5	17122.5	0
乳癌標 增序列3 (BCAS3), mRNA	NP_060149.2	NM_017679.2	mwghuman3 OK#A:01576	-1.41274	2.55423E- 07	3.64015E- 06	-4.03611	1839	15754.5	17960.25	2
HlrA 絲胺酸 胺酶 2 HTRA2	AAF66598.1	AF141307.1	mwghuman3 OK#B:1170	-1.284282	2.27894E- 05	1.86362E- 05	-4.071282	1850	22760.5	20044.75	
ensembl genscan 預測法		AC012095.13. 12848.17419. 1	mwghuman3 OK#C:7012	-1.517696	0.0001343 14	0.000172 435	-4.407333	1854	26139.5	25010.5	
形成素結合 蛋白 4 (FNBP4), mRNA	NP_056123.1	NM_015308.1	mwghuman3 OK#B:8897	-1.360042	0.0001194 22	2.15085E- 05	-5.532889	1855	17142	14814.25	11

圖6 (續)

基因名稱/ 符號	蛋白質 寄存編號	mRNA 參考序列 寄存編號	MWG 探針名稱	中值倍 數變化	t測試	威爾科 克森測試	SAM	級分	腫瘤組織 中值強度 級數	非惡性 組織中值 強度級數	血液
醛脫氫酶I 家族, 成員L1 (ALDH1L1), miRNA	NP_036322.2	NM_012190.2	mwghuman3 OK#A:07479	-2.396851	2.32809E- 05	0.000157 701	-3.740555	1856. 5	13469	8189.5	3
ensembl gensecan 預測法		AP001487.3.8 S282.114407. 1	mwghuman3 OK#C:8733	-1.603991	4.09016E- 06	5.97939E -05	-4.353485	1870	3882	3994.75	
ensembl gensecan 預測法		AC015651.18. 1.191583.4	mwghuman3 OK#C:2191	-1.392136	5.55423E- 07	1.72268E -05	-4.562358	1873. 5	2463	1928.25	
含OTU結構 域5 (OTUD5), miRNA	NP_060072.1	NM_017602.2	mwghuman3 OK#B:7999	-1.721318	3.42749E- 06	1.37651E -05	-5.356883	1894. 5	1453	1011	14
ensembl gensecan 預測法		AC026668.5.8 4589.93793.1	mwghuman3 OK#C:5546	-1.668723	3.74924E- 06	2.40122E -05	-5.209366	1899	3201	1676.5	
染色體 20 開放 讀碼框 121 (C20orf121), miRNA	NP_077307.1	NM_024331.2	mwghuman3 OK#A:03031	-1.520517	5.93503E- 08	1.82138E -05	-4.163768	1906	8788	6894	2
丙酮酸脫 氫酶激酶, 同功酶4 (PDK4), mRNA	NP_002603.1	NM_002612.2	mwghuman3 OK#A:07564	-1.735687	1.72294E- 05	1.22937E -05	-5.445156	1911. 5	18067	13997.25	1

圖6 (續)

基因名稱/ 符號	蛋白質 寄存編號	mRNA 參考序列 寄存編號	MWG 探針名稱	中值倍 數變化	t測試	威爾科 克森測試	SAM	級分	腫瘤組織 中值強度 級數	非惡性 組織中值 強度級數	血液
KIAA1049 蛋白質 (KIAA1049), mRNA	NP_055787.1	NM_014972.1	mwghuman3 OK#B:2555	-1.400381	1.30483E- 05	7.36585E- 05	-4.350759	1913. 5	10972	8868.5	12
DnaJ (Hsp40) 同源物, 亞家族B, 成員6 (DNAJB6), 轉錄變體1, mRNA	NP_490647.1	NM_058246.3	mwghuman3 OK#A:04664	-1.455502	9.60314E- 05	0.000150 05	-4.286094	1917	3609	2895.5	14
可溶性半乳 糖苷凝集素 結合蛋白3 (半乳糖凝 集素3) (LGALS3), mRNA	NP_002297.1	NM_002306.1	mwghuman3 OK#A:10306	-1.93733	6.69527E- 06	2.55121E- 05	-4.690215	1923	2753	1803.5	6
PTPRF相互 作用蛋白, 結合蛋白2 (LIP相關蛋 白β2) (PPFIBP2), mRNA	NP_003612.1	NM_003621.1	mwghuman3 OK#B:0552	-1.881545	1.28489E- 06	2.98753E- 05	-4.14602	1937. 5	6372.5	4594.5	2
聚合酶 (DNA 主導), λ (POLL), mRNA	NP_037406.1	NM_013274.2	mwghuman3 OK#B:1279	-1.399567	3.5582E- 05	2.98753E- 05	-4.793654	1938	15108.5	11461.25	8

圖6 (續)

基因名稱/ 符號	蛋白質 寄存編號	mRNA 參考序列 寄存編號	MWG 探針名稱	中值倍 數變化	t測試	威爾科 克森測試	SAM	級分	腫瘤組織 中值強度 級數	非惡性 組織中值 強度級數	血液
生長分化 因子15 (GDF15), mRNA	NP_004855.1	NM_004864.1	mwghuman3 OK#A:07217	-2.483648	0.0002241 34	0.000257 25	-4.296268	1944	6377	3127.5	2
假定蛋白 xp_089809 loc159765		XM_089809	mwghuman3 OK#B:6474	-1.381507	9.90157E- 07	2.40122E -05	-4.093057	1949	11626.5	11522.5	
含白胺酸富 集重複序列 及不育α基 元1 (LRSAM1), 轉錄變體1, mRNA	NP_612370.3	NM_138361.3	mwghuman3 OK#B:4416	-2.034574	0.0001840 31	0.000233 537	-4.13512	1959. 5	7671.5	4421.75	1
運輸蛋白質粒 子複合物6A (TFAPPC6A), mRNA	NP_077013.1	NM_024108.1	mwghuman3 OK#A:02117	-1.452954	2.44741E- 06	2.53657E -05	-3.509555	1985	1279	1294	8
ensembl genscan 預測法		AL357146.10, 1.82494.1	mwghuman3 OK#C:3608	-1.287782	1.49736E- 05	6.05474E -05	-4.826559	1989	28444.5	26083.25	
假定蛋白 MGC14327 (MGC14327), mRNA	NP_444273.1	NM_053045.1	mwghuman3 OK#B:4427	-1.504495	0.0001502 58	0.000174 117	-4.521635	1992	16805	15440.5	4

圖6 (續)

基因名稱/ 符號	蛋白質 寄存編號	mRNA 參考序列 寄存編號	MWG 探針名稱	中值倍 數變化	t測試	威爾科 克森測試	SAM	級分	腫瘤組織 中值強度 級數	非惡性 組織中值 強度級數	血液
類似於驅動 蛋白家族成 員5b純系 mgc:15265 圖像:429779 3		BC009353	mwghuman3 OK#B:4438	-1.51682	0.0001882 14	0.000192 131	-4.531075	1992	23071.5	21809.75	
含鉀離子 通道四聚 化結構域3 (KC1D3), mRNA	NP_057205.2	NM_016121.3	mwghuman3 OK#A:04386	-1.358006	1.34593E- 05	5.38262E -05	-4.810824	1994. 5	17479.5	13203.75	3
ensembl genscan預測法		AC018425.3.1 53134.186975 .1	mwghuman3 OK#C:3925	-1.496534	0.0001495 25	0.000192 131	-4.315259	1997	25336	25414.75	
鳥嘌呤核甘 酸結合蛋白 (G蛋白), α抑制活 性多肽1 (GNAI1), mRNA	NP_002060.4	NM_002069.4	mwghuman3 OK#A:10201	-1.631361	5.34686E- 06	0.000433 377	-3.885346	2003	16803.5	14082	1
微管相關 蛋白4 (MAP4), 轉錄變體1, mRNA	NP_002366.2	NM_002375.3	mwghuman3 OK#B:4355	-1.468752	0.0001551 87	0.000257 25	-4.423897	2004	10052	9080	11

圖6 (續)

基因名稱/ 符號	蛋白質 寄存編號	mRNA 參考序列 寄存編號	MWG 探針名稱	中值倍 數變化	t測試	威爾科 克森測試	SAM	級分	腫瘤組織 中值強度 級數	非惡性 組織中值 強度級數	血液
核仁蛋白 家族 6 (RNA 相關性) (NOL6), 轉錄變體α, mRNA	NP_075068.2	NM_022917.4	mwghuman3 OK#A:07182	-1.30257	1.12604E- 06	3.70831E -05	-4.767639	2009	10513	8821	7
腦內皮細 胞黏附分 子1 (CEECAM1), mRNA	NP_057258.2	NM_016174.3	mwghuman3 OK#A:10231	-1.516413	4.80848E- 05	0.000109 198	-3.667581	2014	16662.5	13757.75	0
泛醇細胞色 素c還原酶 複合物III次 單元VII, 9.5kDa (UCCRQ), 編碼粒線 體蛋白之 核基因, mRNA	NP_055217.2	NM_014402.3	mwghuman3 OK#B:3060	-1.71221	4.79681E- 05	4.35419E -05	-5.049156	2014	4199.5	2985.25	14
假定蛋白 xp_092745 loc164337		XM_092745	mwghuman3 OK#B:3255	-1.386871	3.28973E- 05	0.000165 718	-4.513374	2041	19510	15741.25	

圖6 (續)

基因名稱/ 符號	蛋白質 寄存編號	mRNA 參考序列 寄存編號	MWG 探針名稱	中值倍 數變化	t測試	威爾科 克森測試	SAM	級分	腫瘤組織 中值強度 級數	非惡性 組織中值 強度級數	血液
假定蛋白 FLJ22965 (FLJ22965), mRNA	NP_071384.1	NM_022101.2	mwghuman3 OK#A:09776	-1.903469	7.16955E- 05	0.000475 592	-4.078844	2041. 5	2596	2337	0
染色體 9 開放 讀碼框 102 (C9orf102), 轉錄變體 1, mRNA	NP_064592.1	NM_020207.2	mwghuman3 OK#B:6956	-1.369819	3.05523E- 05	0.000105 506	-4.676244	2049	16457.5	13970	0
1-磷酸鞘胺 醇磷酸酶 I (SGPP1), mRNA	NP_110418.1	NM_030791.2	mwghuman3 OK#B:1809	-1.477332	4.90035E- 05	0.000142 749	-4.328137	2062. 5	20094	17541.5	1
含普列克受質蛋 白 (pleckstrin) 及 Sec7 結構域 3 (PSD3), 轉錄變體 1, mRNA	NP_056125.2	NM_015310.2	mwghuman3 OK#B:9515	-1.395381	2.70551E- 05	0.000142 896	-3.953529	2072	14023	13223.25	1
假定蛋白 LOC283874 (LOC283874), mRNA	NP_0010127 49.1	NM_0010127 31.1	mwghuman3 OK#B:2101	-1.376341	1.45793E- 05	2.67916E -05	-5.079903	2090. 5	23511.5	23000	1

圖 6 (續)

基因名稱/ 符號	蛋白質 寄存編號	mRNA 參考序列 寄存編號	MWG 探針名稱	中值倍 數變化	t-測試	威爾科 克森測試	SAM	級分	腫瘤組織 中值強度 級數	非惡性 組織中值 強度級數	血液
含鋅指FYVE 結構域21 (ZFVVE21), mRNA	NP_076976.1	NM_024071.2	mwghuman3 OK#A:05642	-1.579562	0.0001142 53	0.000342 648	-4.238027	2094	2994.5	2740.25	0
叉頭框E1 (甲狀腺轉 錄因子2) (FOXE1), mRNA	NP_004464.2	NM_004473.3	mwghuman3 OK#A:07899	-1.678652	1.3104E- 05	0.000192 131	-3.837954	2107	7269	5293.75	0
ensembl genscan-預測法		AL158168.17. 82811.114103 .1	mwghuman3 OK#C:5892	-1.54059	5.72345E- 05	8.88591E -06	-4.136599	2114	28578	27753.75	
類似於 per-六 聚體重複序列 蛋白 5 loc149135		XM_089208	mwghuman3 OK#B:9694	-1.363387	0.0001055 64	3.77672E -05	-3.9371	2131	27002.5	27249.5	
鋅指，基質 蛋白型1 (ZMAT1), 轉錄變體 3, mRNA	NP_115817.1	NM_032441.1	mwghuman3 OK#C:0106	-1.423696	0.0001562 67	0.000211 886	-4.538065	2134. 5	20339.5	17190.25	2
內質網核 信號傳導2 (ERN2), mRNA	NP_150296.2	NM_033266.2	mwghuman3 OK#B:9444	-1.735187	1.98165E- 05	2.70994E -05	-4.509363	2135	24789	18903	0

圖6 (續)

基因名稱/ 符號	蛋白質 寄存編號	mRNA 參考序列 寄存編號	MWG 探針名稱	中值倍 數變化	t-測試	威爾科 克森測試	SAM	級分	腫瘤組織 中值強度 級數	非惡性 組織中值 強度級數	血液
環指蛋白38 (RNF38), 轉錄變體 1, mRNA	NP_073618.3	NM_022781.3	mwghuman3 OK#B:5588	-1.302965	2.50283E- 06	2.15085E- 05	-4.986001	2138	24546.5	22148.75	1
Myc誘導之 粒線體蛋白 (mimitin), mRNA	NP_777549.1	NM_174889.2	mwghuman3 OK#B:3716	-1.474873	8.439E-05	0.000359 234	-4.207401	2151. 5	9215	7030.25	1
TGFβ可誘 導之核蛋白 1 (TINP1), mRNA	NP_055701.1	NM_014886.2	mwghuman3 OK#A:06520	-1.655993	0.0003187 59	0.000571 767	-4.796546	2153	7530	5545.5	6
類似於多能 發育相關基 因5; 胚胎幹細胞 特異性基因1 (LOC341912), mRNA	XP_292301.3	XM_292301.3	mwghuman3 OK#B:8134	-1.639786	7.64251E- 07	4.32856E- 06	-5.437632	2155	18581.5	12815.25	1
脫氫酶 el還原酶 (SDR 家族) 成員 3 (DHRS3), mRNA	NP_004744.2	NM_004753.4	mwghuman3 OK#B:0738	-1.439285	4.39582E- 05	0.000222 464	-3.974197	2166. 5	4626	3570	3

圖6 (續)

基因名稱/ 符號	蛋白質 寄存編號	mRNA 參考序列 寄存編號	MWG 探針名稱	中值倍 數變化	t測試	威爾科 克森測試	SAM	級分	腫瘤組織 中值強度 級數	非惡性 組織中值 強度級數	血液
含黃素單加 氧酶 e 4 (FMO4), mRNA	NP_002013.1	NM_002022.1	mwghuman3 OK#E:2927	-1.804252	0.0001959 67	0.000222 464	-4.159771	2173. 5	21428	18241	1
ensembl genscan 預測法		AC022526.4.9 087.13827.1	mwghuman3 OK#C:9081	-1.518222	0.0001264 09	0.000174 117	-4.437239	2174	25713.5	23316	
血清學確定 之結腸癌抗原 8 (SDCCAG8), mRNA	NP_006633.1	NM_006642.1	mwghuman3 OK#B:4992	-1.359218	5.81032E- 06	1.22937E -05	-4.628131	2177. 5	18648	16566	4
CDC14細胞 分裂週期14 同源物B (釀酒酵母) (CDC14B), 轉錄變體 2, mRNA	NP_201588.1	NM_033333.1	mwghuman3 OK#B:0753	-1.438486	0.0001500 76	0.000245 124	-4.702655	2178. 5	23322	22971	2
髓性/淋巴性 或混合系白 血病 (三胸 同源物, 果 蠅); 轉位, 3 (MLLT3), mRNA	NP_004520.1	NM_004529.1	mwghuman3 OK#A:00725	-1.503791	3.87447E- 05	0.000311 603	-4.282874	2188	20164.5	17462	4

圖6 (續)

基因名稱/ 符號	蛋白質 寄存編號	mRNA 參考序列 寄存編號	MWG 探針名稱	中值倍 數變化	t測試	威爾科 克森測試	SAM	級分	腫瘤組織 中值強度 級數	非惡性 組織中值 強度級數	血液
細胞色素 P450, 家族 27, 亞家族 A, 多肽 1 (CYP27A1), 編碼粒線體 蛋白之核基 因, mRNA	NP_000775.1	NM_000784.2	mwghuman3 OK#A:07422	-1.399906	4.05019E- 05	3.91276E- 05	-4.065883	2197	20714	13781.5	10
pre-tnk細胞 相關蛋白1 f6 3'端		L17326	mwghuman3 OK#B:9025	-1.643879	5.92984E- 08	3.84322E- 06	-5.055927	2201	6449.5	4787.5	
鐵調素 抗菌肽 (HAMF), miRNA	NP_066998.1	NM_021175.2	mwghuman3 OK#A:06397	-1.279742	2.53831E- 05	1.72268E- 05	-4.893297	2205. 5	3722.5	3385.25	0
ensembl genscan預測法		AC078819.13. 1.41283.1	mwghuman3 OK#C:7792	-1.349603	2.94705E- 06	7.88194E- 05	-4.262185	2213	21381.5	17800.75	
假定蛋白 BC009862 (LOC90113), mRNA	XP_291077.3	XM_291077.3	mwghuman3 OK#B:3668	-1.769275	0.0003405 69	0.000454 027	-4.413577	2221. 5	6261.5	5176	0
延長因子, RNA 聚合酶 II, 2 (ELL2), mRNA	NP_036213.1	NM_012081.3	mwghuman3 OK#A:00356	-1.499648	5.40285E- 05	0.000157 701	-4.384409	2223. 5	14138	11702.5	4

圖6 (續)

基因名稱/ 符號	蛋白質 寄存編號	mRNA 參考序列 寄存編號	MWG 探針名稱	中值倍 數變化	t測試	威爾科 克森測試	SAM	級分	腫瘤組織 中值強度 級數	非惡性 組織中值 強度級數	血液
FGFR1 癌基因 搭配物 (FGFR1OP), 轉錄變體 1, mRNA	NP_008976.1	NM_007045.2	mwghuman3 OK#B:4675	-1.513357	9.11409E- 05	0.000233 537	-4.085108	2228. 5	19894	19145.25	0
ensembl gencan 預測法		AC025953.2.1 16948.127472 .1	mwghuman3 OK#C:8647	-2.043219	0.0001551 45	0.000283 207	-3.955032	2231	21041	17429.5	
EH結構域 結合蛋白 1 (EHBPI), mRNA	NP_056067.1	NM_015252.2	mwghuman3 OK#B:0385	-1.35833	2.50342E- 06	6.99321E -05	-4.628579	2249. 5	13151.5	12131	5
丙酮基輔 酶A羧化酶, α 多肽 (PCCA), mRNA	NP_000273.2	NM_000282.2	mwghuman3 OK#B:3551	-1.505038	6.411E-05	0.000110 999	-4.042034	2251	16323	13459	5
ensembl gencan 預測法		AL138499.4.1 .185713.1	mwghuman3 OK#C:4137	-1.655664	1.65577E- 05	8.59969E -05	-3.700791	2252. 5	6728	6542.5	
ensembl gencan 預測法		AC025937.3.2 8407.38498.1	mwghuman3 OK#C:9420	-5.821331	1.29566E- 11	3.14688E -07	-6.568115	2255. 5	3524	1068.5	

圖6 (續)

基因名稱/符號	蛋白質 寄存編號	mRNA 參考 序列寄存編號	MWG 探針名稱	中值 倍數變化	t測試	威爾科克森 測試	SAM	級分	腫瘤組織 中值強度 級數	非惡性 組織中值 強度級數	血液
肌織蛋白， 小標網誘導性 糖皮質激素 反應 (MYOG), mRNA	NP_000252.1	NM_000261.1	mwghuman3 OK#A:09642	-1.364785	4.61814E- 05	2.61402E -05	-4.638227	2263	23815.5	22357.25	0
hspc074		AF161337	mwghuman3 OK#B:1281	-1.61806	1.54965E- 06	1.54035E -05	-4.426706	2264. 5	1792	1727	3
環氧化酶 水解酶2， 細胞質 (EPHX2), mRNA	NP_001970.2	NM_001979.4	mwghuman3 OK#A:08300	-1.416398	5.8666E- 06	5.81228E -06	-4.695716	2267. 5	19752.5	16857	3
著絲粒蛋白C1 (CENPC1), mRNA	NP_001803.2	NM_001812.2	mwghuman3 OK#A:10535	-1.578112	0.0001833 56	0.000192 131	-4.258306	2275	19346.5	14107.25	4
聚(A)聚合酶β (羧基特異性) (PAPOLB), mRNA	NP_064529.4	NM_020144.4	mwghuman3 OK#A:00034	-1.533242	0.0001793 94	0.000311 603	-4.111646	2284	24777	23772.75	1
含寡核苷酸/ 寡糖結合摺疊 區1 (OBFC1), mRNA	NP_079204.1	NM_024928.3	mwghuman3 OK#A:07366	-1.597262	0.0001519 06	0.000150 05	-4.339099	2292	15940.5	11655	4

圖6(續)

基因名稱/符號	蛋白質 寄存編號	mRNA 參考 序列寄存編號	MWG 探針名稱	中值倍數 變化	t測試	威爾科克森 測試	SAM	級分	腫瘤組織 中值強度 級數	非惡性 組織中值 強度級數	血液
含三聯基元10 (TRIM10), 轉錄變體1, mRNA	NP_006769.1	NM_006778.2	mwghuman3 OK#A:10515	-1.750912	5.52205E- 05	0.000135 784	-4.621742	2296. 5	4089.5	1565.5	0
Rap2結合蛋白9 (RPIB9), mRNA	NP_612147.1	NM_138290.1	mwghuman3 OK#B:7696	-1.451227	1.03873E- 06	1.37651E -05	-5.068475	2297	24136.5	22036.5	1
flsg17		NM_032031	mwghuman3 OK#B:1656	-1.576144	0.0001418 34	0.000233 537	-4.037961	2320. 5	2050	1701.75	1
G蛋白偶合 受體83 (GPR83), mRNA	NP_057624.2	NM_016540.2	mwghuman3 OK#A:05359	-1.472466	6.54909E- 05	0.000182 916	-3.811779	2322. 5	18971.5	15879.25	0
ensembl genscan 預測法		AC078987.9.1 35718.144151 .1	mwghuman3 OK#C:4632	-1.300374	2.50018E- 05	1.72268E -05	-4.918105	2322. 5	25018.5	21332.5	
LIM同源異型 盒9 (LHX9), 轉錄變體1, mRNA	NP_064589.2	NM_020204.2	mwghuman3 OK#B:8634	-1.374971	4.6951E- 06	9.24336E -06	-5.312469	2333. 5	16158	13872.25	0
pellino蛋白 同源物1 (果蠅) (PELI1), mRNA	NP_065702.2	NM_020651.2	mwghuman3 OK#A:10770	-1.492094	8.8328E- 06	8.23838E -06	-5.23835	2336	22421.5	17524.5	7

圖6(續)

基因名稱/符號	蛋白質 寄存編號	mRNA 參考 序列寄存編號	MWG 探針名稱	中值 倍數變化	t測試	威爾科克森 測試	SAM	級分	腫瘤組織 中值強度 級數	非惡性 組織中值 強度級數	血液
假定的 LOC401510 (LOC401500), mRNA	XP_379629.1	XM_379629.1	mwghuman3 OK#B:6223	-1.325858	2.27785E- 05	4.12788E- 05	-4.402696	2336. 5	26315	25320.25	0
TSC22結構域 家族, 成員3 (TSC22D3), 轉錄變體2, mRNA	NP_004080.2	NM_004089.3	mwghuman3 OK#B:0462	-1.491298	5.41371E- 05	1.72268E- 05	-5.010311	2350. 5	18693.5	13200.5	43
G蛋白偶合 受體51 (GPR51), mRNA	NP_005449.5	NM_005458.5	mwghuman3 OK#A:04815	-1.389185	0.0001017 06	2.98753E- 05	-4.845168	2361	3420	2489.25	0
染色體 10 開 放讀碼框 161 (C10orf61), 轉錄變體2, mRNA	NP_056446.1	NM_015631.2	mwghuman3 OK#B:3105	-1.555923	0.0001770 95	0.000297 088	-4.510054	2366. 5	10134	8091.5	3
含十字形 (jumorji) 結構域2C (JUMID2C), mRNA	NP_055876.1	NM_015061.1	mwghuman3 OK#B:8433	-1.317474	6.41124E- 05	0.000142 749	-4.870495	2366. 5	24516.5	22272.75	11
鋅指蛋白547 (ZNF547), mRNA	NP_775902.2	NM_173631.2	mwghuman3 OK#B:6716	-1.63256	0.0002511 74	0.000257 25	-3.984452	2370	19484	19537	2

圖6(續)

基因名稱/符號	蛋白質 寄存編號	mRNA 參考 序列寄存編號	MWG 探針名稱	中值 倍數變化	t測試	威爾科克森 測試	SAM	級分	腫瘤組織 中值強度 級數	非惡性 組織中值 強度級數	血液
假定蛋白 FLJ20032 (FLJ20032), mRNA	NP_060098.2	NM_017628.2	mwghuman3 OK#B:2068	-1.74414	6.61052E- 05	0.000105 506	-4.166213	2374	15233.5	9767.75	16
ensembl genscan 預測法		AC064877.3.1 21131.166993 .1	mwghuman3 OK#C:7466	-1.319284	4.28953E- 05	2.03519E -05	-4.802131	2374	27348	26740.25	
ensembl genscan 預測法		AC027755.2.8 1287.97090.1	mwghuman3 OK#C:3411	-1.439071	0.0001259 01	0.000331 474	-4.145868	2378. 5	14385.5	10781.5	
KIAA0690 (KIAA0690), mRNA	NP_055994.1	NM_015179.2	mwghuman3 OK#B:7202	-1.642414	0.0001739 36	0.000433 377	-4.08872	2380	14459	11844.25	10
SH3 結構域結合 巯胺酸富集蛋白 樣2 (SH3BGRL2), mRNA	NP_113657.1	NM_031469.1	mwghuman3 OK#B:1794	-1.995457	0.0002796 76	0.000376 568	-4.033794	2381	9893.5	6985.75	3
cdna: flj21394 fis 純系 co103536 未命名之蛋白 產物		AK025047	mwghuman3 OK#B:2580	-2.258109	0.0004473 76	0.000359 234	-4.071961	2387. 5	17288	11926.75	0
假定蛋白 XP_039231 loc91565		XM_039231	mwghuman3 OK#B:6431	-1.337232	2.70835E- 05	0.000174 117	-4.141157	2398	24099.5	20885	

圖6(續)

基因名稱/符號	蛋白質 寄存編號	mRNA 參考 序列寄存編號	MWG 探針名稱	中值 倍數變化	t-測試	威爾科克森 測試	SAM	級分	腫瘤組織 中值強度 級數	非惡性 組織中值 強度級數	血液
GPI鈣定分子 樣蛋白(GML), mRNA	NP_002057.1	NM_002066.1	mwghuman3 OK#A:02108	-1.438045	0.0000724 93	0.000129 14	-4.162956	2405	16818	14265.75	0
小核RNA活化 複合物, 多肽5, 19kDa (SNAPC5), mRNA	NP_006040.1	NM_006049.1	mwghuman3 OK#B:0945	-1.323754	1.74702E- 05	0.000184 787	-4.006319	2444	17556.5	17969.25	6
ensembl genscan 預測法		AC027689.10. 1.180573.5	mwghuman3 OK#C:9758	-1.644263	0.0002550 65	2.98753E -05	-3.674603	2451	16829.5	10684.25	
粒線體腫瘤 抑制因子1 (MTUS1), 編碼粒線體 蛋白之核基因, 轉錄變體1, mRNA	NP_0010019 24.1	NM_0010019 24.1	mwghuman3 OK#B:7775	-1.715161	0.0003036 63	0.000269 936	-4.435392	2461. 5	17489	15873	0
ensembl genscan 預測法		AL049829.4.1 .196292.3	mwghuman3 OK#C:4548	-1.402914	1.70061E- 06	2.49927E -06	-5.01844	2471	28131	26784	
ensembl genscan 預測法		AC084842.1.7 903.10639.1	mwghuman3 OK#C:7638	-1.400793	0.0008120 94	7.36585E -05	-5.107784	2475. 5	14235.5	11061.25	

圖6(續)

基因名稱/符號	蛋白質 寄存編號	mRNA 參考 序列寄存編號	MWG 探針名稱	中值 倍數變化	t 測試	威爾科克森 測試	SAM	級分	腫瘤組織 中值強度 級數	非惡性 組織中值 強度級數	血液
SAFB樣，轉錄 調節因子 (SLIM), 轉錄變體1, mRNA	NP_079031.2	NM_024755.2	mwghuman3 OK#B:2154	-1.309539	2.00445E- 05	0.000122 803	-4.680439	2477. 5	12490	12280	12
鳥嘌呤核苷酸 結合蛋白 (G蛋白), 嗅覺型α活化 活性多肽 (GNAL), 轉錄變體2, mRNA	NP_002062.1	NM_002071.1	mwghuman3 OK#A:06286	-1.836112	0.0003002 6	0.000498 109	-4.10637	2478	19959	16690.75	0
類似於cg14182 產物 loc146175		XM_085352	mwghuman3 OK#B:7365	-1.746066	0.0001949 23	0.000433 377	-3.812815	2487	14791.5	9814.5	
PH結構域及白 胺酸富集重複序 列蛋白磷酸酶 (PHLPP), mRNA	NP_919431.1	NM_194449.1	mwghuman3 OK#B:2242	-2.043619	0.0003079 45	0.000498 109	-4.006924	2500	15125	10009.75	7

圖6(續)

基因名稱/符號	蛋白質 寄存編號	mRNA 參考 序列寄存編號	MWG 探針名稱	中值 倍數變化	t測試	威爾科克森 測試	SAM	級分	腫瘤組織 中值強度 級數	非惡性 組織中值 強度級數	血液
自閉症易感性 候選物2 (AUTS2), mRNA	NP_056385.1	NM_015570.1	mwghuman3 OK#B:0110	-1.807633	0.0003692 99	0.000382 814	-4.213775	2503	18404	14412.75	8
假定蛋白 XP_097338 loc147909		XM_097338	mwghuman3 OK#B:5652	-1.428873	1.32234E- 06	2.67916E- 05	-4.387947	2513	4388	2991.75	
含白胺酸富集 重複序列之 G 蛋白偶合受體 4 (LGR4), mRNA	NP_060960.1	NM_018490.1	mwghuman3 OK#A:06106	-1.519205	7.81416E- 05	0.000122 803	-3.810559	2514. 5	21417.5	19684	2
ensembl 預測法		ENSG0000001 13407	mwghuman3 OK#C:2560	-1.740805	1.93346E- 05	9.52811E- 05	-4.388894	2525	8797.5	6359.5	
漸進式細胞 死亡1 (PDCD1), mRNA	NP_005009.1	NM_005018.1	mwghuman3 OK#B:9147	-1.519488	1.50412E- 06	3.41028E- 06	-5.713059	2537	8575	7118.5	0
鈣黏蛋白20, 2型 (CDH20), mRNA	NP_114097.2	NM_031891.2	mwghuman3 OK#B:7584	-1.393019	1.91884E- 05	2.73302E- 05	-4.362445	2538	15588	12275.75	0

圖6(續)

基因名稱/符號	蛋白質 寄存編號	mRNA 參考 序列寄存編號	MWG 探針名稱	中值 倍數變化	t測試	威爾科克森 測試	SAM	級分	腫瘤組織 中值強度 級數	非惡性 組織中值 強度級數	血液
甘胺酸脫氫酶 (脫羧基化) ; 甘胺酸脫羧基酶, 甘胺酸裂解系 統蛋白 P) (GLDC), miRNA	NP_000161.1	NM_000170.1	mwghuman3 OK#B:8959	-1.405054	9.33312E- 05	0.000116 76	-4.398207	2542. 5	6039	4550.5	1
絲胺酸蛋白酶, 35 (PRSS35), miRNA	NP_699193.1	NM_153362.1	mwghuman3 OK#B:3364	-1.451818	0.0002370 39	0.000257 25	-4.319803	2545	16909	14109	0
ensembl genscan 預測法		AC008134.3.1 .175132.1	mwghuman3 OK#C:3643	-1.601839	0.0003788 4	0.000286 633	-4.042534	2545	27071.5	25825	
ATP-結合卡匣, 亞家族A (ABC1), 成員12 (ABCA12), 轉錄變體1, miRNA	NP_775099.2	NM_173076.2	mwghuman3 OK#B:3505	-1.653773	0.0002371 78	0.000475 592	-3.927921	2561. 5	19931	18593.5	0
多毛翅同源物 抑制因子3 (果蠅) (SUHW3), miRNA	NP_060136.1	NM_017666.2	mwghuman3 OK#B:2904	-1.678106	0.0001863 59	0.000546 156	-3.864729	2568	17527	15364.5	1

圖6(續)

基因名稱/符號	蛋白質寄存編號	mRNA 參考 序列寄存編號	中值倍數 變化	級分	腫瘤組織中 值強度級數	非惡性 組織中值 強度級數	血液EST 數目
假定蛋白 FLJ21511 (FLJ21511), mRNA	NP_079363.1	NM_025087.1	-2.080908	68	14455	9272.5	0
配對盒基因 8 (PAX8), 轉錄變體 PAX8A, mRNA	NP_003457.1	NM_003466.3	-1.961896	82	19419	12999.5	0
無義轉錄物 UPP3 調控因子同源物 A (酵母) (UPF3A), 轉錄變體 1, mRNA	NP_075387.1	NM_023011.2	-3.84007	96.5	5663.5	1825	0
白三烯 B4 12- 羧基脫氫酶 (LTB4DH), mRNA	NP_036344.1	NM_012212.2	-5.034613	122.5	11340.5	3138	0
RAB11 家族相互作用蛋白 2 (I 類) (RAB11FIP2), mRNA	NP_055719.1	NM_014904.1	-1.993629	156	19636.5	12951	0
TSC22 結構域家族, 成員 1 (TSC22D1), 轉錄變體 2, mRNA	NP_006013.1	NM_006022.2	-2.133065	156.5	8415	6130	1
亞硫酸鹽氧化酶 (SUOX), 編碼粒線體蛋白之核基因, 轉錄變體 1, mRNA	NP_000447.2	NM_000456.2	-1.622803	223	11312.5	8789.5	0
三十四肽重複序列結構域 21A (TTC21A), mRNA	NP_665698.1	NM_145755.1	-2.976809	225	8375.5	3870.5	1
突觸結合蛋白樣 2 (SYTL2), 轉錄變體 b, mRNA	NP_115755.2	NM_032379.3	-2.343357	342	19920	12053.5	0
無翅型 MMTV 整合位點家族, 成員 2B (WNT2B), 轉錄變體 WNT-2B1, mRNA	NP_004176.2	NM_004185.2	-10.745275	501	10716	2016.25	0
原鈣黏蛋白 γ 亞家族 A, 12 (PCDHGA12), 轉錄變體 1, mRNA	NP_003726.1	NM_003735.2	-2.070447	511	2537	1931.5	0
嗅覺受體, 家族 1, 亞家族 D, 成員 5 (OR1D5), mRNA	NP_055381.1	NM_014566.1	-1.640751	539.5	1644	1134	0
G 蛋白偶合受體 126 (GPR126), 轉錄變體 b1, mRNA	NP_940971.1	NM_198569.1	-2.181735	549	15965.5	8040.75	0
泛素特異性肽酶 9, Y 聯結 (脂肪面樣, 果蠅) (USP9Y), mRNA	NP_004645.2	NM_004654.3	-1.584065	587	10035.5	7858.25	1

圖 7

基因名稱/符號	蛋白質寄存編號	mRNA 參考 序列寄存編號	中值倍數 變化	級分	腫瘤組織中 值強度級數	非惡性 組織中值 強度級數	血液EST 數目
染色體 11 開放讀碼框 1 (C11orf1), mRNA	NP_073598.1	NM_022761.1	-1.81726	673.5	12025.5	9585.25	0
BCL2 關聯性抗凋亡基因 (BAG1), mRNA	NP_004314.3	NM_004323.3	-2.525417	776	9031	4503.5	1
序列類似家族 44, 成員 B (FAM44B), mRNA	NP_612378.1	NM_138369.1	-1.357114	942.5	15308.5	13004.75	1
纖維母細胞生長因子受體 4 (FGFR4), 轉錄變體 2, mRNA	NP_075252.2	NM_022963.2	-2.638426	1087.5	17096	9762.5	0
甲狀腺轉錄因子 1 (TTF1), mRNA	NP_003308.1	NM_003317.3	-1.466987	1124.5	2139	1026.25	0
VprBP 蛋白 (VprBP), mRNA	NP_055518.1	NM_014703.1	-1.720326	1178	17312.5	14031	0
空通氣孔同源物 2 (果蠅) (EMX2), mRNA	NP_004089.1	NM_004098.2	-1.745086	1199.5	19380	10749.25	0
同源異型盒 D8 (HOXD8), mRNA	NP_082458.1	NM_019558.2	-1.41555	1206	9672.5	7512.25	0
鋅指蛋白 626 (ZNF626), mRNA	NP_660340.1	NM_145297.2	-1.773183	1266	14806.5	10341	1
環指蛋白 44 (RNF44), mRNA	NP_055716.1	NM_014901.4	-1.353366	1292	6288.5	4664.5	1
嘔啶激導性受體 P2Y ₄ , G 蛋白偶合, 4 (P2RY4), mRNA	NP_002556.1	NM_002565.3	-1.732075	1309	18307	12139.5	0
類似於假定蛋白 (LOC440804), mRNA	XP_036936.3	XM_036936.3	-4.049648	1332	3647	996.5	0
染色體 20 開放讀碼框 152 (C20orf152), mRNA	NP_543024.1	NM_080834.1	-1.948612	1349	10775	8652.5	0
卵泡抑素樣 4 (FSTL4), mRNA	NP_055897.1	NM_015082.1	-1.544042	1405.5	17051	12319	0
染色體 14 開放讀碼框 168 (C14orf168), mRNA	NP_113615.1	NM_031427.1	-1.512002	1414	15738	14705.75	1
絲胺酸蛋白 (neuropsin)/卵素 (KLK8), 轉錄變體 2, mRNA	NP_653088.1	NM_144505.1	-2.091505	1449.5	8391	6488	0
白胺酸拉鏈, 於癌症中下調 1 (LDOC1L), mRNA	NP_115663.2	NM_032287.2	-1.501021	1454.5	16509.5	14157	0
假定蛋白 MGC11242 (MGC11242), mRNA	NP_077296.1	NM_024320.2	-1.527839	1463.5	17565	13134.5	0
KIAA1274 (KIAA1274), mRNA	NP_055246.1	NM_014431.1	-1.41942	1488.5	8059	5065	0
假定的 LOC401510 (LOC401510), mRNA	XP_376843.2	XM_376843.2	-1.402922	1504	13882.5	11233.25	0

圖 7(續)

基因名稱/符號	蛋白質寄存編號	mRNA 參考 序列寄存編號	中值倍數 變化	級分	腫瘤組織中 值強度級數	非惡性 組織中值 強度級數	血液EST 數目
絲束蛋白1(I同功異型物)(PLS1), mRNA 含鋅指DHHC型2 (ZDHHC2), mRNA	NP_002661.1	NM_002670.1	-1.626206	1509.5	20943	14040.5	1
錐桿同源異型盒(CRX), mRNA PHD指蛋白23 (PHF23), mRNA	NP_057437.1 NP_000545.1 NP_077273.1	NM_016353.2 NM_000554.2 NM_024297.1	-1.588633 -3.022299 -1.398461	1536 1548 1657.5	13684.5 16588.5 10656.5	10087.5 7500.5 9355.75	0 0 0
鼻咽癌相關基因蛋白-8 (NAG8), mRNA HERV-HLTR相關性3(HHLA3), 轉錄變體3, mRNA	NP_055226.1 NP_001031722.1	NM_014411.2 NM_001036645.1	-1.388055 -2.043346	1660 1759	15731.5 13925.5	12161 11798	0 0
纖維結合蛋白白胺酸富集跨膜蛋白3 (FLRT3), 轉錄變體1, mRNA 細胞分裂週期相關基因7 (CDCA7), 轉錄變體1, mRNA	NP_037413.1 NP_114148.2	NM_013281.2 NM_031942.3	-4.204569 -1.959598	1770 1788	18156 14826	9231.25 12577.25	0 1
丙酮酸脫氫酶, 同功酶4 (PDK4), mRNA 含白胺酸富集重複序列及不育α基元1 (LRSAM1), 轉錄變體1, mRNA	NP_002603.1 NP_612370.3	NM_002612.2 NM_138361.3	-1.735687 -2.024574	1911.5 1959.5	18067 7671.5	13997.25 4421.75	1 1
鳥嘌呤核苷酸結合蛋白(G蛋白), α抑制活性多肽1(GNAI1), mRNA	NP_002060.4	NM_002069.4	-1.631361	2003	16803.5	14082	1
腦內皮細胞黏附分子1 (CEECAM1), mRNA 假定蛋白FLJ22965 (FLJ22965), mRNA	NP_057258.2 NP_071384.1	NM_016174.3 NM_022101.2	-1.516413 -1.903469	2014 2041.5	16662.5 2596	13757.75 2337	0 0
染色體9開放讀碼框102 (C9orf102), 轉錄變體1, mRNA 含普列克受質蛋白及Sec7結構域3 (PSD3), 轉錄變體1, mRNA	NP_064592.1 NP_056125.2	NM_020207.2 NM_015310.2	-1.369819 -1.395361	2049 2072	16457.5 14023	13970 13223.25	0 1
含鋅指FYVE結構域21 (ZFYVE21), mRNA 叉頭框E1(甲狀腺轉錄因子2) (FOXE1), mRNA	NP_076976.1 NP_004464.2	NM_024071.2 NM_004473.3	-1.579562 -1.678652	2094 2107	2994.5 7269	2740.25 5293.75	0 0

圖7(續)

基因名稱/符號	蛋白質寄存編號	mRNA 參考 序列寄存編號	中值倍數 變化	級分	腫瘤組織中 值強度級數	非惡性 組織中值 強度級數	血液EST 數目
Myc誘導之粒線體蛋白(mimutin), mRNA	NP_777549.1	NM_174889.2	-1.474873	2151.5	9215	7030.25	1
類似於多能發育相關基因5; 胚胎幹細胞特異性基因1 (LOC341912), mRNA	XP_292301.3	XM_292301.3	-1.639786	2155	18581.5	12815.25	1
鐵調素抗菌肽(HAMP), mRNA	NP_066998.1	NM_021175.2	-1.279742	2205.5	3722.5	3385.25	0
假定蛋白BC009862 (LOC90113), mRNA	XP_291077.3	XM_291077.3	-1.769275	2221.5	6261.5	5176	0
含三聯基元10 (TRIM10), 轉錄變體1, mRNA	NP_006769.1	NM_006778.2	-1.750912	2296.5	4089.5	1565.5	0
fksg17 fksg17 LIM同源異型盒9(LHX9),轉錄變體1, mRNA	NP_064589.2	NM_020204.2	-1.374971	2333.5	16158	13872.25	0
G蛋白偶合受體51(GPR51), mRNA	NP_005449.5	NM_005458.5	-1.389185	2361	3420	2489.25	0
cdna: flj21394 fis 純系col03536 未命名之蛋白質產物 GPI錨定分子樣蛋白 (GML), mRNA	NP_002057.1	AK025047	-2.258109	2387.5	17288	11926.75	0
漸進式細胞死亡1(PDCD1), mRNA	NP_002066.1	NM_002066.1	-1.438045	2405	16818	14265.75	0
鈣黏蛋白20, 2型(CDH20), mRNA	NP_005009.1	NM_005018.1	-1.519488	2537	8575	7118.5	0
甘胺酸脫氫酶(脫羧基); 甘胺酸脫羧酶, 甘胺酸裂解系統蛋白P) (GLDC), mRNA	NP_114097.2	NM_031891.2	-1.393019	2538	15588	12275.75	0
絲胺酸蛋白酶, 35 (PRSS35), mRNA	NP_000161.1	NM_000170.1	-1.405054	2542.5	6039	4550.5	1
	NP_699193.1	NM_153362.1	-1.451818	2545	16909	14109	0

圖7(續)

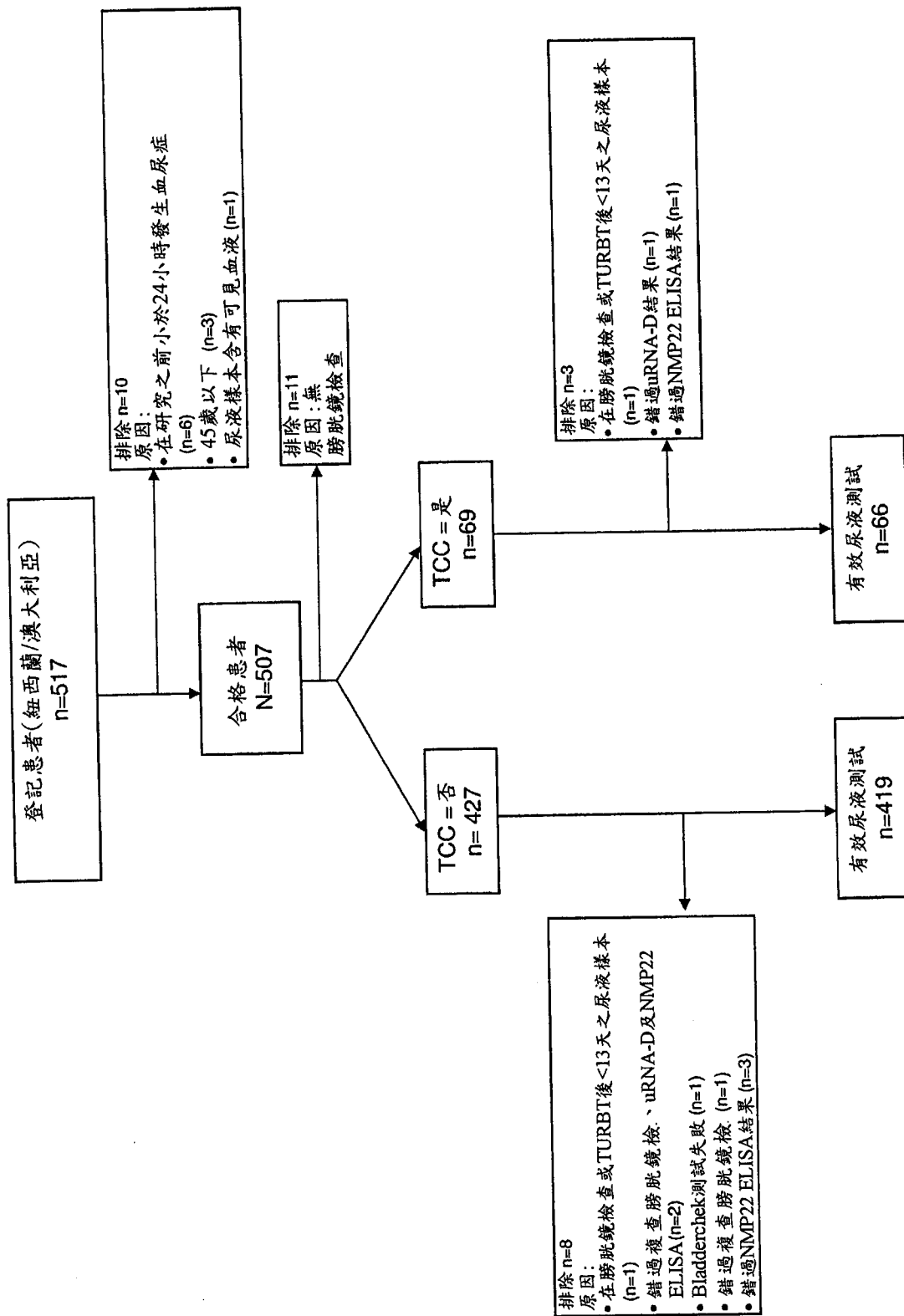


圖8

	無特異性 診斷 (N=164)	非惡性疾病 (N=255)	TCC (N=66)	總計 (N=485)
國家, n (%)				
紐西蘭	147 (89.6)	239 (93.7)	64 (97.0)	450 (92.8)
澳大利亞	17 (10.4)	16 (6.27)	2 (3.0)	35 (7.2)
年齡, 中值 (IQ範圍)	64 (55, 75)	71 (62, 78)	71 (63, 80)	69 (59, 77)
性別, n (%)				
男性	112 (68.3)	216 (84.7)	61 (92.4)	389 (80.2)
女性	52 (31.7)	39 (15.3)	5 (7.5)	96 (19.8)
種族, n (%)				
歐洲人	133 (81.1)	228 (89.4)	62 (93.9)	423 (87.2)
毛利人	15 (9.1)	17 (6.7)	1 (1.5)	33 (6.8)
其他	16 (9.8)	10 (3.9)	3 (4.5)	29 (6.0)
血尿症, n (%)				
自發作起之年數				
<6個月	131 (79.9)	198 (77.6)	57 (86.4)	386 (79.6)
6個月-1年	11 (6.7)	25 (9.8)	6 (9.1)	42 (8.7)
1-2年	11 (6.7)	18 (7.1)	3 (4.5)	32 (6.6)
3-5年	5 (3.0)	5 (2.0)	0 (0.0)	10 (2.1)
>5年	6 (3.7)	9 (3.5)	0 (0.0)	15 (3.1)
最後一次發作結束				
1-7天	9 (5.5)	26 (10.2)	20 (30.3)	55 (11.3)
8-28天	14 (8.5)	27 (10.6)	13 (19.7)	54 (11.1)
1-2個月	60 (36.6)	86 (33.7)	14 (21.2)	160 (33.0)
3-6個月	70 (42.7)	100 (39.2)	19 (28.8)	189 (39.0)
>6個月	11 (6.7)	15 (5.9)	0 (0.0)	26 (5.4)
未知	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
頻率				
≤1次/天	104 (63.4)	160 (62.7)	30 (45.5)	294 (60.6)
>1次/天	59 (36.0)	95 (37.3)	36 (54.5)	190 (39.2)
未知	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
吸菸狀態, n (%)				
目前吸菸者	34 (20.7)	28 (11.0)	14 (21.2)	76 (15.7)
曾吸菸者	66 (40.2)	114 (44.7)	35 (53.0)	215 (44.3)
從不吸菸者	64 (39.0)	113 (44.3)	17 (25.8)	194 (40.0)

圖9

測試	總體敏感性	總體特異性
uRNA-D	62.1% (49.3, 73.8)	85.2% (固定)
NMP22 Elisa	50.0% (37.4, 62.6)	88.0% (84.6, 91.0)
NMP22 BladderChek	37.9% (26.2, 50.7)	96.4% (94.2, 98.0)
細胞學*	56.1% (43.3, 68.3)	94.5 (91.9, 96.5)
五種基因(包括IL8BRb) [†]	81.8%	85.1% (固定)
五種基因(包括IL8BRb) [†] (90% 特異性)	72.7%	89.9% (固定)

* 包括在某些患者之TCC測定中

[†] 基於研究資料測定，因此未呈現信賴區間

圖 10

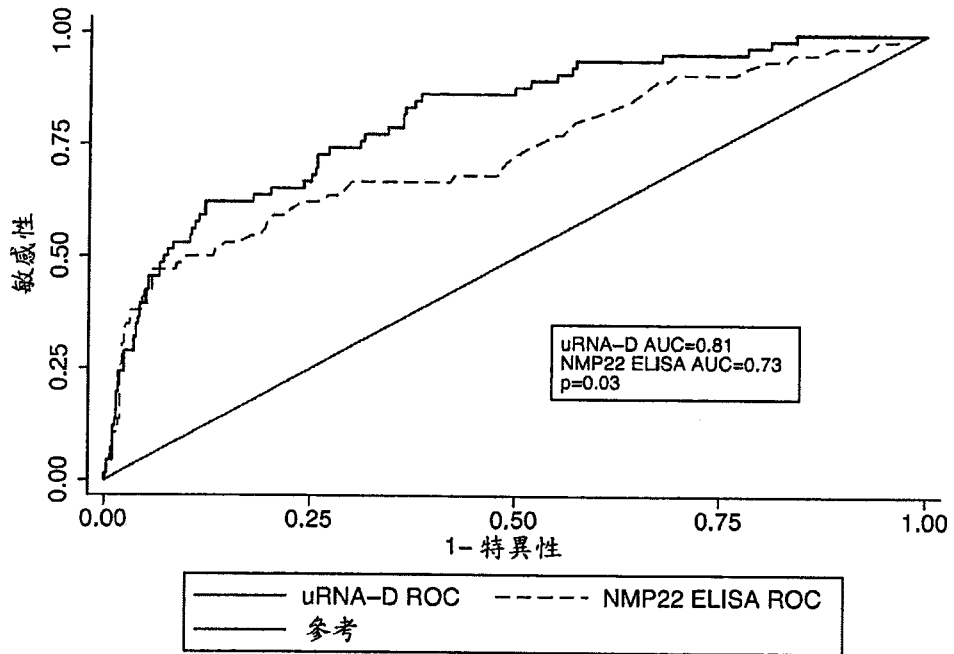


圖11a

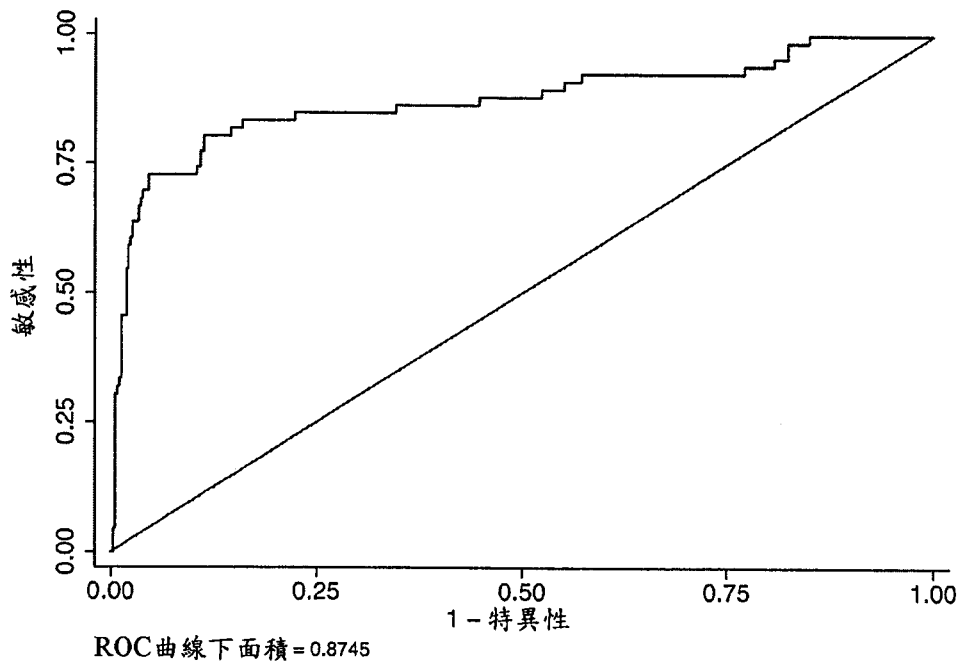


圖11b

	細胞學	NMP22 Elisa	BladderChek	uRNA-D	五種標記
階段 (n=66)	n, % (95% CI)	n, % (95% CI)	n, % (95% CI)	n, % (95% CI)	n, %
Tis (n=2)	2, 100% (16, 100)	0, 0% (0, 84)	0, 0% (0, 84)	1, 50% (1, 99)	2, 100%
Ta (n=37)	13, 35% (20, 53)	13, 35% (20, 53)	14, 38% (22, 55)	15, 41% (25, 58)	25, 68%
T1 (n=16)	11, 69% (41, 89)	12, 75% (48, 93)	8, 50% (25, 75)	15, 94 (70, 100)	16, 100%
T2 (n=9)	9, 100% (66, 100)	6, 67% (30, 93)	2, 22% (3, 60)	9, 100 (66, 100)	9, 100%
≥T3 (n=2)	2, 100% (16, 100)	2, 100% (16, 100)	1, 50% (11, 99)	1, 50% (1.3, 99)	2, 100%
依據WHO 73之等級 (n=65)					<i>p*=0.019</i>
1 (n=3)	1, 33% (1, 91)	1, 33% (1, 91)	1, 33% (1, 91)	1, 33% (1, 91)	1, 33%
2 (n=38)	17, 44% (29, 62)	15, 39% (24, 57)	13, 34% (20, 51)	21, 55% (38, 71)	29, 76%
3 (n=24)	19, 79% (58, 93)	17, 71% (49, 87)	11, 46% (26, 67)	19, 79% (58, 93)	23, 96%
依據WHO ISUP 1998之等級 (n=65)					<i>p*=0.016</i>
低等級 (n=32)	9, 28% (14, 47)	10, 31% (16, 50)	13, 41% (24, 59)	13, 41% (24, 59)	22, 69%
混合型 (n=4)	4, 100% (40, 100)	3, 75% (19, 99)	1, 25% (1, 81)	4, 100 (40, 100)	4, 100%
高等級 (n=29)	24, 83% (64, 94)	20, 69% (49, 85)	11, 38% (21, 58)	24, 83% (64, 94)	28, 97%
腫瘤位置 (n=66)					<i>p*=0.012</i>
膀胱 (n=62)	35, 56% (43, 69)	30, 48% (35, 61)	25, 40% (28, 54)	39, 63% (50, 75)	50, 81%
上泌尿道 (n=4)	2, 50% (7, 93)	3, 75% (19, 99)	0, 0% (0, 60)	2, 50% (7, 93)	4, 100%
多樣性 (n=66)					<i>p*=0.33</i>
單一 (n=52)	27, 52% (38, 66)	23, 44% (30, 59)	17, 33% (20, 47)	30, 58% (43, 71)	41, 79%
多灶性 (n=13)	10, 77% (46, 95)	10, 77% (46, 95)	8, 62% (32, 86)	11, 85% (55, 98)	12, 92%
微血尿症 (n=65)					<i>p*=0.43</i>
是 (n=43)	27, 63% (47, 77)	27, 63% (47, 77)	20, 47% (31, 62)	31, 72% (56, 85)	41, 95%
否 (n=22)	9, 41% (21, 64)	5, 23% (8, 45)	4, 18% (5, 40)	9, 41% (21, 64)	12, 55%
肌酸酐 (n=55)					<i>p*<0.0005</i>
0-4.3 (n=11)	5, 45 (17, 77)	3, 27% (6, 61)	4, 36% (11, 69)	4, 36% (11, 69)	7, 64%
4.3-7.1 (n=14)	9, 64% (35, 87)	6, 43% (18, 71)	4, 29% (8, 58)	8, 57% (29, 82)	12, 86%
7.1-11.2 (n=22)	11, 50% (28, 72)	14, 64% (41, 83)	11, 50% (28, 72)	16, 73% (50, 89)	18, 82%
≥11.2 (n=8)	6, 75% (35, 97)	3, 38% (9, 76)	2, 25% (3, 65)	6, 75% (35, 97)	8, 100%
性別 (n=66)					<i>p*=0.29</i>
男性 (n=61)	35, 57% (44, 70)	29, 48% (35, 61)	23, 38% (26, 51)	37, 61% (47, 73)	49, 80%
女性 (n=5)	2, 40% (5, 85)	4, 80% (28, 99)	2, 40% (5, 85)	4, 80% (28, 99)	5, 100%
					<i>p*=0.58</i>

*由關於每一 TCC 特徵與 Cxbladder 測試結果之間關聯性之費舍爾(Fisher)精確測試法得到的 p 值

圖12

	細胞學 n, % 95% CI)	NMP22 Elisa n, % 95% CI)	NMP22 BladderChek n, % 95% CI)	uRNA-D* n, %	五種標記* n, %
診斷					
無診斷 (n=164)					
非惡性診斷					
良性前列腺肥大/前列腺炎 (n=130)	154, 94% (89, 97)	144, 88% (82, 92)	160, 98% (94, 99)	144, 88%	144, 88%
膀胱炎/泌尿道感染或炎症 (n=39)	123, 95% (89, 98)	117, 90% (84, 95)	127, 98% (93, 100)	113, 87%	109/128=85%
結石 (n=28)	36, 92% (79, 98)	34, 87% (73, 96)	34, 87% (73, 96)	28, 72%	32, 82%
華法林繼發之血尿症 (n=10)	25, 89% (72, 98)	23, 82% (63, 94)	27, 96% (82, 100)	20, 71%	19, 68%
其他泌尿道癌症 (n=5)	10, 100% (69, 100)	9, 90% (55, 100)	10, 100% (69, 100)	8, 80%	8, 80%
微血尿症 (n=417)					<i>p</i> ^t =0.12
是 n=99	87, 88% (80, 94)	81, 82% (73, 89)	91, 92% (85, 96)	74, 75%	73/97=75%
否 n=318	307, 97% (94, 98)	287, 90% (86, 93)	311, 98% (96, 99)	281, 88%	279/317=88%
肌酸酐 (n=386)					<i>p</i> ^t =0.002
0 - 4.3, n=97	95, 98% (93, 100)	90, 93% (86, 97)	95, 98% (93, 100)	87, 90%	83/96=86%
4.3 - 7.1, n=94	92, 98% (93, 100)	81, 86% (78, 92)	90, 96% (89, 99)	81, 86%	84/93=90%
7.1 - 11.2, n=92	79, 86% (77, 92)	83, 90% (82, 95)	90, 98% (92, 100)	76, 83%	76/92=83%
≥11.2, n=103	101, 98% (93, 100)	91, 88% (81, 94)	101, 98% (93, 100)	88, 85%	82/102=80%
性別 (n=419)					<i>p</i> ^t =0.32
男性 n=328	311, 95% (92, 97)	290, 88% (84, 92)	316, 96% (94, 98)	291, 89%	280/325=86%
女性, n=91	85, 93% (86, 98)	79, 87% (78, 93)	88, 97% (91, 99)	65, 71%	74/91=81%
					<i>p</i> ^t =0.25

* 總體特異性固定在85%

^t 由關於每一特徵(診斷、微血尿症、肌酸酐、性別)與 Cxbladder 測試結果之間之關聯性之卡平方 (Chi square) 測試法得到的 p 值

圖 13

基因: MDK (± IL8R)

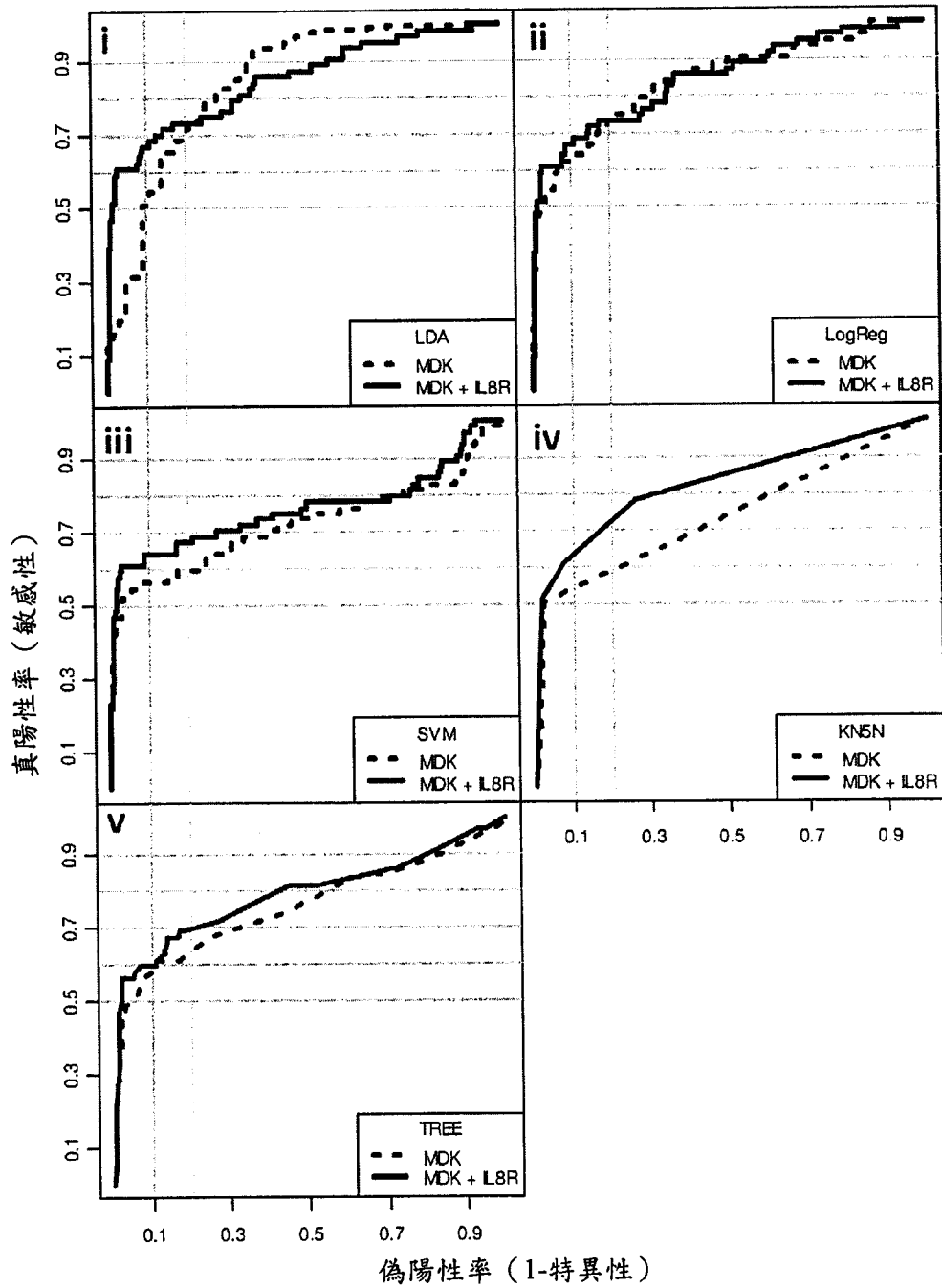


圖 14a

基因: CDC (\pm IL8R)

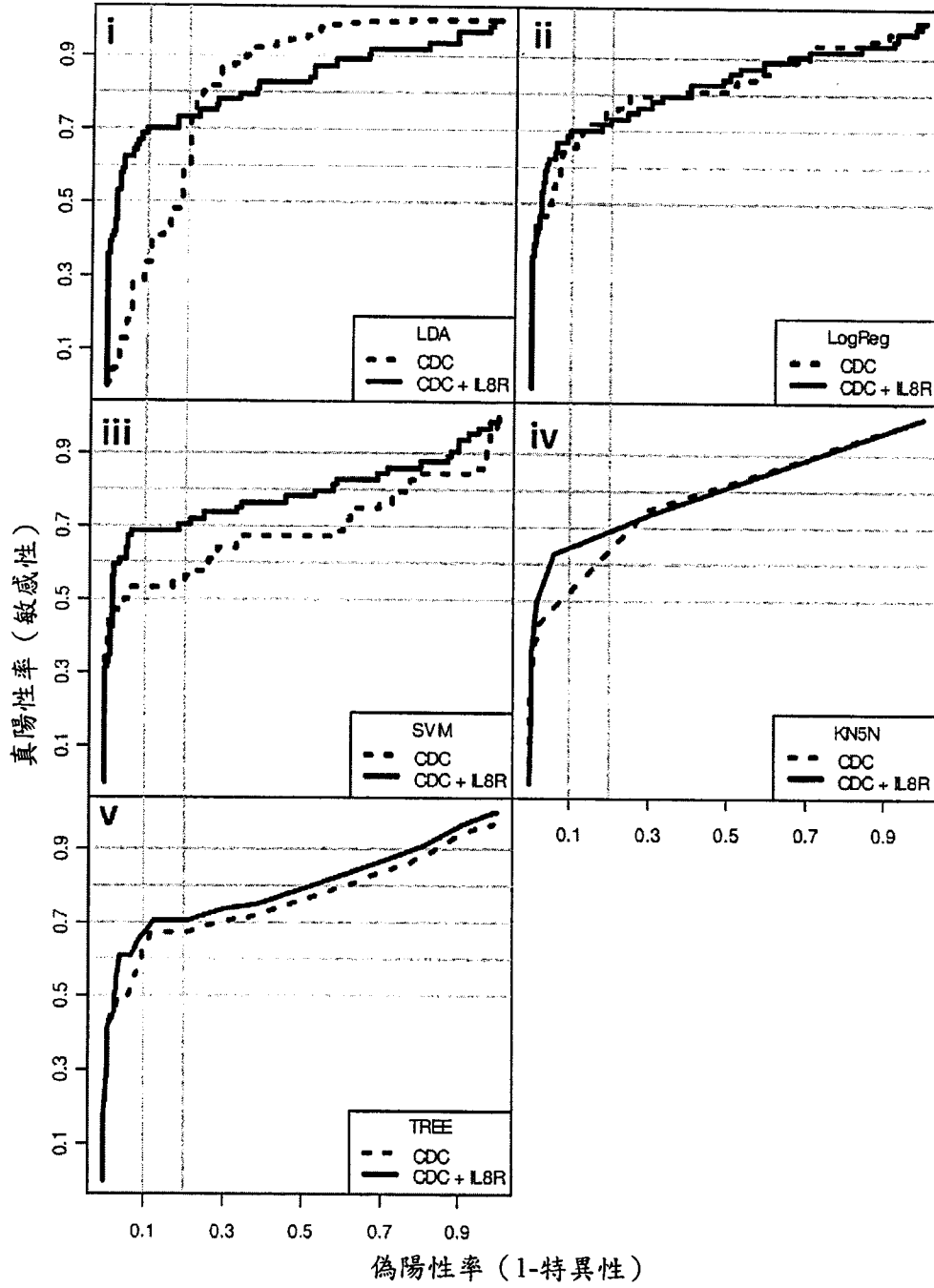


圖 14b

基因：IGF (± IL8R)

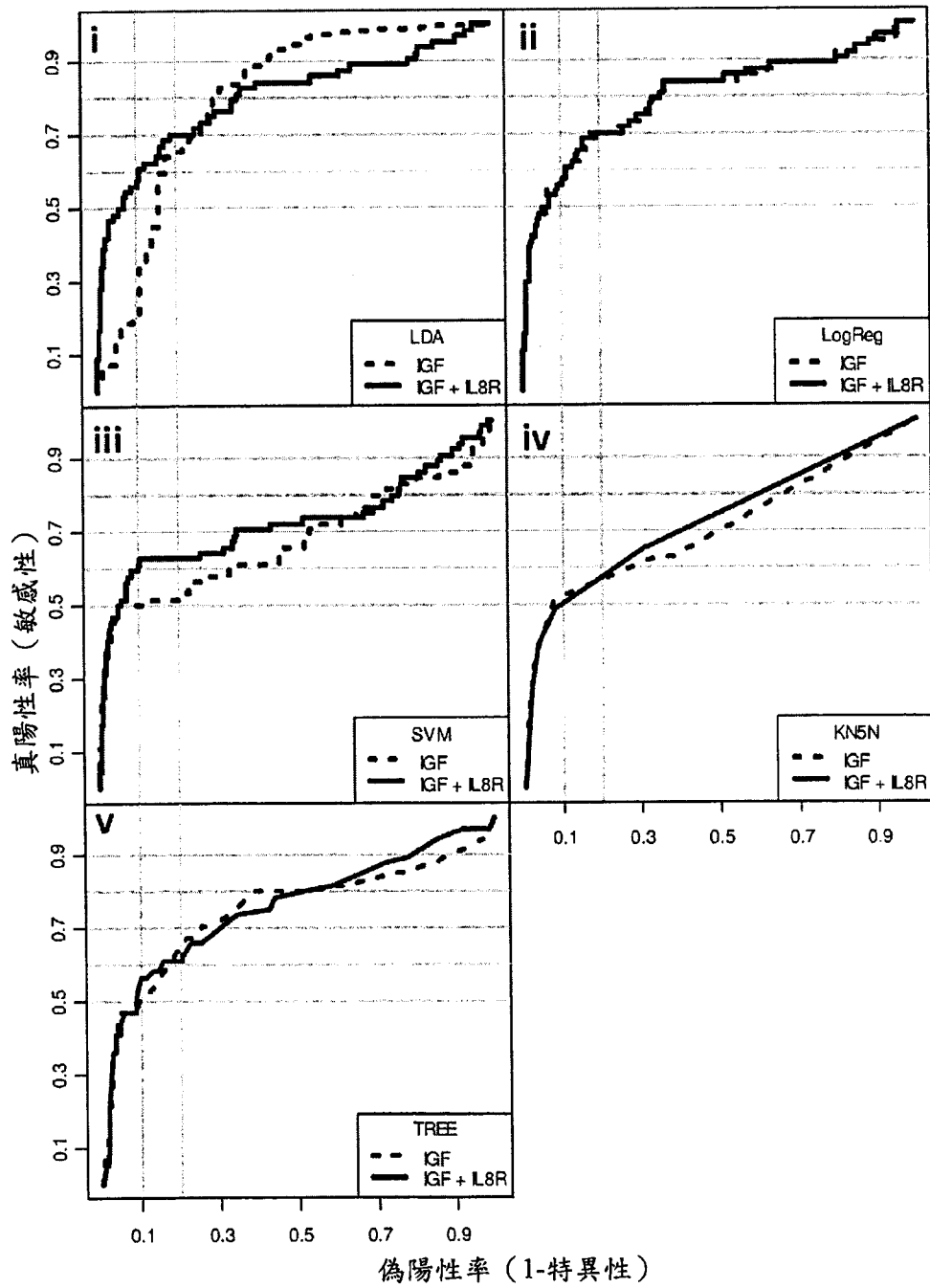


圖14c

基因：HOXA (\pm IL8R)

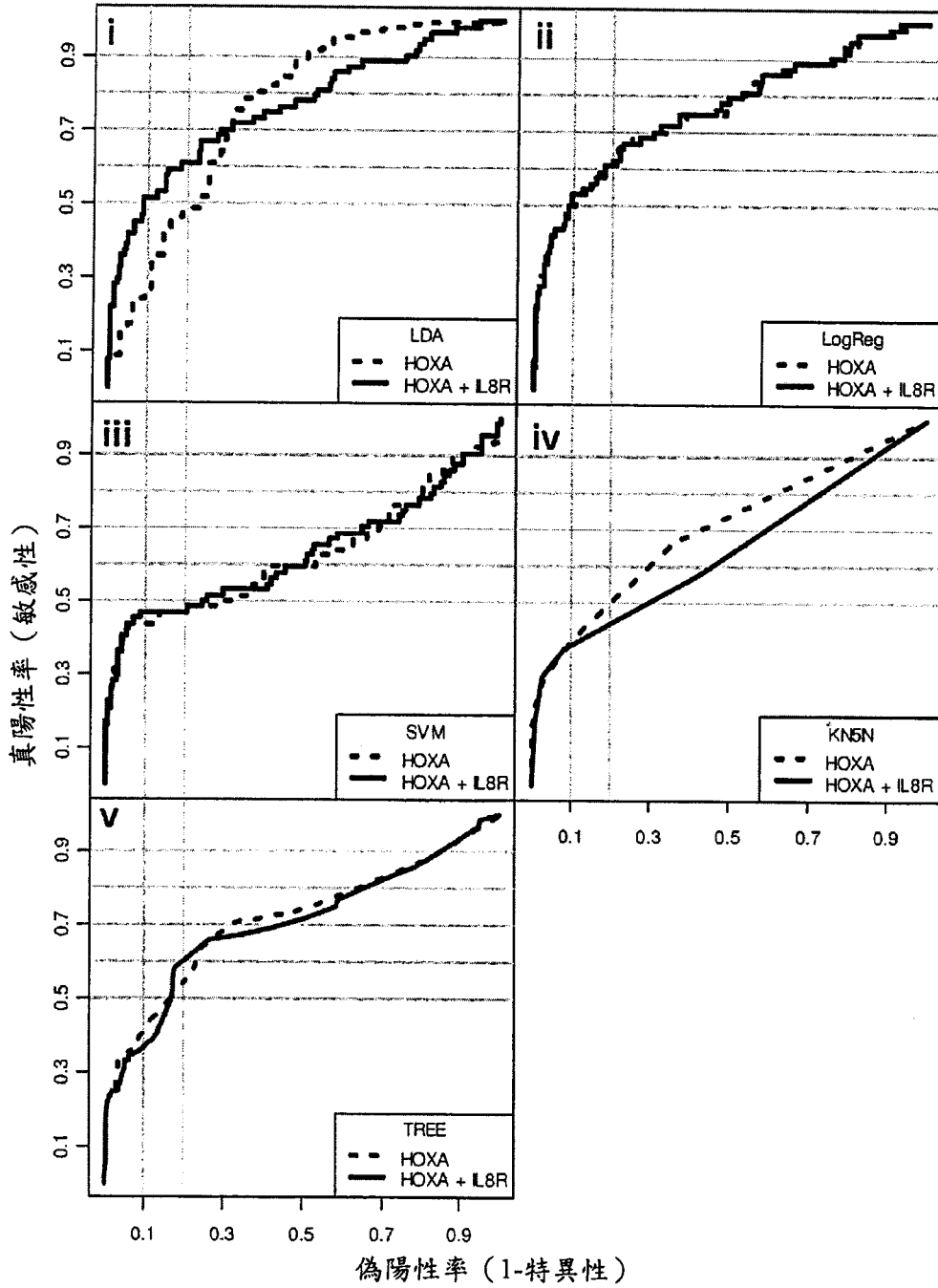


圖 14d

基因: MDK + CDC (\pm IL8R)

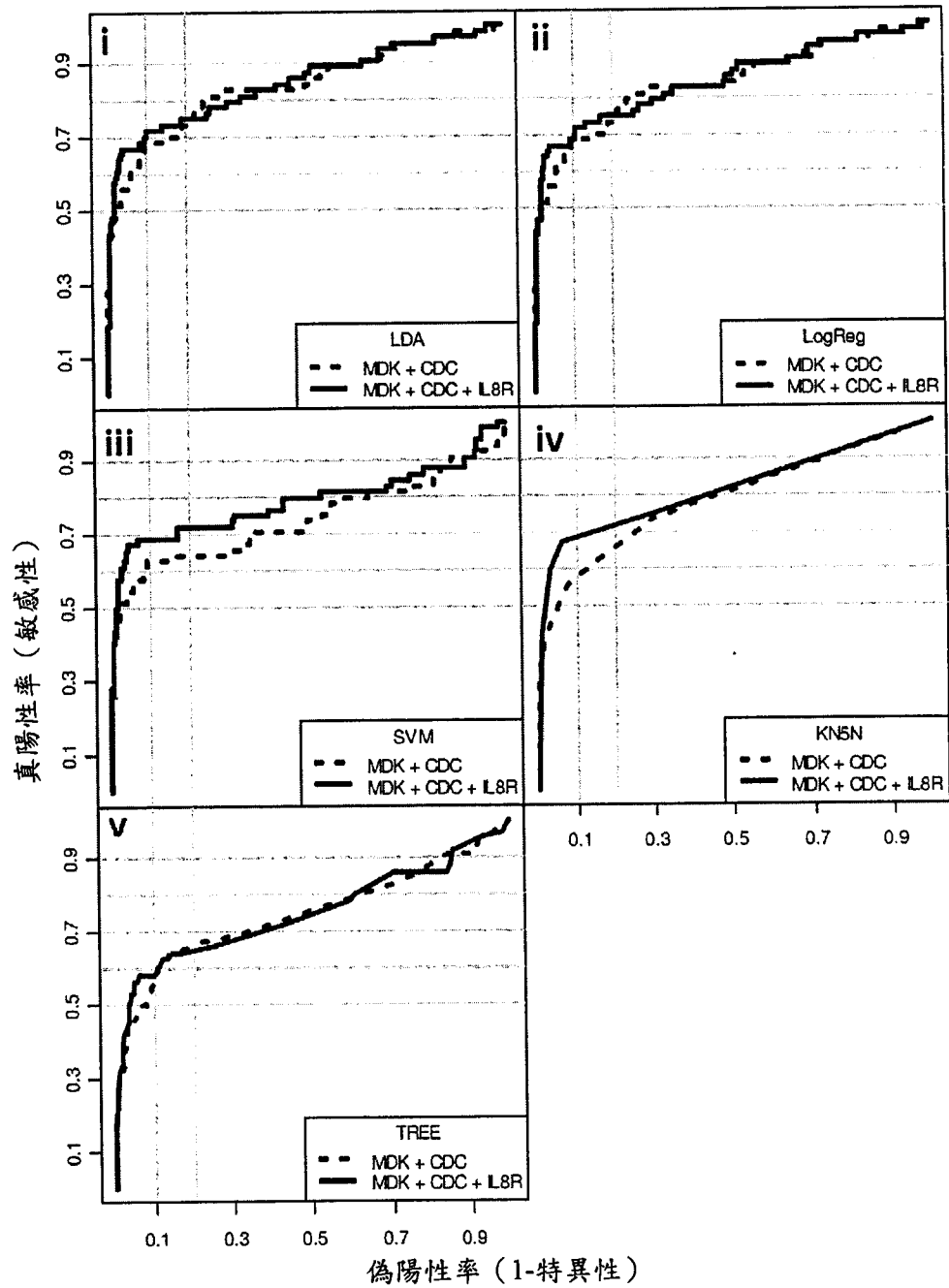


圖 14e

基因: MDK + IGF (\pm IL8R)

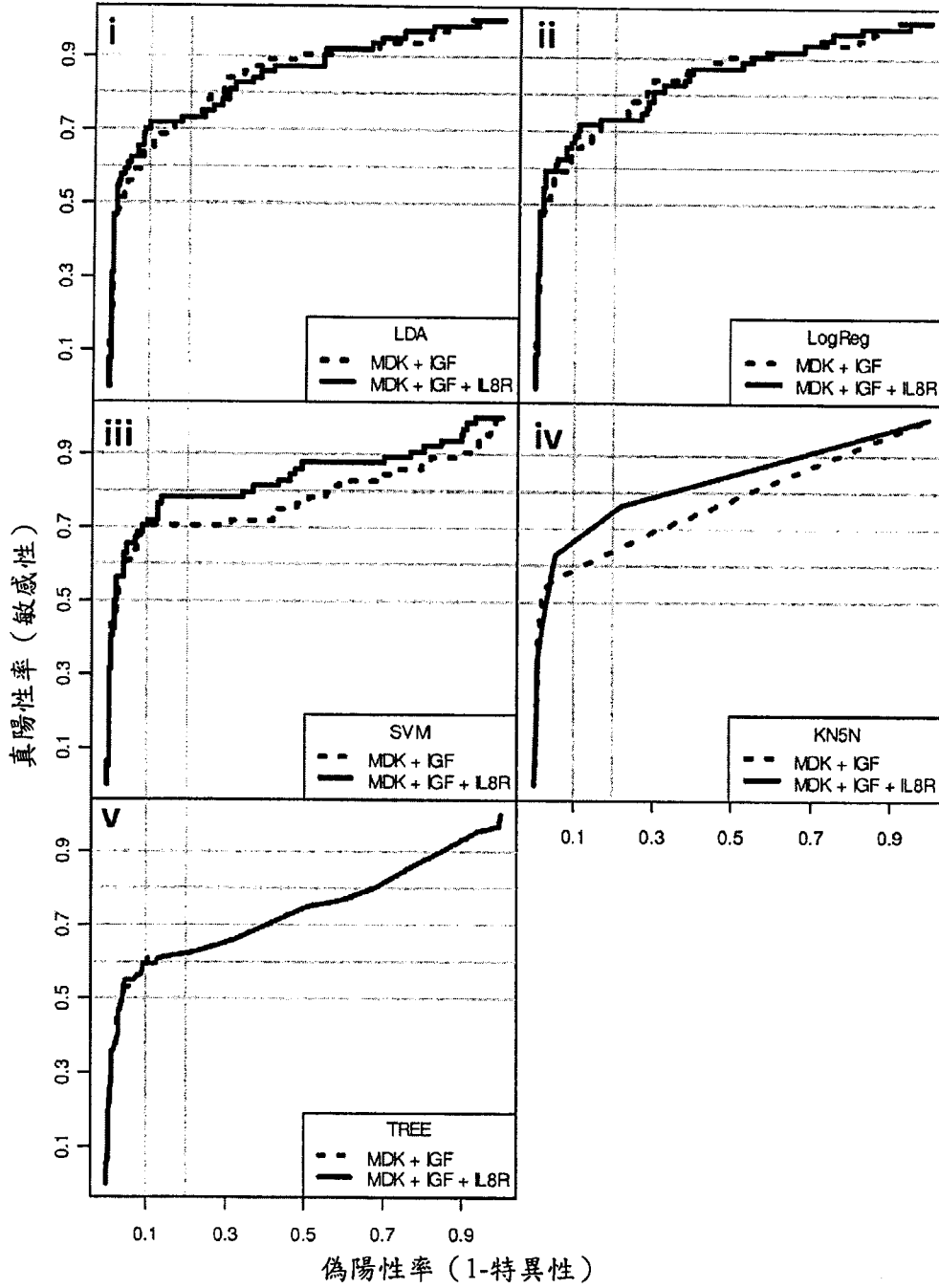


圖14f

基因: MDK + HOXA (\pm IL8R)

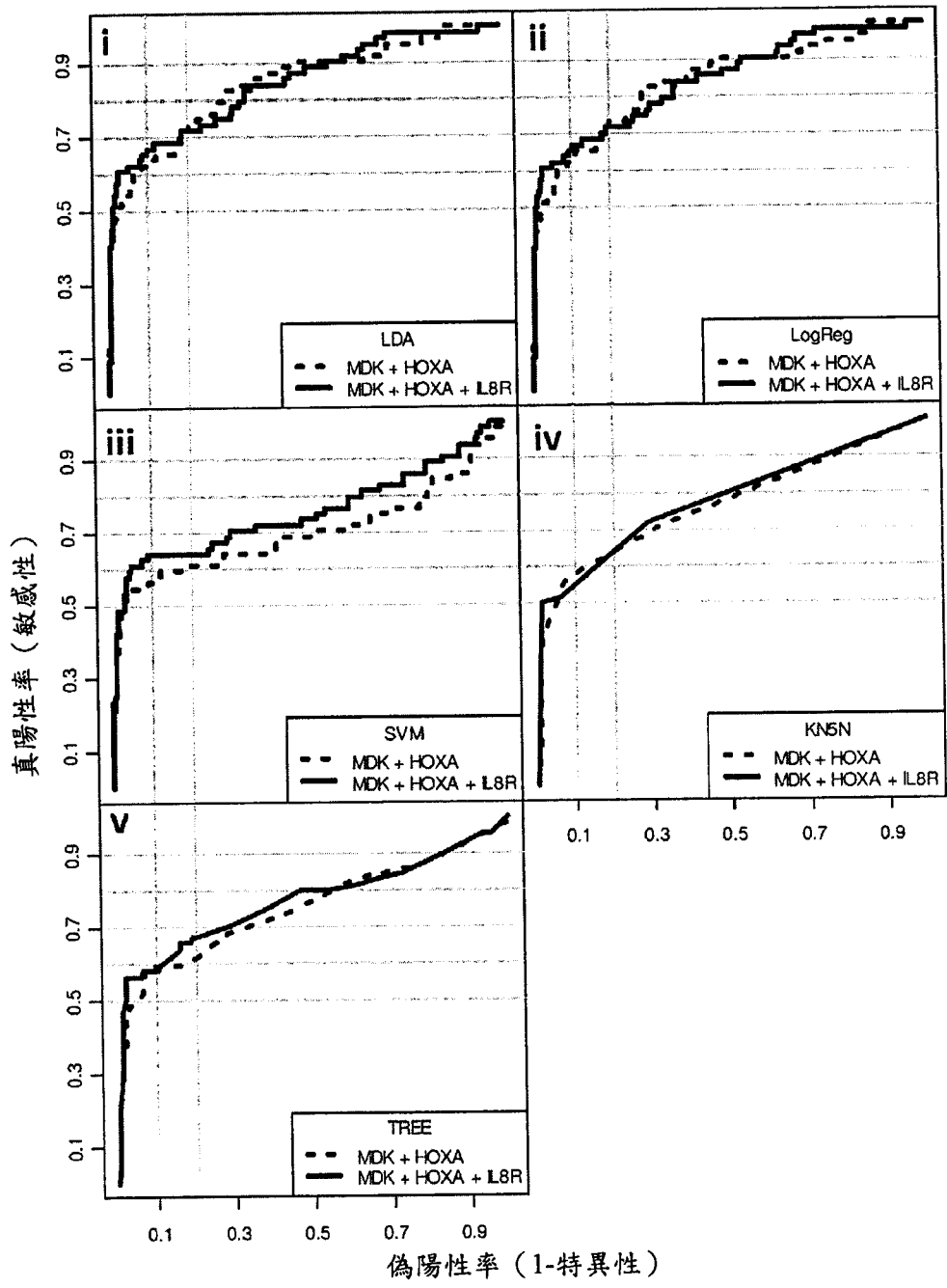


圖 14g

基因: CDC + IGF (\pm IL8R)

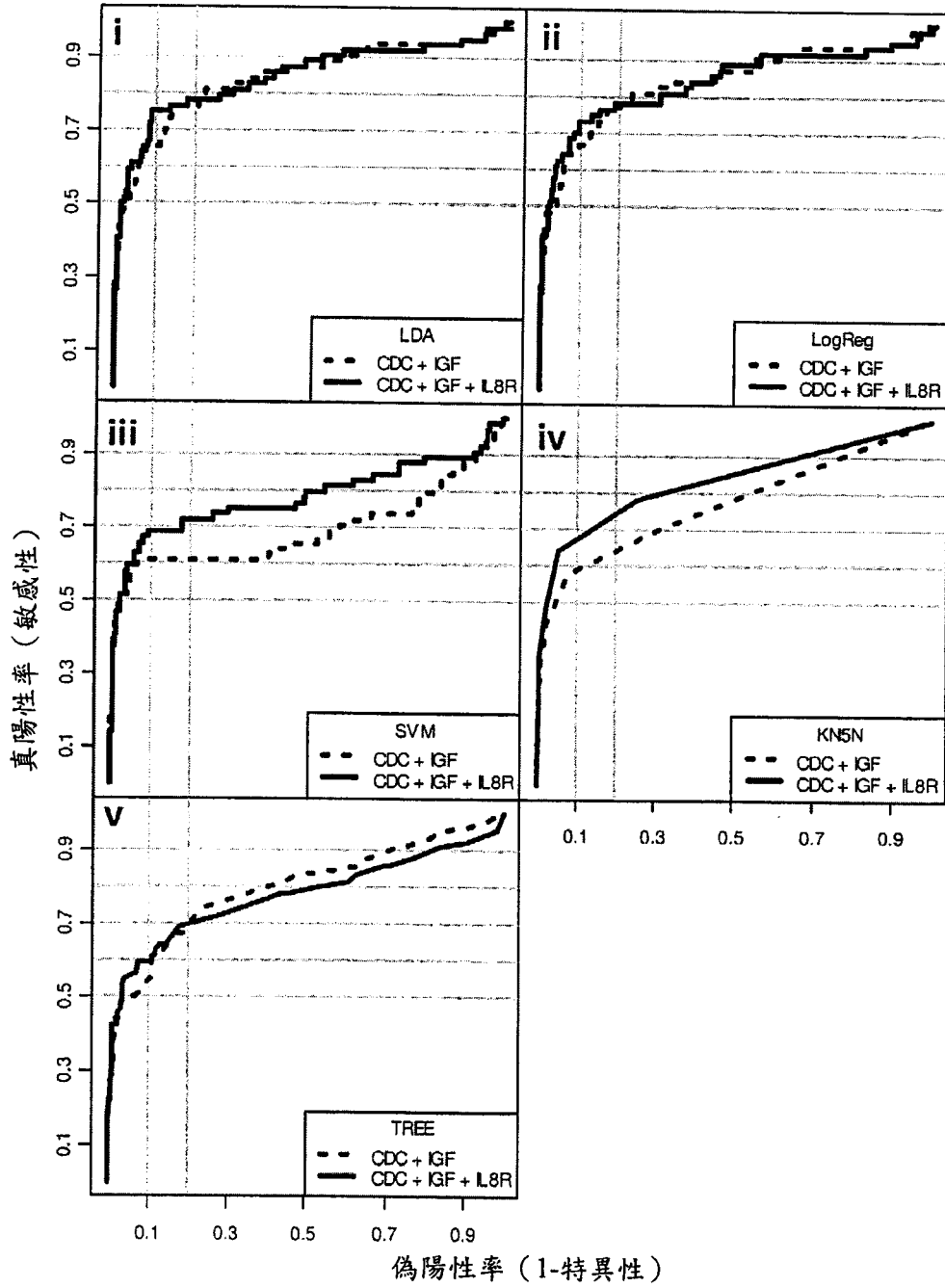


圖14h

基因: CDC + HOXA (\pm IL8R)

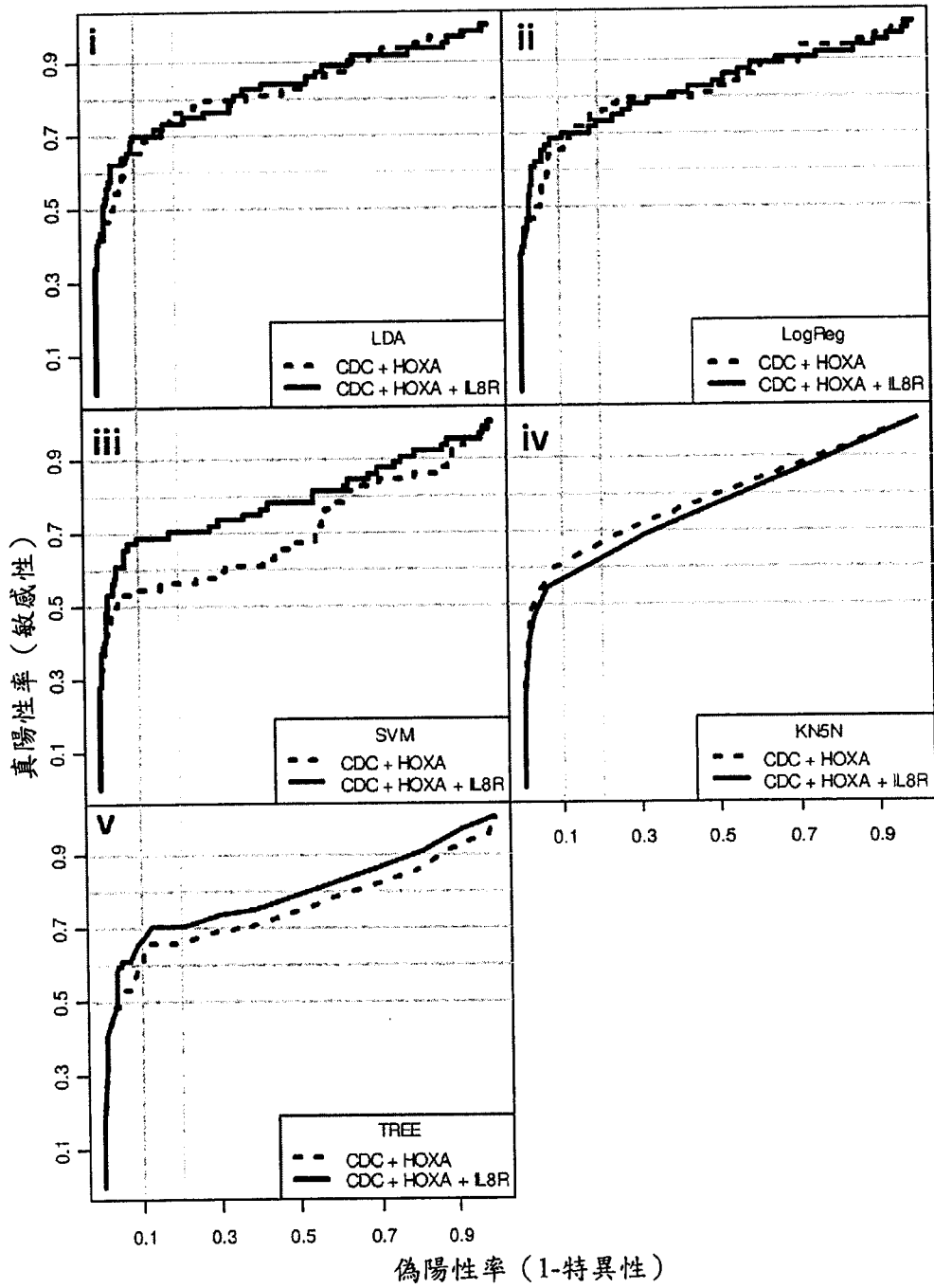


圖14i

基因: IGF + HOXA (\pm IL8R)

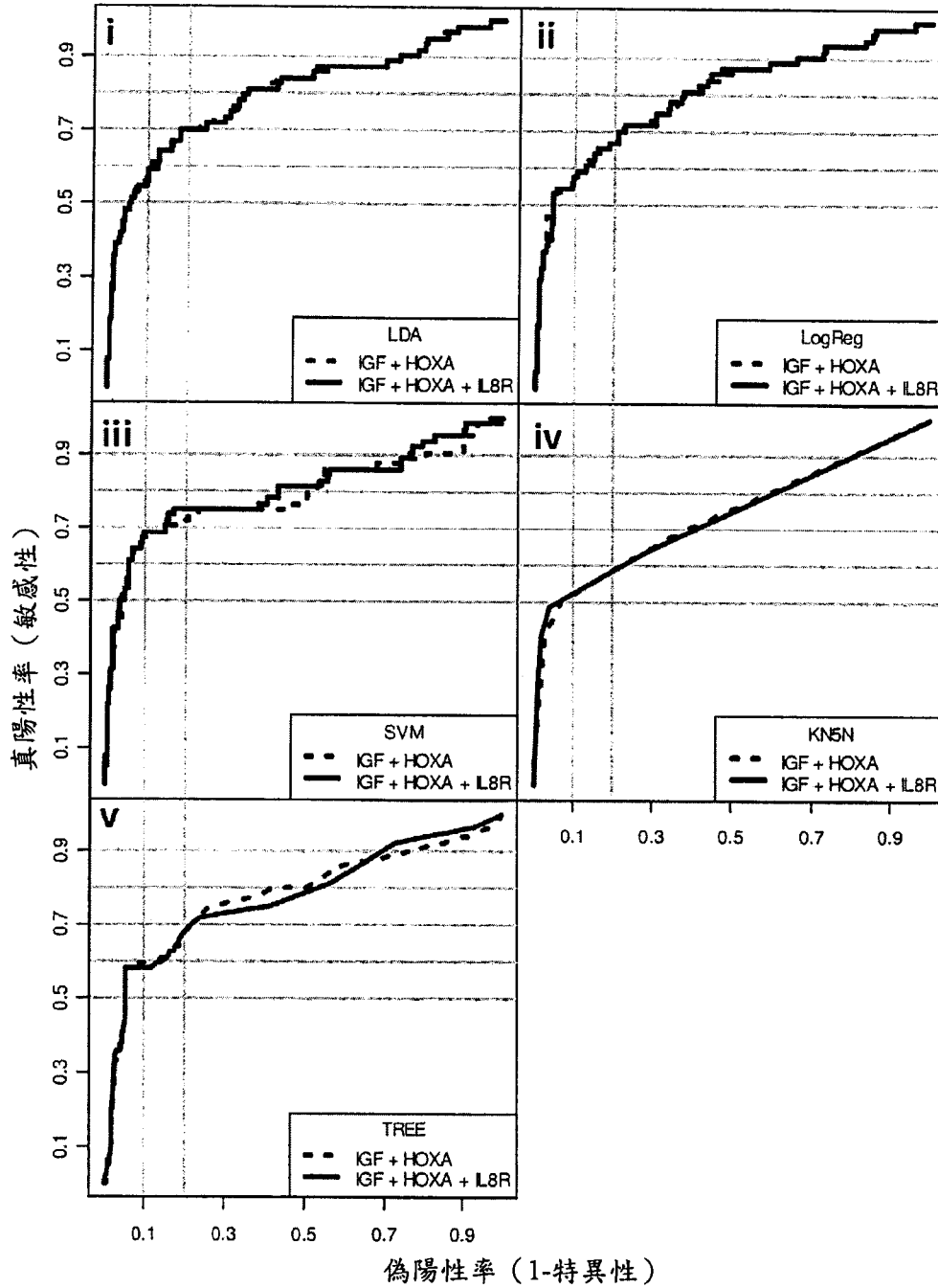


圖14j

基因: MDK + CDC + IGF (\pm IL8R)

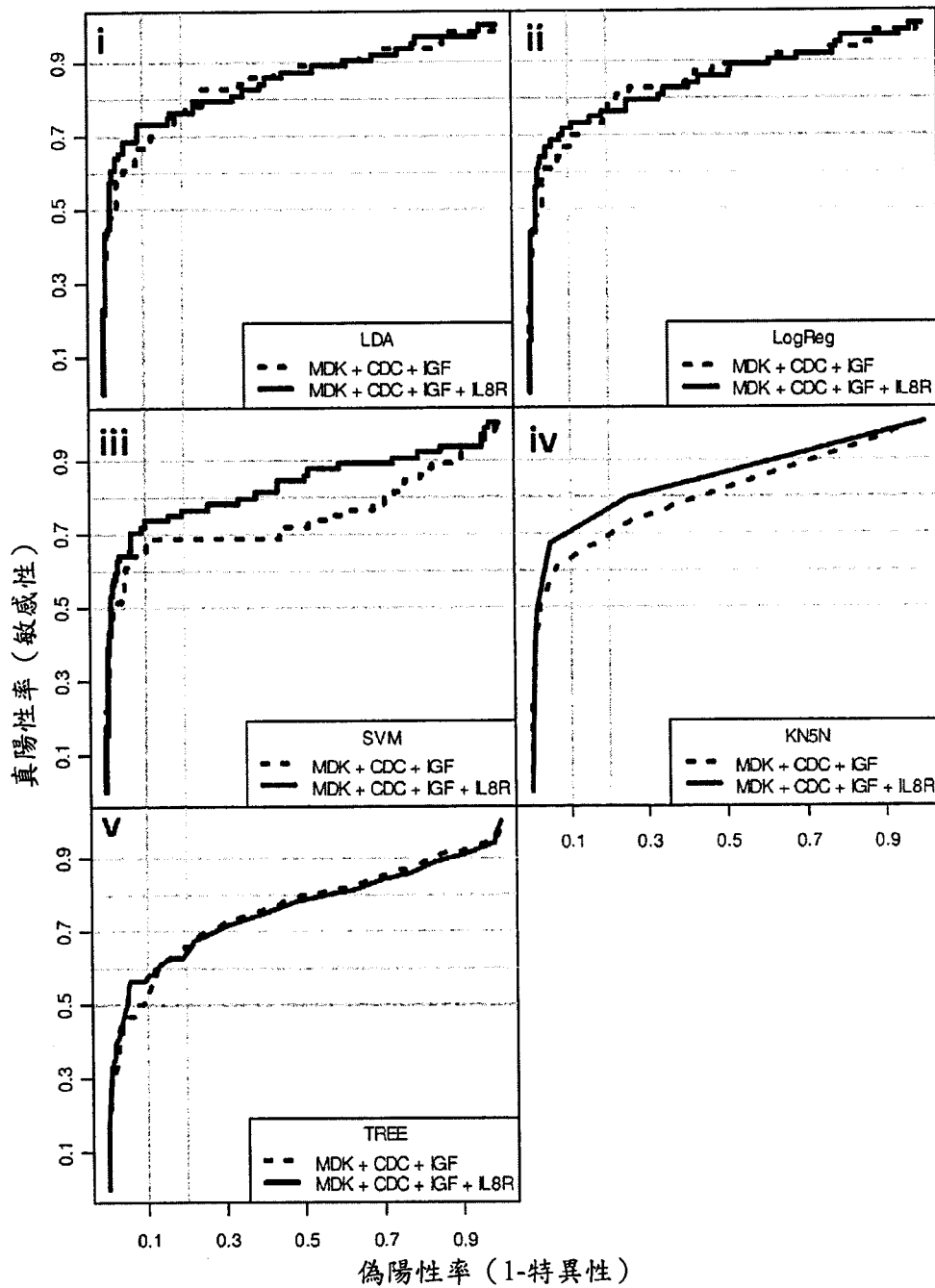


圖 14k

基因: MDK + CDC + HOXA (\pm IL8R)

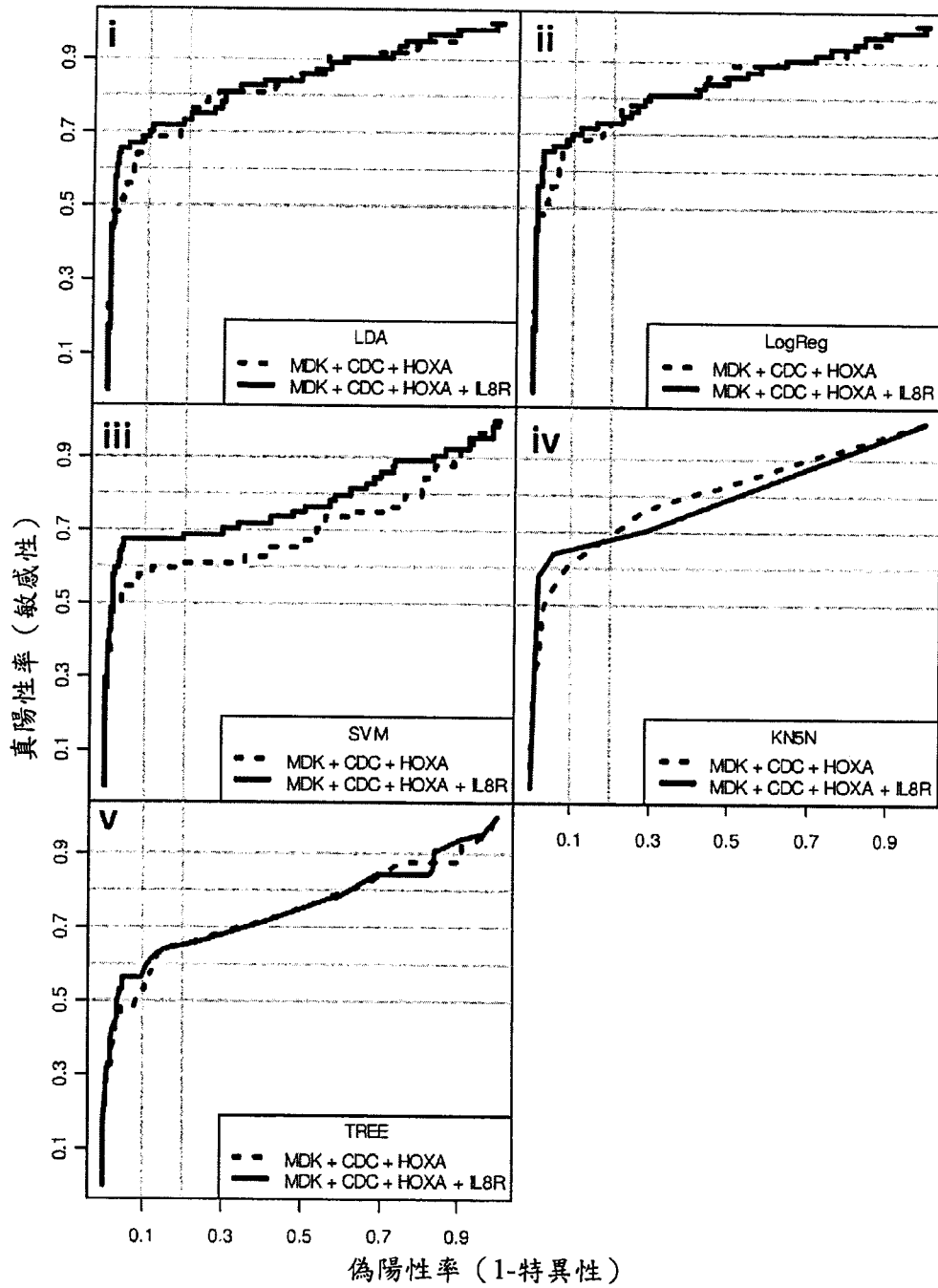


圖141

基因: MDK + IGF + HOXA (\pm IL8R)

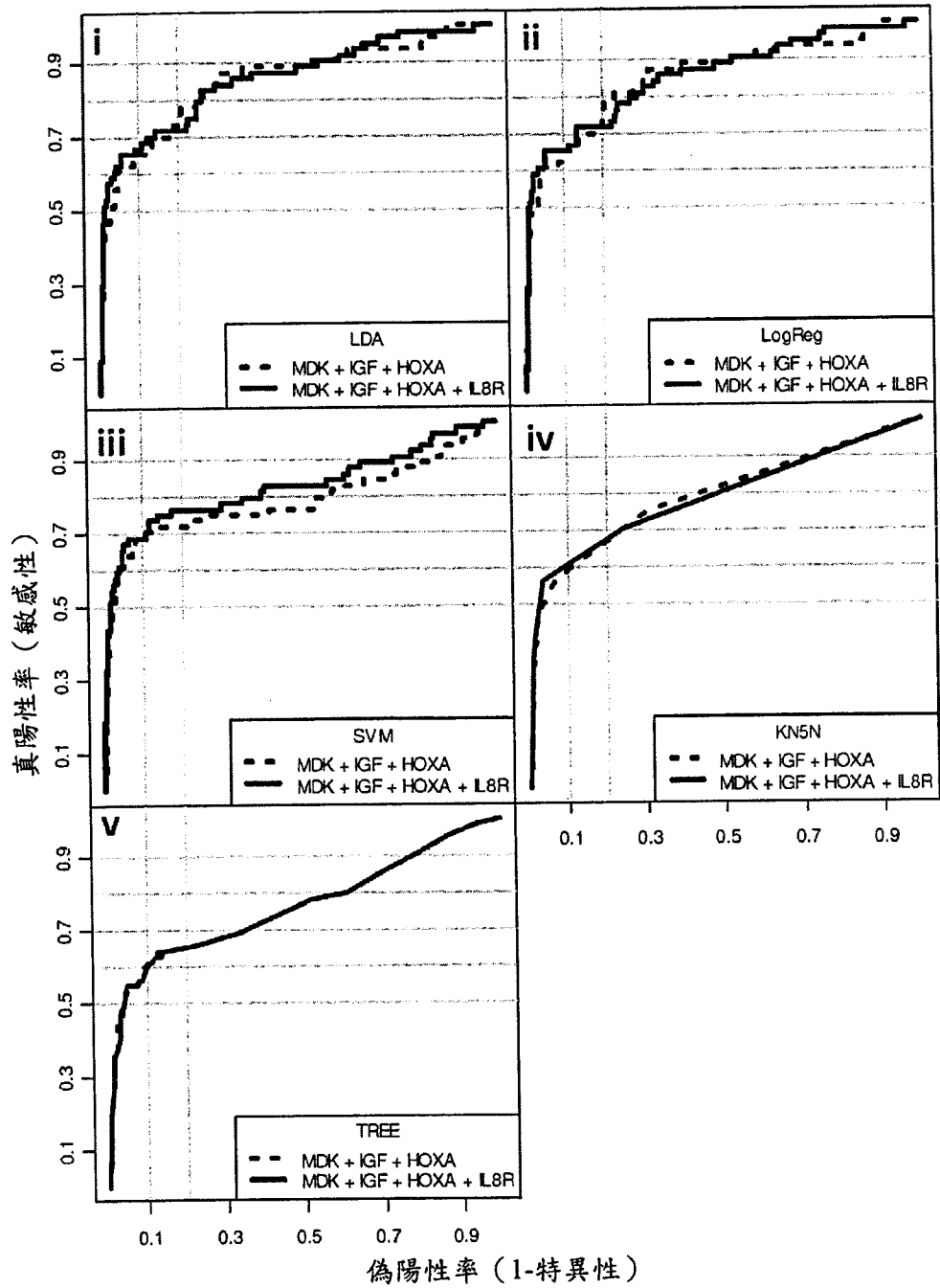


圖 14m

基因: CDC + IGF + HOXA (\pm IL8R)

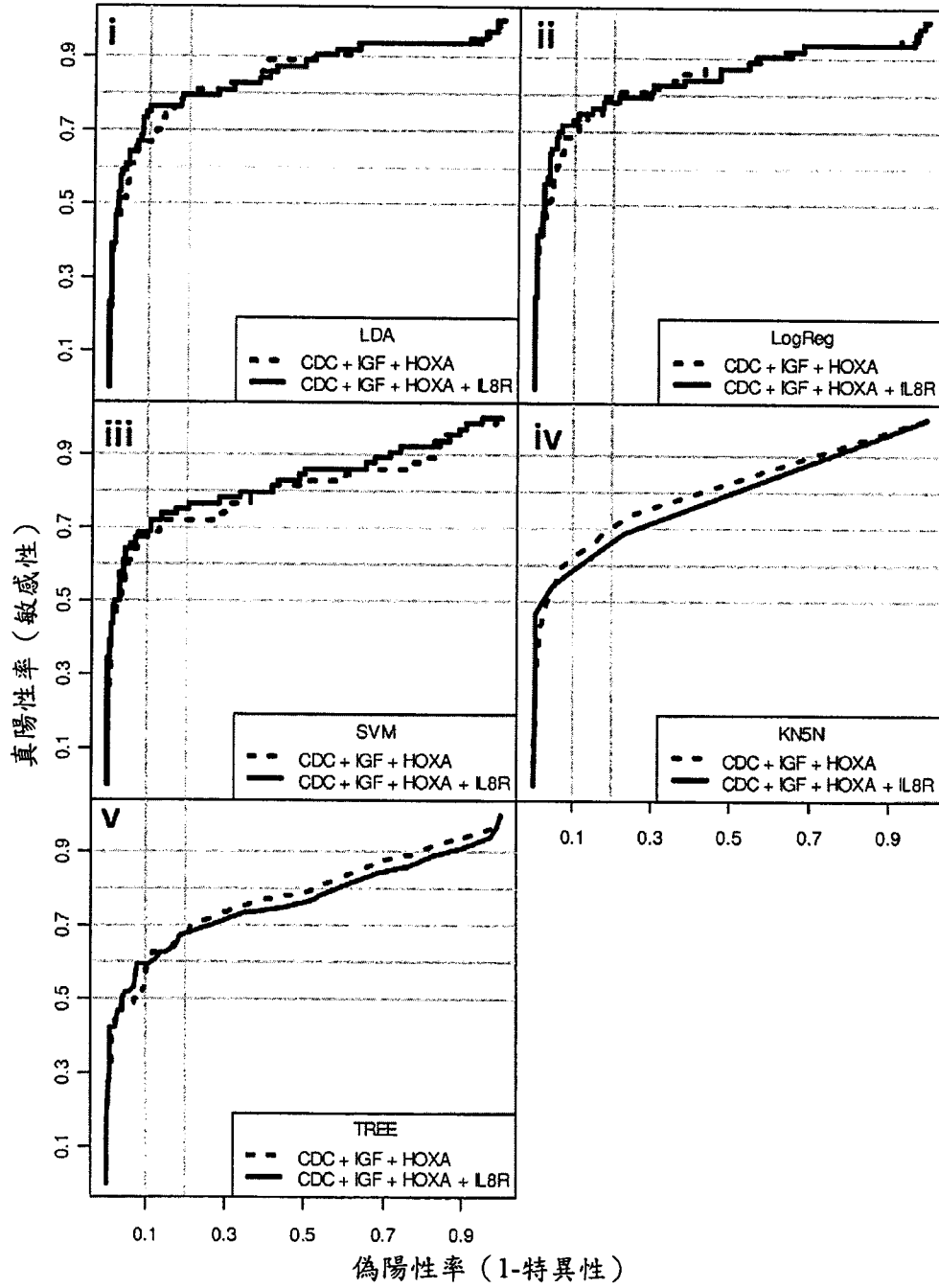


圖 14n

基因：MDK + CDC + IGF + HOXA (\pm IL8R)

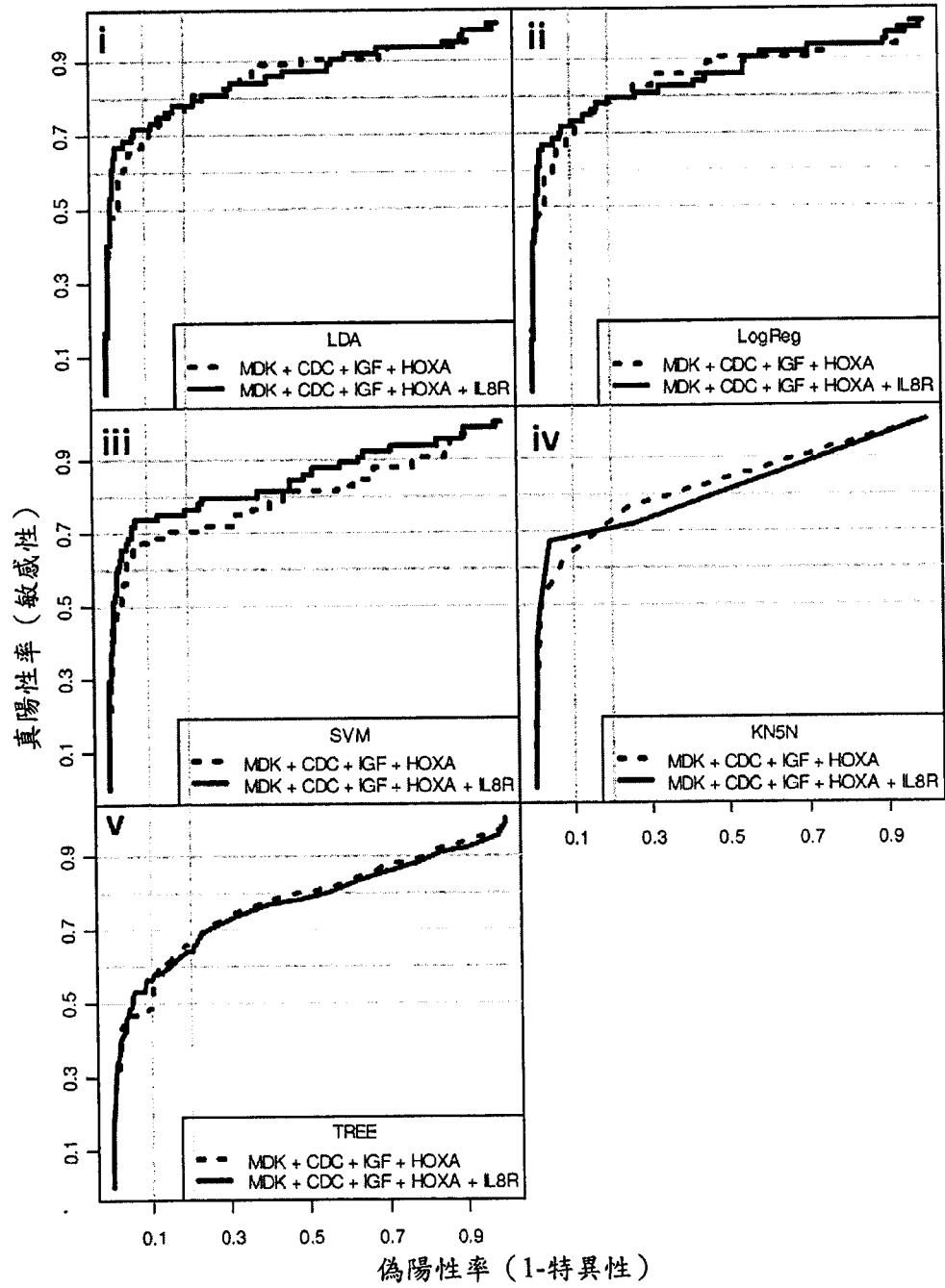


圖14o

模型	LDA		LogReg		SVM		KNSN		TREE	
	-IL8Rb	+IL8Rb	-IL8Rb	+IL8Rb	-IL8Rb	+IL8Rb	-IL8Rb	+IL8Rb	-IL8Rb	+IL8Rb
MDK	0.087	0.127	0.119	0.127	0.107	0.121	0.100	0.120	0.107	0.117
CDC2	0.062	0.129	0.124	0.129	0.102	0.127	0.102	0.121	0.114	0.124
IGFBP5	0.060	0.108	0.109	0.108	0.094	0.107	0.093	0.090	0.093	0.096
HOXA13	0.058	0.094	0.094	0.094	0.082	0.084	0.075	0.071	0.078	0.075
MDK + CDC2	0.124	0.134	0.124	0.133	0.115	0.131	0.109	0.128	0.107	0.111
MDK + IGFBP5	0.122	0.129	0.121	0.129	0.125	0.133	0.111	0.122	0.107	0.107
MDK + HOXA13	0.119	0.126	0.118	0.125	0.108	0.118	0.107	0.107	0.107	0.114
CDC2 + IGFBP5	0.128	0.134	0.127	0.133	0.114	0.125	0.109	0.125	0.109	0.115
CDC + HOXA13	0.122	0.128	0.123	0.129	0.103	0.125	0.116	0.108	0.113	0.123
IGF + HOXA13	0.109	0.109	0.108	0.107	0.119	0.121	0.096	0.098	0.102	0.101
MDK + CDC2 + IGFBP5	0.127	0.135	0.127	0.135	0.123	0.134	0.119	0.132	0.103	0.108
MDK + CDC2 + HOXA13	0.125	0.133	0.125	0.134	0.109	0.127	0.113	0.122	0.104	0.111
MDK + IGFBP5 + HOXA13	0.122	0.128	0.121	0.127	0.126	0.132	0.111	0.115	0.110	0.109
CDC2 + IGFBP5 + HOXA13	0.129	0.136	0.131	0.136	0.126	0.131	0.117	0.114	0.108	0.111
MDK+CDC2+IGFBP5+HOXA13	0.130	0.137	0.130	0.138	0.124	0.137	0.122	0.129	0.103	0.106

關於0.00至0.20之偽陽性率之ROC曲線下面積 (AUC)

圖15a

模型	LDA	LogReg	SVM	KNSN	TREE
MDK	0.040	0.008	0.014	0.019	0.010
CDC2	0.067	0.005	0.025	0.018	0.009
IGFBP5	0.048	-0.001	0.013	-0.003	0.002
HOXA13	0.036	0.000	0.001	-0.004	-0.003
MDK + CDC2	0.009	0.009	0.015	0.019	0.005
MDK + IGFBP5	0.007	0.007	0.008	0.011	-0.000
MDK + HOXA13	0.007	0.007	0.010	0.000	0.007
CDC2 + IGFBP5	0.007	0.006	0.012	0.016	0.006
CDC + HOXA13	0.006	0.006	0.022	-0.007	0.010
IGF + HOXA13	0.000	-0.001	0.002	0.002	-0.000
MDK + CDC2 + IGFBP5	0.009	0.008	0.012	0.013	0.004
MDK + CDC2 + HOXA13	0.008	0.008	0.018	0.009	0.006
MDK + IGFBP5 + HOXA13	0.006	0.006	0.006	0.004	-0.001
CDC2 + IGFBP5 + HOXA13	0.006	0.006	0.005	-0.003	0.004
MDK+CDC2+IGFBP5+HOXA13	0.007	0.007	0.013	0.007	0.002

AUC增益 (在0.0至0.2之FPR範圍內)

圖15b

a	模型	LDA		LogReg		SVM		KNSN		TREE	
		-IL8Rb	+IL8Rb	-IL8Rb	+IL8Rb	-IL8Rb	+IL8Rb	-IL8Rb	+IL8Rb	-IL8Rb	+IL8Rb
	MDK	0.721	0.734	0.734	0.734	0.594	0.672	0.531	0.781	0.625	0.688
	CDC2	0.753	0.734	0.750	0.734	0.562	0.703	0.750	0.734	0.672	0.703
	IGFBP5	0.657	0.703	0.688	0.703	0.516	0.625	0.516	0.656	0.656	0.609
	HOXA13	0.486	0.609	0.625	0.609	0.484	0.469	0.406	0.375	0.547	0.578
	MDK + CDC2	0.734	0.750	0.734	0.750	0.641	0.719	0.734	0.750	0.672	0.641
	MDK + IGFBP5	0.734	0.734	0.734	0.734	0.703	0.781	0.688	0.766	0.625	0.625
	MDK + HOXA13	0.719	0.719	0.734	0.719	0.609	0.641	0.703	0.719	0.609	0.672
	CDC2 + IGFBP5	0.766	0.781	0.766	0.781	0.609	0.719	0.688	0.781	0.672	0.688
	CDC + HOXA13	0.750	0.734	0.750	0.734	0.562	0.703	0.703	0.688	0.656	0.703
	IGF + HOXA13	0.703	0.703	0.672	0.672	0.719	0.750	0.500	0.641	0.688	0.672
	MDK + CDC2 + IGFBP5	0.766	0.766	0.766	0.766	0.688	0.766	0.734	0.797	0.656	0.625
	MDK + CDC2 + HOXA13	0.734	0.734	0.734	0.734	0.609	0.688	0.766	0.703	0.656	0.656
	MDK + IGFBP5 + HOXA13	0.734	0.719	0.734	0.719	0.719	0.766	0.750	0.703	0.656	0.656
	CDC2 + IGFBP5 + HOXA13	0.797	0.797	0.812	0.781	0.719	0.750	0.734	0.688	0.672	0.672
	MDK+CDC2+IGFBP5+HOXA13	0.766	0.781	0.781	0.797	0.703	0.766	0.766	0.719	0.656	0.641

特异性Sp.80下之敏感性

圖 16a

b	模型	LDA		LogReg		SVM		KNSN		TREE	
		-IL8Rb	+IL8Rb	-IL8Rb	+IL8Rb	-IL8Rb	+IL8Rb	-IL8Rb	+IL8Rb	-IL8Rb	+IL8Rb
	MDK	0.657	0.719	0.672	0.719	0.578	0.641	0.531	0.609	0.609	0.672
	CDC2	0.481	0.703	0.719	0.703	0.531	0.688	0.500	0.625	0.672	0.703
	IGFBP5	0.595	0.641	0.625	0.656	0.516	0.625	0.516	0.484	0.562	0.578
	HOXA13	0.462	0.594	0.562	0.562	0.469	0.469	0.406	0.375	0.500	0.406
	MDK + CDC2	0.688	0.734	0.688	0.734	0.641	0.688	0.562	0.672	0.641	0.641
	MDK + IGFBP5	0.703	0.719	0.703	0.719	0.703	0.781	0.562	0.766	0.609	0.609
	MDK + HOXA13	0.656	0.688	0.656	0.688	0.594	0.641	0.562	0.516	0.594	0.625
	CDC2 + IGFBP5	0.750	0.766	0.750	0.766	0.609	0.688	0.578	0.641	0.625	0.641
	CDC + HOXA13	0.719	0.703	0.719	0.703	0.547	0.688	0.594	0.547	0.656	0.703
	IGF + HOXA13	0.641	0.641	0.641	0.641	0.688	0.719	0.500	0.484	0.609	0.609
	MDK + CDC2 + IGFBP5	0.734	0.734	0.734	0.734	0.688	0.734	0.609	0.797	0.609	0.625
	MDK + CDC2 + HOXA13	0.688	0.719	0.688	0.719	0.594	0.672	0.609	0.641	0.641	0.641
	MDK + IGFBP5 + HOXA13	0.703	0.719	0.703	0.719	0.719	0.750	0.562	0.703	0.641	0.641
	CDC2 + IGFBP5 + HOXA13	0.750	0.766	0.750	0.766	0.719	0.734	0.594	0.688	0.625	0.625
	MDK+CDC2+IGFBP5+HOXA13	0.766	0.750	0.750	0.750	0.688	0.750	0.625	0.719	0.609	0.594

特异性Sp.85下之敏感性

圖 16b

C	模型	LDA		LogReg		SVM		KN5N		TREE	
		-IL8Rb	+IL8Rb	-IL8Rb	+IL8Rb	-IL8Rb	+IL8Rb	-IL8Rb	+IL8Rb	-IL8Rb	+IL8Rb
	MDK	0.511	0.672	0.625	0.672	0.562	0.641	0.531	0.609	0.609	0.594
	CDC2	0.338	0.703	0.656	0.703	0.531	0.688	0.500	0.625	0.625	0.672
	IGFBP5	0.212	0.562	0.562	0.562	0.500	0.594	0.516	0.484	0.500	0.562
	HOXA13	0.257	0.516	0.500	0.531	0.438	0.469	0.406	0.375	0.391	0.359
	MDK + CDC2	0.688	0.703	0.688	0.688	0.625	0.688	0.562	0.672	0.562	0.578
	MDK + IGFBP5	0.641	0.719	0.641	0.688	0.703	0.719	0.562	0.625	0.578	0.594
	MDK + HOXA13	0.641	0.672	0.625	0.656	0.562	0.641	0.562	0.516	0.594	0.578
	CDC2 + IGFBP5	0.656	0.750	0.672	0.734	0.609	0.688	0.578	0.641	0.547	0.594
	CDC + HOXA13	0.641	0.703	0.656	0.688	0.547	0.688	0.594	0.547	0.594	0.672
	IGF + HOXA13	0.594	0.594	0.578	0.578	0.672	0.688	0.500	0.484	0.594	0.578
	MDK + CDC2 + IGFBP5	0.672	0.734	0.672	0.719	0.656	0.734	0.609	0.672	0.531	0.578
	MDK + CDC2 + HOXA13	0.688	0.688	0.688	0.703	0.578	0.672	0.609	0.641	0.531	0.562
	MDK + IGFBP5 + HOXA13	0.641	0.672	0.625	0.656	0.688	0.688	0.562	0.562	0.609	0.594
	CDC2 + IGFBP5 + HOXA13	0.672	0.766	0.703	0.734	0.672	0.688	0.594	0.547	0.578	0.594
	MDK+CDC2+IGFBP5+HOXA13	0.688	0.719	0.703	0.719	0.672	0.734	0.625	0.672	0.500	0.562

特異性Sp.90下之敏感性

圖16c

d	模型	LDA		LogReg		SVM		KN5N		TREE	
		-IL8Rb	+IL8Rb	-IL8Rb	+IL8Rb	-IL8Rb	+IL8Rb	-IL8Rb	+IL8Rb	-IL8Rb	+IL8Rb
	MDK	0.304	0.609	0.547	0.609	0.531	0.609	0.500	0.609	0.500	0.562
	CDC2	0.180	0.625	0.516	0.625	0.500	0.609	0.438	0.625	0.500	0.609
	IGFBP5	0.148	0.484	0.484	0.484	0.500	0.500	0.359	0.391	0.469	0.438
	HOXA13	0.173	0.422	0.438	0.422	0.422	0.406	0.297	0.297	0.344	0.297
	MDK + CDC2	0.562	0.672	0.562	0.672	0.547	0.672	0.453	0.672	0.453	0.562
	MDK + IGFBP5	0.562	0.609	0.578	0.609	0.609	0.656	0.562	0.625	0.531	0.547
	MDK + HOXA13	0.531	0.609	0.531	0.609	0.531	0.609	0.562	0.516	0.500	0.562
	CDC2 + IGFBP5	0.562	0.609	0.562	0.625	0.562	0.594	0.453	0.641	0.500	0.547
	CDC + HOXA13	0.516	0.625	0.500	0.625	0.516	0.609	0.594	0.547	0.516	0.609
	IGF + HOXA13	0.484	0.484	0.531	0.531	0.547	0.531	0.500	0.484	0.406	0.406
	MDK + CDC2 + IGFBP5	0.594	0.656	0.609	0.672	0.578	0.641	0.609	0.672	0.469	0.500
	MDK + CDC2 + HOXA13	0.562	0.672	0.562	0.672	0.547	0.672	0.516	0.641	0.484	0.562
	MDK + IGFBP5 + HOXA13	0.609	0.625	0.609	0.609	0.609	0.656	0.562	0.562	0.531	0.547
	CDC2 + IGFBP5 + HOXA13	0.609	0.641	0.578	0.656	0.594	0.641	0.594	0.547	0.484	0.516
	MDK+CDC2+IGFBP5+HOXA13	0.609	0.688	0.594	0.672	0.625	0.672	0.625	0.672	0.469	0.484

特異性Sp.95下之敏感性

圖 16d

e	模型	LDA		LogReg		SVM		KNSN		TREE	
		-IL8Rb	+IL8Rb	-IL8Rb	+IL8Rb	-IL8Rb	+IL8Rb	-IL8Rb	+IL8Rb	-IL8Rb	+IL8Rb
	MDK	0.163	0.516	0.484	0.516	0.469	0.547	0.312	0.516	0.359	0.562
	CDC2	0.047	0.453	0.469	0.469	0.453	0.562	0.438	0.500	0.469	0.422
	IGFBP5	0.054	0.391	0.391	0.391	0.359	0.375	0.234	0.266	0.219	0.266
	HOXA13	0.089	0.281	0.312	0.281	0.297	0.281	0.203	0.297	0.234	0.234
	MDK + CDC2	0.484	0.578	0.500	0.578	0.469	0.578	0.375	0.422	0.359	0.391
	MDK + IGFBP5	0.484	0.547	0.484	0.547	0.469	0.500	0.531	0.344	0.359	0.359
	MDK + HOXA13	0.484	0.547	0.469	0.547	0.469	0.484	0.422	0.500	0.359	0.562
	CDC2 + IGFBP5	0.484	0.500	0.484	0.500	0.469	0.484	0.453	0.484	0.438	0.422
	CDC + HOXA13	0.469	0.422	0.453	0.469	0.422	0.484	0.484	0.406	0.453	0.453
	IGF + HOXA13	0.391	0.391	0.375	0.375	0.375	0.422	0.234	0.406	0.219	0.250
	MDK + CDC2 + IGFBP5	0.484	0.578	0.484	0.562	0.500	0.562	0.500	0.484	0.312	0.391
	MDK + CDC2 + HOXA13	0.484	0.609	0.484	0.609	0.484	0.578	0.344	0.578	0.359	0.391
	MDK + IGFBP5 + HOXA13	0.469	0.531	0.500	0.547	0.469	0.516	0.469	0.406	0.359	0.359
	CDC2 + IGFBP5 + HOXA13	0.469	0.484	0.469	0.484	0.469	0.500	0.469	0.469	0.453	0.422
	MDK+CDC2+IGFBP5+HOXA13	0.484	0.609	0.484	0.609	0.469	0.531	0.516	0.484	0.344	0.391

特异性Sp.98下之敏感性

圖 16e

模型	LDA	LogReg	SVM	KNSN	TREE
MDK	0.013	0.000	0.078	0.250	0.062
CDC2	-0.019	-0.016	0.141	-0.016	0.031
IGFBP5	0.046	0.016	0.109	0.141	-0.047
HOXA13	0.123	-0.016	-0.016	-0.031	0.031
MDK + CDC2	0.016	0.016	0.078	0.016	-0.031
MDK + IGFBP5	0.000	0.000	0.078	0.078	0.000
MDK + HOXA13	0.000	-0.016	0.031	0.016	0.062
CDC2 + IGFBP5	0.016	0.016	0.109	0.094	0.016
CDC + HOXA13	-0.016	-0.016	0.141	-0.016	0.047
IGF + HOXA13	0.000	0.000	0.031	0.141	-0.016
MDK + CDC2 + IGFBP5	0.000	0.000	0.078	0.062	-0.031
MDK + CDC2 + HOXA13	0.000	0.000	0.078	-0.062	0.000
MDK + IGFBP5 + HOXA13	-0.016	-0.016	0.047	-0.047	0.000
CDC2 + IGFBP5 + HOXA13	0.000	-0.031	0.031	-0.047	0.000
MDK+CDC2+IGFBP5+HOXA13	0.016	0.016	0.062	-0.047	-0.016

敏感性增益，在特异性=0.80時開始

圖17a

模型	LDA	LogReg	SVM	KN5N	TREE
MDK	0.062	0.047	0.047	0.078	0.062
CDC2	0.222	-0.016	-0.016	0.125	0.031
IGFBP5	0.046	0.031	0.031	-0.031	0.016
HOXA13	0.132	0.000	0.031	-0.031	-0.094
MDK + CDC2	0.047	0.047	0.016	0.109	0.000
MDK + IGFBP5	0.016	0.016	0.016	0.203	0.000
MDK + HOXA13	0.031	0.031	0.016	-0.047	0.031
CDC2 + IGFBP5	0.016	0.016	0.016	0.062	0.016
CDC + HOXA13	-0.016	-0.016	-0.016	-0.047	0.047
IGF + HOXA13	0.000	0.000	0.062	-0.016	0.000
MDK + CDC2 + IGFBP5	0.000	0.000	0.016	0.188	0.016
MDK + CDC2 + HOXA13	0.031	0.031	0.000	0.031	0.000
MDK + IGFBP5 + HOXA13	0.016	0.016	0.047	0.141	0.000
CDC2 + IGFBP5 + HOXA13	0.016	0.016	0.031	0.094	0.000
MDK+CDC2+IGFBP5+HOXA13	-0.016	0.000	-0.016	0.094	-0.016

敏感性增益，在特异性=0.85時開始

圖17b

模型	LDA	LogReg	SVM	KNSN	TREE
MDK	0.161	0.047	0.078	0.078	-0.016
CDC2	0.365	0.047	0.156	0.125	0.047
IGFBP5	0.350	0.000	0.094	-0.031	0.062
HOXA13	0.259	0.031	0.031	-0.031	-0.031
MDK + CDC2	0.016	0.000	0.062	0.109	0.016
MDK + IGFBP5	0.078	0.047	0.016	0.062	0.016
MDK + HOXA13	0.031	0.031	0.078	-0.047	-0.016
CDC2 + IGFBP5	0.094	0.062	0.078	0.062	0.047
CDC + HOXA13	0.062	0.031	0.141	-0.047	0.078
IGF + HOXA13	0.000	0.000	0.016	-0.016	-0.016
MDK + CDC2 + IGFBP5	0.062	0.047	0.078	0.062	0.047
MDK + CDC2 + HOXA13	0.000	0.016	0.094	0.031	0.031
MDK + IGFBP5 + HOXA13	0.031	0.031	0.000	0.000	-0.016
CDC2 + IGFBP5 + HOXA13	0.094	0.031	0.016	-0.047	0.016
MDK+CDC2+IGFBP5+HOXA13	0.031	0.016	0.062	0.047	0.062

敏感性增益，在特异性=0.90時開始

圖17c

模型	LDA	LogReg	SVM	KN5N	TREE
MDK	0.306	0.062	0.078	0.109	0.062
CDC2	0.445	0.109	0.109	0.188	0.109
IGFBP5	0.336	0.000	0.000	0.031	-0.031
HOXA13	0.249	-0.016	-0.016	0.000	-0.047
MDK + CDC2	0.109	0.109	0.125	0.219	0.109
MDK + IGFBP5	0.047	0.031	0.047	0.062	0.016
MDK + HOXA13	0.078	0.078	0.078	-0.047	0.062
CDC2 + IGFBP5	0.047	0.062	0.031	0.188	0.047
CDC + HOXA13	0.109	0.125	0.094	-0.047	0.094
IGF + HOXA13	0.000	0.000	-0.016	-0.016	0.000
MDK + CDC2 + IGFBP5	0.062	0.062	0.062	0.062	0.031
MDK + CDC2 + HOXA13	0.109	0.109	0.125	0.125	0.078
MDK + IGFBP5 + HOXA13	0.016	0.000	0.047	0.000	0.016
CDC2 + IGFBP5 + HOXA13	0.031	0.078	0.047	-0.047	0.031
MDK+CDC2+IGFBP5+HOXA13	0.078	0.078	0.047	0.047	0.016

敏感性增益，在特异性=0.95時開始

圖17d

模型	LDA	LogReg	SVM	KN5N	TREE
MDK	0.353	0.031	0.078	0.203	0.203
CDC2	0.406	0.000	0.109	0.062	-0.047
IGFBP5	0.336	0.000	0.016	0.031	0.047
HOXA13	0.192	-0.031	-0.016	0.094	0.000
MDK + CDC2	0.094	0.078	0.109	0.047	0.031
MDK + IGFBP5	0.062	0.062	0.031	-0.188	0.000
MDK + HOXA13	0.062	0.078	0.016	0.078	0.203
CDC2 + IGFBP5	0.016	0.016	0.016	0.031	-0.016
CDC + HOXA13	-0.047	0.016	0.062	-0.078	0.000
IGF + HOXA13	0.000	0.000	0.047	0.172	0.031
MDK + CDC2 + IGFBP5	0.094	0.078	0.062	-0.016	0.078
MDK + CDC2 + HOXA13	0.125	0.125	0.094	0.234	0.031
MDK + IGFBP5 + HOXA13	0.062	0.047	0.047	-0.062	0.000
CDC2 + IGFBP5 + HOXA13	0.016	0.016	0.031	0.000	-0.031
MDK+CDC2+IGFBP5+HOXA13	0.125	0.125	0.062	-0.031	0.047

敏感性增益，在特异性=0.98時開始

圖17e

模型	LDA	LogReg	SVM	KNSN	TREE
MDK	0.030	0.000	0.168	0.180	0.069
CDC2	-0.025	-0.040	0.178	-0.104	0.094
IGFBP5	0.037	0.022	0.131	0.119	-0.025
HOXA13	0.114	-0.007	-0.002	0.116	0.027
MDK + CDC2	0.012	0.030	0.158	-0.101	-0.049
MDK + IGFBP5	0.000	0.000	0.101	0.146	-0.022
MDK + HOXA13	0.000	-0.054	0.126	-0.089	0.072
CDC2 + IGFBP5	0.022	0.012	0.143	0.146	0.035
CDC + HOXA13	-0.025	-0.040	0.158	-0.109	0.106
IGF + HOXA13	0.000	0.000	0.042	0.158	0.005
MDK + CDC2 + IGFBP5	0.000	0.000	0.133	0.151	-0.012
MDK + CDC2 + HOXA13	0.000	0.000	0.165	-0.091	-0.035
MDK + IGFBP5 + HOXA13	-0.022	-0.022	0.081	-0.042	-0.032
CDC2 + IGFBP5 + HOXA13	0.000	-0.094	0.064	-0.032	0.015
MDK+CDC2+IGFBP5+HOXA13	0.027	0.000	0.138	-0.057	-0.010

特異性增益，在特異性=0.80時開始

圖17f

模型	LDA	LogReg	SVM	KN5N	TREE
MDK	0.059	0.041	0.123	0.130	0.039
CDC2	0.125	-0.023	0.130	0.130	0.044
IGFBP5	0.041	0.009	0.081	0.069	0.036
HOXA13	0.064	-0.001	-0.001	0.066	-0.015
MDK + CDC2	0.054	0.046	0.108	0.118	-0.001
MDK + IGFBP5	0.051	0.041	0.051	0.096	0.019
MDK + HOXA13	0.051	0.044	0.103	0.086	0.041
CDC2 + IGFBP5	0.017	0.002	0.093	0.096	0.031
CDC + HOXA13	-0.018	-0.028	0.113	0.086	0.056
IGF + HOXA13	-0.001	-0.001	0.002	0.108	-0.008
MDK + CDC2 + IGFBP5	-0.001	-0.001	0.083	0.101	0.014
MDK + CDC2 + HOXA13	0.049	0.054	0.118	0.130	-0.001
MDK + IGFBP5 + HOXA13	0.007	0.014	0.031	0.113	0.009
CDC2 + IGFBP5 + HOXA13	0.051	0.007	0.014	0.101	-0.003
MDK+CDC2+IGFBP5+HOXA13	-0.015	-0.001	0.088	0.110	0.004

特异性增益，在特异性=0.85時開始

圖17g

模型	LDA	LogReg	SVM	KNSN	TREE
MDK	0.078	0.021	0.075	0.080	-0.011
CDC2	0.098	0.038	0.080	0.080	0.028
IGFBP5	0.090	0.001	0.043	0.019	0.011
HOXA13	0.088	0.004	0.028	0.016	-0.026
MDK + CDC2	0.004	0.001	0.058	0.068	0.043
MDK + IGFBP5	0.028	0.026	0.001	0.046	0.009
MDK + HOXA13	0.011	0.016	0.063	0.036	-0.009
CDC2 + IGFBP5	0.021	0.028	0.043	0.046	0.058
CDC + HOXA13	0.019	0.033	0.063	0.036	0.053
IGF + HOXA13	0.001	0.001	0.004	0.058	-0.031
MDK + CDC2 + IGFBP5	0.048	0.043	0.036	0.051	0.048
MDK + CDC2 + HOXA13	0.001	0.004	0.075	0.080	0.053
MDK + IGFBP5 + HOXA13	0.041	0.046	0.001	0.063	0.004
CDC2 + IGFBP5 + HOXA13	0.021	0.033	0.021	0.051	-0.001
MDK+CDC2+IGFBP5+HOXA13	0.031	0.021	0.048	0.060	0.046

特異性增益，在特異性=0.90時開始

圖 17h

模型	LDA	LogReg	SVM	KNSN	TREE
MDK	0.043	0.025	0.030	0.030	0.028
CDC2	0.050	0.025	0.030	0.030	0.023
IGFBP5	0.043	0.001	0.001	0.015	-0.007
HOXA13	0.045	-0.002	-0.004	0.020	-0.012
MDK + CDC2	0.030	0.030	0.033	0.038	0.013
MDK + IGFBP5	0.023	0.025	0.010	-0.004	0.006
MDK + HOXA13	0.030	0.030	0.013	-0.014	0.028
CDC2 + IGFBP5	0.020	0.018	0.015	0.025	0.015
CDC + HOXA13	0.023	0.025	0.025	-0.014	0.015
IGF + HOXA13	0.001	0.001	-0.007	0.008	0.003
MDK + CDC2 + IGFBP5	0.025	0.023	0.023	0.001	0.010
MDK + CDC2 + HOXA13	0.035	0.033	0.033	0.030	0.013
MDK + IGFBP5 + HOXA13	0.006	0.001	0.003	0.013	0.006
CDC2 + IGFBP5 + HOXA13	0.003	0.015	0.008	0.001	0.008
MDK+CDC2+IGFBP5+HOXA13	0.028	0.030	0.015	0.010	0.010

特异性增益，在特异性=0.95時開始

圖 17i

模型	LDA	LogReg	SVM	KN5N	TREE
MDK	0.015	0.005	0.008	0.005	0.008
CDC2	0.020	0.000	0.000	0.000	-0.007
IGFBP5	0.018	0.000	0.000	0.000	0.003
HOXA13	0.015	-0.007	-0.007	0.010	0.000
MDK + CDC2	0.003	0.003	0.005	0.008	0.003
MDK + IGFBP5	0.000	0.000	0.000	-0.010	0.000
MDK + HOXA13	0.008	0.008	0.008	0.010	0.008
CDC2 + IGFBP5	0.005	0.000	0.003	-0.005	0.000
CDC + HOXA13	-0.002	0.000	0.000	-0.010	-0.002
IGF + HOXA13	0.000	0.000	0.003	0.008	0.003
MDK + CDC2 + IGFBP5	0.003	0.003	0.005	0.005	0.010
MDK + CDC2 + HOXA13	0.008	0.008	0.003	0.005	0.003
MDK + IGFBP5 + HOXA13	0.008	0.005	0.000	0.005	0.000
CDC2 + IGFBP5 + HOXA13	0.000	0.000	0.008	0.013	-0.007
MDK+CDC2+IGFBP5+HOXA13	0.005	0.005	0.005	0.005	0.010

特异性增益，在特异性=0.98時開始

圖17j