

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2016-514869

(P2016-514869A)

(43) 公表日 平成28年5月23日 (2016.5.23)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
GO6T 1/00 (2006.01)	GO6T 1/00 295	2G045
GO1N 33/53 (2006.01)	GO1N 33/53 Y	5B057
GO1N 33/483 (2006.01)	GO1N 33/483 C	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 35 頁)

(21) 出願番号 特願2016-504352 (P2016-504352)
 (86) (22) 出願日 平成26年3月19日 (2014.3.19)
 (85) 翻訳文提出日 平成27年11月11日 (2015.11.11)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2014/031254
 (87) 国際公開番号 WO2014/153423
 (87) 国際公開日 平成26年9月25日 (2014.9.25)
 (31) 優先権主張番号 61/803,376
 (32) 優先日 平成25年3月19日 (2013.3.19)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 514085447
 シレカ セラノスティクス エルエルシー
 アメリカ合衆国, 07054 ニュージャ
 ージー州, パーサイパニー, スイート 4
 10, インターペース パークウェイ 3
 00
 (74) 代理人 110001494
 前田・鈴木国際特許業務法人
 (72) 発明者 リマイゼウスキー, スタンレー エイチ
 .
 アメリカ合衆国, マサチューセッツ 0
 1562, スペンサー, ノース ブ
 ルックフィールド ロード 57

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 スペクトル画像による生物試料の分析方法およびシステム

(57) 【要約】

【課題】生物試料における異常を高精度に検知するとともに、その分析結果を医師等に提供する方法およびシステムを提供すること。

【解決手段】システムにおいて生物試料の画像を受信する工程と、前記画像およびスペクトルデータに特定の疾患または病態に関連する注釈情報を適用して前記生物試料の実画像を生成する工程と、前記画像およびスペクトルデータにアルゴリズムを適用して前記生物試料から特定された疾患または病態の予測分類を含む予測画像を生成する工程と、前記予測分類を含む予測画像を、ディスプレイ上に表示するために送信する工程とを含むことを特徴とする生物試料の分類方法。

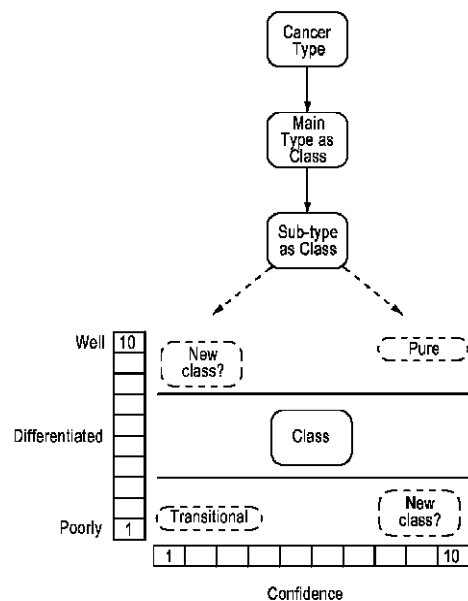


Fig.1

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

システムにおいて生物試料の画像を受信する工程と、
前記画像およびスペクトルデータに特定の疾患または病態に関連する注釈情報を適用して前記生物試料の実画像を生成する工程と、
前記画像およびスペクトルデータにアルゴリズムを適用して前記生物試料から特定された疾患または病態の予測分類を含む予測画像を生成する工程と、
前記予測分類を含む予測画像を、ディスプレイ上に表示するために送信する工程とを含むことを特徴とする生物試料の分類方法。

【請求項 2】

前記予測分類は、前記生物試料をクラスに分類し、
前記クラスは、診断判定、予後判定、治療決定、予測判定およびコンパニオン診断に用いられることを特徴とする請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記クラスは、1つまたは複数のサブ分類を含むことを特徴とする請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記クラスは、前記生物試料の異質性を識別することを特徴とする請求項 2 に記載の方法。

【請求項 5】

前記生物試料から特定された疾患または病態の予測分類の信頼度を計算する工程と、
前記予測画像に前記信頼度を適用して信頼予測画像を生成する工程と、
前記信頼予測画像を、ディスプレイ上に表示するために送信する工程とをさらに含むことを特徴とする請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

前記実画像の分化値を判定する工程をさらに含み、
前記分化値は、疾患または病態の進行のグレードまたは度合いの定量的尺度であることを特徴とする請求項 1 に記載の方法。

【請求項 7】

前記分化値が低いときは、疾患が進行しておらず、前記分化値が高いときは、疾患が進行していることを特徴とする請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

前記実画像と前記予測画像との差分解析を行う工程と、
前記差分解析に基づき、前記予測画像において関心領域を特定する工程とをさらに含むことを特徴とする請求項 1 に記載の方法。

【請求項 9】

前記関心領域は、分化が低く信頼度が高い領域と、分化が高く信頼度が低い領域からなるグループから選択されることを特徴とする請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

前記関心領域は、真陽性関心領域、真陰性関心領域、偽陽性関心領域および偽陰性関心領域からなるグループから選択されることを特徴とする請求項 8 に記載の方法。

【請求項 11】

前記関心領域を新しい癌のクラスに割り当てる工程をさらに含むことを特徴とする請求項 8 に記載の方法。

【請求項 12】

前記関心領域に特定の疾患または病態に関連する注釈情報を適用する工程をさらに含むことを特徴とする請求項 11 に記載の方法。

【請求項 13】

前記差分解析は、実画像および予測画像におけるテクスチャの比較、実画像と予測画像の比較、スペクトル変動の比較、空間的局所性の差分の特定、免疫組織化学 (I H C) マ

10

20

30

40

50

ーカーの比較、分子マーカーの比較、組織病理学に基づく比較、およびメタデータの比較からなるグループから選択されることを特徴とする請求項 8 に記載の方法。

【請求項 14】

前記実画像、予測画像および信頼予測画像からなるグループから選択された画像セットにヒューリスティックを適用する工程と、

前記ヒューリスティックに基づき、前記生物試料のサンプルエリア関心領域を特定する工程と、

前記生物試料のサンプルエリア関心領域に対応する一部を採取するための補助をする工程と、

前記生物試料の一部に分子検査を行う工程とをさらに含むことを特徴とする請求項 5 に記載の方法。

10

【請求項 15】

前記ヒューリスティックは、信頼度が低い生物試料のエリアの特定、複数の属性を有する生物試料のエリアの特定、特定の組織タイプによって分類される生物試料のエリアの特定、特定の癌のクラスまたはサブクラスに分類される生物試料のエリアの特定、および生物試料に関する臨床データの処理からなるグループから選択されることを特徴とする請求項 14 に記載の方法。

【請求項 16】

前記サンプルエリア関心領域を前記予測画像の空間的局所性と関連付ける工程をさらに含むことを特徴とする請求項 14 に記載の方法。

20

【請求項 17】

生物試料の分類システムであって、

処理装置と通信するメモリを有し、

前記メモリおよび処理装置は、協働して、生物試料の画像を受信し、前記画像およびスペクトルデータに特定の疾患または病態に関連する注釈情報を適用して前記生物試料の実画像を生成し、前記画像およびスペクトルデータにアルゴリズムを適用して前記生物試料から特定された疾患または病態の予測分類を含む予測画像を生成し、前記予測分類を含む予測画像をディスプレイ上に表示するために送信するように構成されていることを特徴とする生物試料の分類システム。

【請求項 18】

30

前記予測分類は、前記生物試料をクラスに分類し、

前記クラスは、診断判定、予後判定、治療決定、予測判定およびコンパニオン診断に用いられることを特徴とする請求項 17 に記載のシステム。

【請求項 19】

前記クラスは、1つまたは複数のサブ分類を含むことを特徴とする請求項 18 に記載のシステム。

【請求項 20】

前記クラスは、前記生物試料の異質性を識別することを特徴とする請求項 18 に記載のシステム

【請求項 21】

40

前記処理装置はさらに、前記生物試料から特定された疾患または病態の予測分類の信頼度を計算し、前記予測画像に前記信頼度を適用して信頼予測画像を生成し、前記信頼予測画像をディスプレイ上に表示するために送信するように構成されていることを特徴とする請求項 17 に記載のシステム。

【請求項 22】

前記処理装置はさらに、前記実画像の分化値を判定するように構成され、

前記分化値は、疾患または病態の進行のグレードまたは度合いの定量的尺度であることを特徴とする請求項 17 に記載のシステム。

【請求項 23】

前記分化値が低いときは、疾患が進行しておらず、前記分化値が高いときは、疾患が進

50

行していることを特徴とする請求項 2 2 に記載のシステム。

【請求項 2 4】

前記処理装置はさらに、前記実画像と前記予測画像との差分解析を行い、前記差分解析に基づき前記予測画像において関心領域を特定するように構成されていることを特徴とする請求項 1 7 に記載のシステム。

【請求項 2 5】

前記関心領域は、分化が低く信頼度が高い領域と、分化が高く信頼度が低い領域からなるグループから選択されることを特徴とする請求項 2 4 に記載のシステム。

【請求項 2 6】

前記関心領域は、真陽性関心領域、真陰性関心領域、偽陽性関心領域および偽陰性関心領域からなるグループから選択されることを特徴とする請求項 2 4 に記載のシステム。

10

【請求項 2 7】

前記処理装置はさらに、前記関心領域を新しい癌のクラスに割り当てるように構成されていることを特徴とする請求項 2 4 に記載のシステム。

【請求項 2 8】

前記処理装置はさらに、前記関心領域に特定の疾患または病態に関連する注釈情報を適用するように構成されることを特徴とする請求項 2 7 に記載のシステム。

【請求項 2 9】

前記差分解析は、実画像および予測画像におけるテクスチャの比較、実画像と予測画像の比較、スペクトル変動の比較、空間的局所性の差分の特定、免疫組織化学 (I H C) マーカーの比較、分子マーカーの比較、組織病理学に基づく比較、およびメタデータの比較からなるグループから選択されることを特徴とする請求項 2 4 に記載のシステム。

20

【請求項 3 0】

前記処理装置はさらに、前記実画像、予測画像および信頼予測画像からなるグループから選択された画像セットにヒューリスティックを適用し、前記ヒューリスティックに基づき前記生物試料のサンプルエリア関心領域を特定し、前記生物試料のサンプルエリア関心領域に対応する一部を採取するための補助をし、前記生物試料の一部に分子検査を行うように構成されていることを特徴とする請求項 2 1 に記載のシステム。

【請求項 3 1】

前記ヒューリスティックは、信頼度が低い生物試料のエリアの特定、複数の属性を有する生物試料のエリアの特定、特定の組織タイプによって分類される生物試料のエリアの特定、特定の癌のクラスまたはサブクラスに分類される生物試料のエリアの特定、および生物試料に関する臨床データの処理からなるグループから選択されることを特徴とする請求項 3 0 に記載のシステム。

30

【請求項 3 2】

前記処理装置はさらに、前記サンプルエリア関心領域を前記予測画像の空間的局所性と関連付けるように構成されていることを特徴とする請求項 3 0 に記載のシステム。

【請求項 3 3】

生物試料の画像を受信する受信モジュールと、

前記画像およびスペクトルデータに特定の疾患または病態に関連する注釈情報を適用して前記生物試料の実画像を生成し、前記画像およびスペクトルデータにアルゴリズムを適用して前記生物試料から特定された疾患または病態の予測分類を含む予測画像を生成する生成モジュールと、

40

前記予測分類を含む予測画像を、ディスプレイ上に表示するために送信する送信モジュールとを含むことを特徴とする生物試料の分類システム。

【請求項 3 4】

前記実画像、予測画像および信頼予測画像からなるグループから選択された画像セットにヒューリスティックを適用するヒューリスティックモジュールと、

前記ヒューリスティックに基づき前記生物試料のサンプルエリア関心領域を特定する特定モジュールと、

50

前記生物試料のサンプルエリア関心領域に対応する一部を採取するための補助をする採取モジュールと、

前記生物試料の一部に分子検査を行う検査モジュールとをさらに含むことを特徴とする請求項 3 3 に記載のシステム。

【請求項 3 5】

コンピュータプログラム製品であって、

コンピュータ可読媒体を有し、

前記コンピュータ可読媒体は、生物試料の画像を受信するための指示と、前記画像およびスペクトルデータに特定の疾患または病態に関連する注釈情報を適用して前記生物試料の実画像を生成するための指示と、前記画像およびスペクトルデータにアルゴリズムを適用して前記生物試料から特定された疾患または病態の予測分類を含む予測画像を生成するための指示と、前記予測分類を含む予測画像をディスプレイ上に表示するために送信するための指示とを含むことを特徴とするコンピュータプログラム製品。

10

【発明の詳細な説明】

【関連出願】

【0001】

本出願は、2012年10月5日に出願された「生物試料をスペクトル画像により分析する方法およびシステム」(METHOD AND SYSTEM FOR ANALYZING BIOLOGICAL SPECIMENS BY SPECTRAL IMAGING)と題する米国特許出願第13/645,970号の一部継続出願であり、2013年3月19日に出願された「医療診断のためのヒト細胞および組織の赤外およびラマンマイクロ分光画像」(INFRARED AND RAMAN MICRO-SPECTRAL IMAGING OF HUMAN CELLS AND TISSUE FOR MEDICAL DIAGNOSTICS)と題する米国仮特許出願第61/803,376号に基づく優先権を主張する。本出願は、2012年6月25日に出願された「生物学的試片をスペクトル画像により分析する方法」(METHOD FOR ANALYZING BIOLOGICAL SPECIMENS BY SPECTRAL IMAGING)と題する米国特許出願第13/507,386号、2010年4月9日に出願された「波長可変レーザ・ベースの赤外線撮像システム」(A TUNABLE LASER-BASED INFRARED IMAGING SYSTEM)と題する米国仮特許出願第61/322,642号、国際出願日が2009年5月29日である「細胞疾患の検出に有用な細胞スペクトルを再構成する方法」(METHOD OF RECONSTITUTING CELLULAR SPECTRA USEFUL FOR DETECTING CELLULAR DISORDERS)と題するPCT(特許協力条約)特許出願第PCT/US2009/045681号に基づき、さらに2008年5月29日に出願された「スペクトルマッピングデータから細胞スペクトルを再構成する方法」(METHOD OF RECONSTITUTING CELLULAR SPECTRA FROM SPECTRAL MAPPING DATA)と題する米国特許出願第61/056,955号に基づく優先権を主張した、2011年2月17日に出願され、2013年4月23日に米国特許第8,428,320号が発行された「細胞疾患の検出に有用な細胞スペクトルを再構成する方法」(METHOD OF RECONSTITUTING CELLULAR SPECTRA USEFUL FOR DETECTING CELLULAR DISORDERS)と題する米国特許出願第12/994,647号、2010年6月25日に出願された「スペクトル病理組織像による病理組織標本のデジタル染色方法」(DIGITAL STAINING OF HISTOPATHOLOGICAL SPECIMENS VIA SPECTRAL HISTOPATHOLOGY)と題する米国仮特許出願第61/358,606号、2011年4月11日に出願された「波長可変レーザ・ベースの赤外線撮像システムおよびその使用方法」(TUNABLE LASER-BASED INFRARED IMAGING SYSTEM AND METHOD OF USE THEREOF)と題する米国特許出願第13/084,287号、および2011年6月24日に出願された「試片をスペクトル画像により分析する方法」(METHOD FOR ANALYZING SPECIMENS BY SPECTRAL IMAGING)と題する米国特許出願第13/067,777号における開示内容を含むものである。上記出願の内容はすべて、参照により本出願に包含されているものとする。

20

30

40

【背景技術】

【0002】

本技術分野が抱える一つの問題は、生物試料における異常を高精度に検知するとともに

50

、その分析結果を医師等に提供する方法およびシステムが未だ存在しないことである。

【0003】

従来技術においては、核および細胞形態、染色パターンの検査をはじめとした古典的な細胞病理学または組織病理学的方法を用いることにより、多くの疾患を診断することができる。これらの診断方法は、一般的に、生物試料における最大10,000個の細胞を検査し、異常の可能性がある約10~50個の細胞あるいは組織の一部を発見することによって行われる。この発見作業は、試料中の細胞の目視顕微鏡検査による医師等の主観的判断に基づく。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

10

【0004】

古典的な細胞学の一つの例として、20世紀半ばにババニコローが提唱し、現在、「パップ検査」として一般に知られている、子宮頸疾患の発症を検知する検査方法が挙げられる。この検査は、細胞をスパーテルやブラシを用いて剥離し、顕微鏡スライド上に堆積させて行う。この検査は、当初剥離ブラシを顕微鏡スライド上に擦り付けるようにして行われていたことから、「パップスメア」とも呼ばれる。続いて、細胞はヘマトキシリン-イオシン(H&E)染色またはパップ染色(H&E染色および他のいくつかの対比染色からなる)により染色され、低倍率顕微鏡を用いて細胞学者や細胞技術者により目視検査される。

【0005】

20

こうした試料の顕微鏡写真は、細胞の凝集、細胞残屑による汚染および血液ベースの細胞(赤血球および白血球/リンパ球)を示すことが多い。したがって、オリジナルの「パップ試験」は、偽陽性および偽陰性の診断の割合が非常に高かった。現代の液体ベースの方法(細胞遠心分離法、ThinPrep(登録商標)またはSurepath(登録商標)法)は、細胞の凝集をなくし、交絡細胞タイプを除去することにより、細胞試料を改善した。

【0006】

しかしながら、顕微鏡スライド上に剥離された細胞試料を調製するための方法は実質的に改善されたものの、当技術分野における診断ステップは、一般的には、未だに目視検査と、その結果と細胞検査技師の記憶上のデータベースとの比較に依存している。したがって、診断は依然として本質的に主観的なものであり、かつ観察者間および観察者内の低い再現性の要因となっている。この側面を緩和するため、細胞の目視検査の際に細胞検査技師を補助するための新たな従来技術である自動可視光画像分析システムが導入された。しかしながら、異型性と低度の形成異常との区別は極めて困難であるため、こうした従来の自動画像ベースの方法は、細胞検査技師の実際の責任負担を実質的に軽減するには至っていない。

30

【0007】

古典的な組織病理学において、医師等は、剥離された個別の細胞ではなく組織切片を適切な方法で染色して、顕微鏡を用いて観察していた。医師等は、異常を検知するために、全体的な組織構造、細胞の形態、核の形態、核細胞質比、クロマチン分布、有糸分裂像の有無等に着目する。上述の基準は形態学に基づいており、それによる評価はある程度主観的なものとなる。免疫組織化学やより最近の分析方法において、医師等の主観的な評価による組織診断を用いることが多くなっている。

40

【0008】

当技術分野においては、生体組織検査により入手可能な組織切片の組織病理学的診断にスペクトル法が応用される。「スペクトル組織病理学(SHP)」と呼ばれる上記手法におけるデータの取得は、スペクトル細胞病理学(SCP)に用いられるものと同じスペクトル法を用いて実施することができる。

【0009】

当技術分野の幾つかの方法において、広帯域赤外線(IF)または他の光出力が、干渉

50

計などの器具を用いて試料（例えば組織試料）に透過され、干渉パターンを生成する。次いで、反射および/または透過光が、典型的には干渉パターンとして検知される。次に、高速フーリエ変換（FFT）を、比例化されたパターンで実行し、各サンプル画素に関連するスペクトル情報を取得する。結果情報は画素スペクトルとして参照される。

【0010】

FFTベースの技術プロセスの一つの限界は、広帯域の赤外スペクトル放射を用いるため、各帯域における単位時間あたりの利用可能な放射エネルギー量が非常に低くなり得ることである。結果的に、この方法のプロセスに利用可能なデータは、通常、本質的に制限される。また、このような利用可能な低いエネルギーレベルで、受信したデータと背景のノイズとを判別するためには、高感度液体窒素冷却検知器のような高感度器具が必要となる（冷却により背景の赤外線干渉の影響が緩和される）。さらなる欠点として、このような技術システムは、多大なコスト、設置スペース、エネルギーの使用につながるおそれがある。

10

【0011】

疾患および/または病状の診断、予後、治療および/または予測のために疾患の分類を行う目的で、大気条件下での組織試料および他の試料の撮像などに用いられる赤外線等を透過および検知するための装置、方法およびシステムに関する技術においては、未だ満たされていない要求がある。また、その分析結果を医師等に提供するするためのシステムおよび方法に関する技術においても、未だ満たされていない要求がある。

20

【課題を解決するための手段】

【0012】

本発明の態様は、生物試料を診断、予後、予測および治療クラスに分類するために、組織試料をはじめとする試料を画像データによって分析し、評価するシステムおよび方法に関する。より詳細には、本発明は、医療診断を補助するために、生物試料を受け取り、その生物試料データの分析結果を提供するためのシステムおよび方法に関する。

【0013】

本発明の態様は、広範囲の離散スペクトル増分にわたる医療診断用の赤外線顕微鏡データを迅速に収集するように設計された、広帯域波長可変量子カスケードレーザ（QCL）あるいは光パラメトリック発振器（OPSS）などのコヒーレント/非コヒーレント光源からの赤外スペクトル情報を用いた組織および他の試料を撮像するための方法、装置およびシステムを含む。赤外線データをSHPシステムによって処理することで、分析データや医療診断、予後および/または予測分析が提供される。

30

【0014】

本発明に係る方法、装置およびシステムを用いることにより、既知の細胞病理学または組織病理学的方法を用いる場合よりも早く、生物試料における異常を検知することができる。

【0015】

本発明に係る方法、装置およびシステムを用いることにより、例えば、医師等が分析データをはじめとした生物試料に関する情報および/または医療診断に関する情報を容易に得ることができる。

40

【0016】

本発明に係る方法、装置およびシステムを用いることにより、生物試料の診断、予後、治療、サブタイプおよび/または予測分類を行うための機械学習方法またはアルゴリズムを訓練することができる。さらに、上記の方法、装置およびシステムを用いることにより、生物試料の医療診断、予後、治療、サブタイプおよび/または予測分析に用いられる分類モデルを作成することができる。

【0017】

本発明に係る方法、装置およびシステムを用いることにより、予測分類の信頼値を生成することができる。上記信頼値は、信頼予測画像に包含させることができる。また、信頼値は、信頼予測報告にも包含させることができる。

50

【0018】

本発明に係る方法、装置およびシステムを用いることにより、癌の新たなクラスおよび/またはサブタイプを特定し、割り当てることができる。また、上記の方法、装置およびシステムを用いることにより、予測分類をグレード分けすることができる。上記グレードは、例えば、癌の進行度を表すものである。また、上記予測分類およびグレードを用いて、生物試料の医学的診断および/または予後を行うことができる。さらに、予測分類を用いて、患者を疾患の状態（例えば、癌の進行度）に基づいた診療データ群に関連付けることができる。

【0019】

また、本発明に係る方法、装置およびシステムを用いることにより、採取材料を治療のための分子遺伝子配列分析に使用することができる。また、本発明に係る方法、装置およびシステムを用いることにより、生物試料の遺伝子発現に注釈付けをすることができる。

10

【0020】

本発明の変形に関連する付加的な利点および新規な特徴は、以下の記載において部分的に述べられており、以下の記載を吟味し、あるいはそこに記載された態様を実践することにより、当業者において、部分的により明らかになる。

【図面の簡単な説明】

【0021】

本発明の態様は、本明細書で以下に与えられる詳細な説明、並びに単なる実例および例として与えられ、したがってその態様に対して制限されない添付図面から完全に明らかになる。

20

【0022】

【図1】図1は、本発明の一態様において、生物試料における癌のクラス特定を補助するための信頼値および分化値を用いて疾患の状態を特定する手順の一例を示す。本図は、新規のクラスまたはサブタイプが発見されたことを示している（高分化/低信頼領域あるいは低分化/高信頼領域を参照）。

【図2】図2は、本発明の一態様において、生物試料中の2つの異なる診断領域（青色および赤紫色の領域）が隣接する領域につきSHP分析を行った結果のカラーフォトスタット画像を示す。本図では、診断が不確かな（信頼度が低い）領域を白色で示している。

【図3】図3は、本発明の一態様において、新規のクラスまたはサブタイプの特定に加え、疾患または病状の診断、予後および/または予測分析を行うために生物試料からのスペクトルデータセットを分析する手順の一例を示す。

30

【図4】図4は、本発明の一態様において、生物試料において顕微解剖を行う領域を特定および識別するためのSHP画像の使用手順の一例を示す。

【図5A】図5Aは、本発明の一態様における、赤外画像データの前処理の手順の一例を示す。

【図5B】図5Bは、本発明の一態様における、赤外画像データの前処理の手順の一例を示す。

【図6】(A)は、本発明の一態様における、実画像（実際の注釈）の一例を示すカラーフォトスタット画像である。(B)は、本発明の一態様における、SHP予測画像の一例を示すカラーフォトスタット画像である。(C)は、本発明の一態様における、信頼予測画像の一例を示すカラーフォトスタット画像である。

40

【図7】(A)は、本発明の一態様における、信頼予測画像の一例を示すカラーフォトスタット画像である。(B)は、本発明の一態様における、信頼予測画像の一例を示すカラーフォトスタット画像である。(C)は、本発明の一態様における、臨床画像に予測画像を重ね合わせたカラーフォトスタット画像である。(D)は、本発明の一態様における、信頼予測画像の一例を示すカラーフォトスタット画像である。

【図8】(A)は、本発明の一態様における、病理学に基づく注釈が付された実画像の一例を示すカラーフォトスタット画像である。(B)は、本発明の一態様における、予測画像の一例を示すカラーフォトスタット画像である。(C)は、本発明の一態様における、

50

真陽性 / 真陰性および偽陽性 / 偽陰性分析を適用した後の予測画像の一例を示すカラーフォトスタット画像である。

【図 9】(A) は、本発明の一態様における、関心領域が設定された (一部はほとんど分化されていない) 画像の一例を示すカラーフォトスタット画像である。(B) は、本発明の一態様における、関心領域が設定された (一部はほとんど分化されていない) 画像の一例を示すカラーフォトスタット画像である。

【図 10】図 10 は、本発明の一態様における、信頼予測画像の一例を示すカラーフォトスタット画像である。

【図 11】図 11 は、本発明の一態様における、実画像の一例を示すカラーフォトスタット画像である。

【図 12】図 12 は、本発明の一態様における、予測画像の一例を示すカラーフォトスタット画像である。

【図 13】図 13 は、本発明の一態様における、信頼予測画像 (例えば、図 10 ~ 図 13) に関連付けられた信頼スケールの凡例の一例を示すカラーフォトスタット画像である。

【図 14 A】図 14 A は、本発明の一態様における、生物試料の分類の一例を示すカラーフォトスタット画像である。

【図 14 B】図 14 B は、本発明の一態様における、良性および悪性腫瘍の分類の一例を示すカラーフォトスタット画像である。

【図 14 C】図 14 C は、本発明の一態様において用いられるアルゴリズム構造を示し、図中の A、B、C および D は、一定の組織状態、クラスあるいはサブタイプを表す。

【図 15】図 15 は、本発明の一態様における、分類報告の一例を示すカラーフォトスタット画像である。

【図 16】図 16 は、本発明の一態様における、妥当性報告の一例を示すカラーフォトスタット画像である。

【図 17】図 17 は、本発明の一態様における、顕微解剖選択領域の一例を示すカラーフォトスタット画像である。

【図 18 A】図 18 A は、本発明の一態様における、顕微解剖選択領域の特定および識別の一例を示すカラーフォトスタット画像である。

【図 18 B】図 18 B は、本発明の一態様における、顕微解剖選択領域の特定および識別の一例を示すカラーフォトスタット画像である。

【図 18 C】図 18 C は、本発明の一態様における、顕微解剖選択領域の特定および識別の一例を示すカラーフォトスタット画像である。

【図 18 D】図 18 D は、本発明の一態様における、顕微解剖選択領域の特定および識別の一例を示すカラーフォトスタット画像である。

【図 19】図 19 は、本発明の態様において用いられるコンピュータシステムの構成を示す。

【図 20】図 20 は、本発明の態様において用いられるコンピュータシステムの一例を示す。

【発明を実施するための形態】

【0023】

本発明の態様は、生物試料を診断、予後および治療クラスに分類し、生物試料の分析データや医療診断、予後、治療および / または予測分析を提供するための方法、システムおよび装置を含む。

【0024】

また、本発明に係る方法、装置およびシステムを用いることにより、例えば、予測分類の信頼値を生成することができる。信頼値は、生物試料中に疾患が存在することに対する信頼の度合いを表す。例えば、信頼値は、90%の信頼度で生物試料中に疾患が存在することを示す。また他の例では、信頼値は、3%の信頼度で生物試料中に疾患が存在することを示す。本発明の一態様では、信頼値は、信頼予測画像に含まれてもよい。例えば、信頼予測画像は、生物試料の全体または一部分について、信頼値の視覚的表現を含んでいて

10

20

30

40

50

もよい。上記信頼画像は、診断を行う際に医師を補助するために付加的に使用されてもよい。また、信頼画像は、顕微解剖のための関心領域の特定に使用されてもよい。

【0025】

また、信頼画像および信頼値報告を用いることにより、例えば、異種の疾患における重複した病態、疾患のタイプの違い、および重複した病態に関する信頼度を視覚的に表示することができる。これにより、医師は、生物試料中の顕著な疾患および生物試料中に存在し得るその他の疾患を特定することができる。

【0026】

本発明に係る方法、装置およびシステムを用いることにより、上記予測分類により特定された癌をグレード分けすることができる（例えば、特定された癌のクラスおよび/またはサブクラス）。上記グレードは、進行の初期段階のものから十分に進行したものまで、癌の進行度を示すことができる。例えば、グレードは、「グレード1」、「グレード2」、「グレード3」というように数字で表すことができる。また、例えば「高グレード」、「低グレード」、「中グレード」というように、範囲で表現してもよい。疾患のグレードは、病理学者による生物試料の主観的解釈によって決定されてもよい。本発明に係るシステムは、生物試料のために作成された予測分類にグレードを適用することができる。本発明の一態様に係るシステムは、生物試料の生化学的特性を受信し、これを用いて予測分類のグレードを決定することができる。医師は、生物試料において特定された癌の1つまたは複数のクラスおよび/またはサブクラスに加え、上記特定された癌のクラスおよび/またはサブクラスの進行度を含む報告を受信することができる。このように、予測分類およびグレードを用いて、生物試料の医学的診断および/または予後を行うことができる。また、予測分類およびグレードに基づいて、生物試料に関する治療の決定を行うことができる。

10

20

【0027】

本発明に係るシステムの一態様において、疾患のグレードまたは進行度の決定を補助するために、試料の分化値を定めることができる。分化値は、疾患のグレードまたは進行度の定量的な尺度である。分化値が低いときは、例えば、試料中で特定された疾患が十分に進行しておらず、進行の初期段階にあること、および/または、異なる種類の疾患が存在する可能性があることを示す。分化値が中程度であるときは、例えば、試料中で特定の疾患が進行していることを示す。分化値が高いときは、例えば、生物試料中に存在する特定の疾患がより進行していることを示す。また、分化値が低いときは、試料中の各領域がほとんど分化されていないことを示し、分化値が高いときは、試料中の各領域が十分に分化されていることを示す。

30

【0028】

低分化領域は、疾患を診断するために使用される生物試料において特定された情報（例えば、形態学的特徴）が不十分である実画像の領域を含んでいてもよい。実画像は、例えば、癌のクラスおよび/またはサブクラスのように、生物試料中に存在し得る疾患のタイプを示す医師による注釈付きの画像を含んでいてもよい。例えば、低分化領域は、画像における情報が鮮明でない部分に生じ得る。図9Aおよび図9Bは、低分化領域を含む例示的な画像を示す。高分化領域は、疾患を診断するために使用される生物試料において特定された情報が豊富な実画像の領域を含んでいてもよい。例えば、高分化領域は、画像における情報が癌のクラスまたはサブクラスを表す部分に生じ得る。

40

【0029】

本発明に係るシステムは、生物試料の実画像に関する注釈を分析することにより、試料中の領域が低分化領域と高分化領域のいずれであるかを決定することができる。例えば、医師は、構成が低品質、中品質、あるいは高品質である画像の領域を特定することにより、試料の実画像に注釈付けをすることができる。本発明に係るシステムは、試料の領域が低分化領域と高分化領域のいずれであるかを、予測画像のスペクトル分析により決定することもできる。例えば、本発明に係るシステムは、低パフォーマンスのスペクトル領域を決定することができる。また、本発明に係るシステムは、高パフォーマンスのスペクトル

50

領域を決定することができる。

【0030】

図1に示すように、本発明に係る方法、装置およびシステムを用いて、生物試料の通常の領域、および生物試料中に存在する癌のクラスおよび/またはサブクラスを特定し、および/または生物試料に癌の新しいクラスまたはサブクラスを割り当てることができる。図1は、本発明の一態様において、信頼値および分化値を用いて生物試料中の癌のクラスを特定を補助するための例示的なグラフ100を示す。グラフ100のy軸は、レベル値を1~10の範囲で表しており、1は低分化試料を、10は高分化試料を示す。また、グラフ100のx軸は、信頼値を1~10の範囲で表したものであり、1は信頼値が低く、10は信頼値が高いことを示す。

10

【0031】

移行領域は、生物試料において疾患が進行中である領域を含む。進行の初期段階においては、異なる疾患であっても区別が付きにくい。移行領域は、生物試料における複数の疾患を識別することができる。純粹領域は、疾患が高度に進行した生物試料の領域を含むことができる。

【0032】

図2は、本発明の一態様に係る移行領域の分析例を示す。図2は、図1で特定された生物試料の移行領域の分析に基づき、本発明に係るシステムによって生成された信頼予測画像（例えば、図2の右端の画像）の一例を示す。例えば、信頼度予測画像は、移行領域内に特定のクラスの癌が存在することに関する、本発明に係るシステムの信頼度を表す。

20

【0033】

本発明の一態様においては、試料が十分に分化されているが特定されたクラスまたはサブクラスのタイプの信頼度が低い場合、生物試料中に新しいクラスを特定することができる。また、試料が十分に分化されていないが信頼度が高い場合も、生物試料中に新しいクラスを特定することができる。高い信頼度は、スペクトル分析によって実現される。例えば、予測画像からのスペクトル信号が純粹（信号に他のスペクトルが混じっていない）であれば、信頼度は高くなる。逆に、予測画像からのスペクトル信号が不純（信号に他のクラスのスペクトルが混じっている）であると、信頼度は低くなる。

【0034】

新しいクラスは、下記の図3に関する説明で詳述するように、実画像（例えば、試料中に存在する癌のタイプを示す医師による注釈付きの画像）と予測画像（例えば、試料中に存在する癌のタイプを示すスペクトル分析に基づくスペクトル画像）の間に齟齬が生じた場合に特定することができる。

30

【0035】

本発明の一態様において、信頼値を分化値と連携させることで生物試料中に存在し得る癌のクラスまたはサブクラスを特定することができる。新たな癌のクラスの特定については、図3に関連して詳述する。

【0036】

図3は、本発明の一態様における、疾患または病状の診断、予後および/または予測分類のための生物試料の分析手順300を示す。手順300は、癌のサブ分類を特定するために用いることができる。また、手順300は、正常な組織と癌病変とを識別（例えば、癌病変近位の正常な組織と癌病変遠位の正常な組織との識別）するために用いることができる。

40

【0037】

本発明に係る方法は、生物試料を受け取る工程302を含む。生物試料には、ヒトや動物などの個体から採取した組織または細胞材料が含まれる。生物試料は、医師等により任意の既知の方法を用いて採取される。試料は、例えば、生体組織検査、剥離細胞試料の堆積、細針吸引（FNA）などにより採取したマイクローム切片等を含む。しかしながら、本開示は、これらの生物試料に限定されるものではなく、空間分解赤外分光情報が必要な試料を含む。

50

【0038】

本発明に係る方法を用いれば、様々な細胞または組織を検査することができる。これらの細胞には、上皮細胞などの剥離細胞が含まれる。上皮細胞は、扁平上皮細胞（単層または重層、および、角化または非角化）、円柱上皮細胞（単層、重層または偽重層、および、線毛または非線毛）および立方上皮細胞（単層または重層、および、繊毛または非繊毛）に分類される。これらの上皮細胞は、腸、卵巣、男性生殖組織、呼吸器系、角膜、鼻、腎臓などの体全体の様々な臓器を覆っている。腺上皮細胞は、喉、胃、血管、リンパ系、および舌を覆う上皮細胞の一種である。中皮細胞は、体腔を覆う上皮細胞の一種である。尿路上皮細胞は、膀胱を覆う上皮細胞の一種である。内皮細胞は、血管を覆う細胞である。

10

【0039】

本発明に係るシステムの一態様では、生物試料を受信するように動作可能な受信モジュールを有する。また、別の態様では、生物試料に対応するデータを受信することができる。例えば、ユーザが生物試料に対応するデータを提供してもよい。

【0040】

本発明に係る方法は、生物試料のスペクトル画像を生成する工程304を含む。本発明に係るシステムは、生物試料のスペクトルデータを収集してスペクトル画像を生成する。スペクトルデータは、赤外スペクトルデータに限定されず、表面またはチップ増強ラマン、およびコヒーレント反ストークスラマン、フェムト秒誘導ラマン効果、可視、テラヘルツおよび蛍光分光法等の非線形ラマン技術などのラマンおよびその関連技術を含む方法に基づく適切なデータを含むことができる。赤外線分光法は、全反射型フーリエ変換赤外線分光法（ATR-FTIR）などの赤外線反射測定を含むが、これらに限定されない。一般的に、赤外線分光法はその指紋感度の高さゆえに利用されるが、これはラマン分光法においても同様である。赤外線分光法は、例えば、より広域な組織切片に使用されてもよく、さらに、ラマン分光法よりも扱いやすいサイズのデータを提供するのにも利用される。さらに、赤外線分光法データは、完全に自動的なデータ入手するのがより簡単で、さらに解析しやすい。さらに、赤外線分光法は、種々の組織構造および病気の診断に必要な感度と特異性を有している。

20

【0041】

本発明の一態様では、スペクトルデータは、医師等により、関連する米国特許出願第13/084,287号に記載された波長可変レーザ・ベースの赤外線撮像システムおよび方法を用いて取得される。スペクトルデータは、赤外線波長可変レーザをコヒーレント光源として用いることで取得される。波長可変レーザからの赤外線透過の波長は、目的とするスペクトルにわたって別個のステップで変更され、スペクトルにわたる透過および/または反射した透過が検知され、画像分析に用いられる。スペクトルデータは、グローバー、シンクロトロンその他の広帯域光源のような、レーザによらない光源を用いた常用のフーリエ変換赤外分光（FTIR）システムによっても取得することができる。

30

【0042】

本発明の態様において使用可能なレーザの一例は、赤外線波長出力を例えば約5 μmから12 μmの間で変更することが可能な量子カスケードレーザ（QCL）である。アレイ検出器は、透過および/または反射した赤外線波長の画像情報を検知するために用いられる。

40

【0043】

本発明の態様による一つの例示的な実施において、QCLのビームは、赤外線反射または透過スライド上の巨視的スポット（直径約5 - 8 mm）を照射するよう光学的に調整され、そのスライド上で赤外線ビームは試料と相互作用する。反射したまたは透過した赤外線ビームは、好適な結像光学系を介して赤外線アレイ検出器に投射され、概ね解析限界よりも小さな、あるいは同等のピクセルサイズで照射領域全体を試料採取する。

【0044】

50

組織または細胞のボクセルの赤外線スペクトルは、試料ボクセルの化学組成または生化学的組成全体のスナップ写真を表す。この赤外線スペクトルは、スペクトル画像の生成（304）に用いられるスペクトルデータである。上述の記載は、スペクトルデータを得る方法、および、得られるスペクトルデータの概要例を示したものであり、スペクトルデータを取得する工程のさらなる詳細については米国特許出願第13/084,287号に記載されている。

【0045】

本発明の一態様において、医師等によりすべてのスペクトルデータを取得した後、得られたスペクトルデータおよび生物試料などをSHPシステムに送信する。例えば、SHPシステムは、送信されたデータを受信するように動作可能な受信モジュール有する。データは、コンピュータ、携帯電話、携帯用情報端末（PDA）などの携帯用デバイス等、データ送信が可能な電子機器に自動または手動で入力される。本発明の一態様において、SHPシステムは、データを分析するための適切なアルゴリズムを備える、離れた場所に配置されたコンピュータを含んでもよい。本発明の別の態様では、SHPシステムは、データが入力される電子機器と同じローカルエリアネットワーク内に配置されたコンピュータを含んでもよいし、データが入力される電子機器上に配置されていてもよい（すなわち、医師等は、データをSHPシステムに直接入力することができる）。SHPシステムが電子機器から分離して配置された場合、データは、ローカルエリアネットワークまたはインターネットを用いたローカルコンピュータへの適切な電子伝送手段によってSHPシステムに伝送することができる。SHPシステムにデータを送信するためのネットワーク・レイアウトおよびシステムの例については、図19および20に関連して、以下でより詳細に説明する。

10

20

【0046】

本発明の別の態様では、医師等がデータを取得し、SHPシステムに送信するのではなく、試料自体がSHPシステムに送達される。例えば、SHPシステムは、試料を受け取るように動作可能な受取モジュールを有する。物理的試料がSHPシステムに送られると、医師等がSHPシステムを操作しなくても、スペクトルデータを取得することができる。この場合、SHPシステムにスペクトルデータのみを送信するのではなく、例えば、離れた場所で生物試料を物理的に送達してもよい。それでもなお、医師等は適用可能な臨床データを提供することができる。

30

【0047】

本発明に係る方法はさらに、スペクトル画像を前処理する工程306を含む。関連する米国特許出願第13/067,777号において詳述しているように、スペクトルデータを前処理することは、目的の細胞物質を得るため、さらに混在スペクトルを除去するためにも有用である。

【0048】

図5Aおよび図5Bは、本発明の一態様における前処理の手順500を示す。本発明に係る方法は、初期赤外画像データを読み込む工程502を含む。例えば、本発明に係るシステムは、受信した、および/またはシステム内に予め保管された赤外画像データを読み込む。本発明に係るシステムの一態様では、受信した赤外画像データを吸収率に変換し、スペクトルパラメータを計算する。

40

【0049】

本発明に係るシステムは、ビンニングされたデータを選択する工程504およびデータセットを保存する工程506を含む。本発明に係るシステムの一態様は、画像データをビンニングして画素数を低減することができる。画素数を低減することで、例えば、信号対ノイズ比などを向上させることができる。例えば、本発明に係るシステムは、2×2ビンニング設定を用いて画像ファイルを読み込む。また、本発明に係るシステムは、データ保存装置にデータセットを保存する。

【0050】

本発明に係る方法は、オフセットを除去する工程508および選択範囲におけるデータ

50

の最小値を修正する工程 5 1 0 を含む。例えば、本発明に係るシステムは、選択範囲内の周波数からのデータを処理することで、スペクトルデータからベースラインオフセットを除去することができる。

【 0 0 5 1 】

本発明に係る方法は、選択範囲にわたって積分することにより、グレースケール画像を生成する工程 5 1 2 を含む。本発明に係るシステムの一態様では、一定範囲内のスペクトル強度を積分することにより、グレースケール画像のデータセットを生成する。例えば、グレースケール画像は、フィルターが適用される前に、有意な赤外強度を有する画素を観察することを可能とする。

【 0 0 5 2 】

本発明に係る方法は、水蒸気補正を読み込む工程 5 1 6 を含む。例えば、本発明に係るシステムは、水蒸気補正情報を読み込み、スペクトルに適用することで、スペクトル画像データにおける水蒸気効果を補正することができる。

【 0 0 5 3 】

本発明に係る方法は、水蒸気補正を適用する工程 5 1 4 およびデータセットを保存する工程 5 1 8 を含む。本発明に係るシステムの一態様では、乗法信号補正 (M S C) を用いて、残留水の振動回転寄与を補正することができる。

【 0 0 5 4 】

本発明に係る方法は、ノイズ参照を提供する工程 5 2 0 およびデータセットを保存する工程 5 2 2 を含む。本発明に係るシステムの一態様では、画像データセットをノイズおよび信号領域に分けることができる。例えば、本システムは、グレースケール画像の黒色領域をノイズ領域に割り当て、灰色がかかった領域を信号領域に割り当てる。本発明の一態様では、ノイズおよび信号領域の分離は、一定波長間のスペクトル構成を積分することで実現される。この範囲の積分値が信号における最小値を超える場合に、積分された強度が上記範囲内であればノイズスペクトルと定義することができる。

【 0 0 5 5 】

本発明に係る方法は、多変量ノイズリダクションを適用する工程 5 2 4 を含む、例えば、本発明に係るシステムは、ノイズスペクトルに主成分分析 (P C A) を適用し、スペクトルの固有ベクトルをノイズ寄与が低減する順序に配列するとともに、データセットの信号スペクトルを固有ベクトルの総和として再構成することができる。

【 0 0 5 6 】

本発明に係る方法は、全範囲の信号の形状およびパワーを特定する工程 5 3 0 を含む。また、本発明に係る方法は、不良なデータ (例えば、最小値と最大値の間の範囲に含まれないデータ) を除外する工程 5 3 2 およびデータセットを保存する工程 5 3 4 を含む。本発明に係るシステムの一態様では、1 つまたは複数の品質テストを行い、信号の形状およびパワーを特定する。ピーク周波数位置、バンド形状、全信号強度、バンド面積比などが含まれるが、これらに限定されない。本システムの一態様では、ピーク周波数に基づく品質テストを行う。本システムの他の態様では、一定範囲における全スペクトル積分強度に基づく品質テストを行ってもよい。積分された強度は、一定の最小値と最大値の間の範囲に含まれる必要がある。本発明に係るシステムの一態様では、一定範囲での積分によるアミド I およびアミド II バンド間のピーク面積比に基づく品質テストを行ってもよい。1 つの実施例では、強度比は一定の最小値と最大値の間の範囲に含まれる必要がある。

【 0 0 5 7 】

本発明に係る方法は、領域信号対ノイズ比を報告する工程 5 3 6 および信号対ノイズ比を保存する工程 5 3 8 を含む。本システムは、入力を受信して信号対ノイズ比を計算する。上記入力には、例えば、基準関心領域の左右両端、信号関心領域の左右両端およびノイズ関心領域の左右両端が含まれる。

【 0 0 5 8 】

本方法はさらに、クラス分けのための信号を増強する工程 5 6 0 およびデータセットを保存する工程 5 6 2 を含む。本システムの一態様では、例えば、ウィンドウ幅、順序およ

10

20

30

40

50

び微分係数を平滑化するために平滑化微分を行う。本システムは、クラス分け信号を増強するために標準化を行う。

【0059】

本方法は、位相補正を行う関心領域を選択する工程564およびデータセットを保存する工程566を含む。例えば、本システムは、一定値間のスペクトル関心領域を拡張し、位相補正を行うスペクトル関心領域を選択することができる。

【0060】

本方法には、選択した関心領域に位相補正を行う工程568を含む。位相補正では、512データ点二次微分スペクトルベクトルを有限ヒルベルト変換（打ち切りFFT）し、実数部と虚数部に分割する。本システムの一態様では、座標変換を行い、新しいスペクトルベクトルを生成することができる。本システムは、ある値の範囲に最大周波数参照ピークを有する位相補正トライアルスペクトルを補正スペクトルとして選択する。位相補正については、米国特許出願第13/067,777号において詳細に記述されている。

10

【0061】

本発明に係る方法は、分類のための関心領域を選択する工程570を含む。例えば、本システムは関心領域の範囲を拡張することができる。

【0062】

本方法は、正規化を行う工程574を含む。正規化には、ベクトル正規化、標準正規変量および複素領域が含まれるが、これらに限定されない。本システムは、関心領域に正規化を適用することができる。

20

【0063】

本方法は、クラスタリング工程576を含む。例えば、本システムは、クラスタリングを行うことができる。

【0064】

本方法は、クラスタ画像を生成する工程578およびデータセットを保存する工程580を含む。本システムは、クラスタ画像を生成し、格納することができる。

【0065】

本方法は、クラスタ画像に関連付けるための異なるメトリックを生成する工程582を含む。上記工程には、関連付けおよび距離計算が含まれる。また、本方法は、妥当性報告を生成する工程589を含む。例えば、本システムは、クラスタメトリックを生成し、クラスタ画像を既知の参照と関連付けることができる。メトリッククラスタリングには、k平均クラスタリングおよび階層的クラスタ分析（HCA）が含まれるが、これらに限定されない。また、本システムは、妥当性検証を生成することができる。図16は、妥当性報告の一例を示す。

30

【0066】

図3に示すように、本方法は、注釈処理において臨床情報を受信する工程310を含む。本システムの一態様では、医師、患者の電子医療記録、あるいは臨床情報を格納したデータリポジトリなどのデータソースから臨床情報を受信することができる。臨床情報には、例えば、試料中に存在する可能性が高い細胞の種類、試料が採取された体の部位、および存在する可能性が高い疾患や病態の種類などの診断および/または予後に関する情報が含まれる。また、臨床情報には、現在の臨床技術の「ゴールドスタンダード（至適基準）」が含まれる。例えば、臨床技術の「ゴールドスタンダード（至適基準）」には、免疫組織化学（IHC）染色およびパネル、ヘマトキシリン汚色、エオシン染色、およびババニコロー汚色といった生物試料の染色を使用することが含まれる。また、臨床技術の「ゴールドスタンダード（至適基準）」には、顕微鏡を用いて染色パターンなどの生物試料の特徴を測定および特定することが含まれる。

40

【0067】

また、本発明に係る方法は、赤外画像の注釈情報を受信する工程308を含む。注釈情報には、選択された注釈領域に関する適切な臨床データ、例えば、試料中に存在する可能性が高い細胞および/または組織の種類の特徴に関連する生化学的特性、試料の染色グレ

50

ード、強度、分子マーカの状態（例えば、IHC染色の分子マーカの状態）、試料が採取された体の部位、および/または、存在している可能性が高い疾患や病態の種類などの診断に関するデータが含まれる。また、注釈情報は、試料の視覚画像上の測定可能なマークに関連していてもよい。さらに、注釈情報には、例えば、タイムスタンプ（例えば、注釈が作成された日付および/または時刻）、親ファイル注釈識別子情報（例えば、注釈が注釈セットの一部であるか否かなど）、ユーザ情報（例えば、注釈を作成したユーザ名）、クラスタ情報、クラスタスペクトル画素情報、クラスタレベル情報、選択された領域内の画素数などといった注釈に関連する情報が含まれていてもよい。なお、本システムでは、注釈情報を医師等のユーザから受信してもよい。

【0068】

本発明の一態様において、ユーザが、登録されたスペクトル画像の注釈領域を選択すると、その注釈情報が提供される。ユーザは、登録画像において疾患および/または病態の生化学的特性に関連する領域を選択するシステムを用いてもよい。例えば、ユーザは、スペクトル画像において、画素スペクトルがほぼ均一（例えば、スペクトル画像の領域内の色がほぼ同一である）である領域の周りに境界を設けることができる。上記境界により、スペクトル画像において疾患または病態の生化学的特性に関連する画素を特定することができる。本発明の他の態様において、ユーザは、視覚画像の特徴あるいは特性に基づいて注釈領域を選択することができる。すなわち、注釈領域は、生物試料の生化学的狀態に加え、様々な視覚的特徴とも関連付けることができる。注釈領域に関しては、米国特許出願第13/507,386号においてより詳細に記載されている。また、ユーザは、登録スペクトル画像において疾患または病態の生化学的特性に関連していない注釈領域を選択してもよい。

10

20

【0069】

本発明に係るシステムの他の態様では、米国特許出願第13/645,970号において詳述しているように、自動的に、または他の方法で（例えば、ユーザによる支援や入力パラメータにより）、選択した注釈領域の注釈情報を提供することができる。例えば、本システムは、選択された領域のクラスタ情報とともに、注釈が作成された日付と時刻を提供することができる。さらに、本システムは、自動的に、または他の方法で、登録スペクトル画像の注釈領域を選択し、それに関連する臨床データ（例えば、診断および/または予後、あるいは疾患または病態の分類に関連するデータ）を提供することができる。

30

【0070】

本発明に係るシステムの一態様では、スペクトル画像の一部またはすべてのクラスタレベルを見直し、画素のスペクトルクラスタが相対的に均一である（例えば、所定のパラメータごとに類似したスペクトルを有する均一な画素のスペクトルクラスタ）クラスタレベルを特定することができる。本システムの一態様において、それぞれ単一色として均一なスペクトルクラスタを提示することができる（例えば、あるクラスタには青、別のクラスタには赤というように）。本システムは、上記特定されたクラスタレベルと、スペクトル画像の選択された注釈領域のクラスタレベルとを比較し、両者が適合していると判断した場合、他のレベルまたはクラスタレベルを選択するべきでないと判定する。

40

【0071】

上記は、注釈処理の一例の概要であり、さらなる詳細は、米国特許出願第13/645,970号に開示されている。

【0072】

本発明に係る方法は、実画像を生成する工程312を含む。実画像は、例えば、生物試料の注釈領域を含む視覚画像である。試料の視覚画像は、病理学研究室において一般的に使用される種類の通常の顕微鏡により取得することができる。顕微鏡には、その視野をデジタル撮影する高解像度デジタルカメラが備えられていてもよい。このリアルタイムデジタル画像は、試料の通常の顕微鏡視野によるものであり、組織の構造や細胞形態、染色パターンを示すものである。上記画像は、任意で、ヘマトキシリン-イオシン（H&E）および/または他の成分、免疫組織化学物質、インサイチューハイブリダイゼーション（I

50

S H) 等を用いて染色してもよい。

【 0 0 7 3 】

図 6 A、図 8 A および図 1 1 に実画像の例を示す。図 6 A および図 1 1 は、生物試料において、腺癌 (A D C) の癌領域が注釈された画像を示す。例えば、上記画像の暗青色領域は、生物試料においてユーザが A D C を特定した注釈領域を示す。また、図 8 A は、A D C 領域が特定された (画像の青色領域) 生物試料全体の实画像を示す。

【 0 0 7 4 】

また、本発明に係る方法は、分類モデルを生成し、分類アルゴリズムを訓練する工程 3 1 4 を含む。本システムは、米国特許出願第 1 3 / 6 4 5 , 9 7 0 号に詳述されているように、疾患または病状の診断、予後および / または予測分類を提供するためのアルゴリズムを訓練することができる。また、本システムは、米国特許出願第 1 3 / 6 4 5 , 9 7 0 号に詳述されているように、疾患を診断するための 1 つまたは複数の分類モデルを形成することができる。本発明の一態様では、データリポジトリは、列挙された組織または細胞クラスのセットを含むことができる。上記分類は、例えば、専門家の意見、組織の決定、および、個人または組織の基準に基づいて作成することができる。すなわち、生物試料の診断、予後および / または予測分析を提供するために使用されるアルゴリズムは、専門家や様々な組織の基準、個人による利用に供するために訓練することができる。

【 0 0 7 5 】

例えば、本システムは、特定の疾患、病態、機能状態および / またはクラスを示す生物学的特性に関連する機能を訓練および検査するための 1 つまたは複数のパラメータを含む問い合わせを受信することができる。上記パラメータには、疾患または病態のタイプ (例えば、肺癌または腎臓癌)、細胞または組織のクラス、組織タイプ、病状、分類レベル、スペクトル型、および組織の場所などが含まれる。本システムの一態様では、ユーザから問い合わせおよびパラメータを受信することができる。他の態様では、本システムは、自動的に、または他の方法で、特定の疾患または病態のために使用するパラメータを決定することができる。すなわち、訓練および検査機能は、受信したパラメータに基づいてカスタマイズすることができる。

【 0 0 7 6 】

本システムは、訓練検査機能のパラメータに対応する、データリポジトリに格納された視覚画像およびスペクトル画像の画素を抽出することができる。例えば、本システムは、注釈画像に対応する適切な注釈情報および / またはメタデータとともに、データリポジトリに格納された注釈画像にアクセスすることができる。本システムは、問い合わせのパラメータを、注釈画像の注釈情報および / またはメタデータと比較することができる。上記パラメータと注釈情報および / またはメタデータが適合する場合、例えば、パラメータに関連する視覚画像およびスペクトル画像の画素を抽出し、訓練データセットを形成することができる。訓練データセットのために抽出される画素には、異なる細胞または組織分類および / または組織タイプからの画素が含まれる。なお、異なる組織タイプから抽出された画素は、異なる検査機能の一部として格納されても良い。すなわち、例えば、異なる組織タイプからの画素は異なる検査機能に割り当てられ、同じ組織タイプからの画素は単一の検査機能に割り当てられても良い。さらに、訓練データセットは、特定の疾患、病態、細胞または組織のタイプ (以下、「分類」と呼ぶ) に関連付けられたスペクトルデータを含んでいても良い。したがって、本システムは、疾患または病態の診断、予後および / または予測分析を行うために訓練機能に提供されたパラメータに基づいて、疾患または病態を効果的に表示する視覚画像およびスペクトル画像の画素を抽出することができる。

【 0 0 7 7 】

検証試験には、訓練データセットの品質試験、機能選択試験が含まれる。本システムの一態様では、訓練データセットおよびアルゴリズムの精度を検証するための検査データセットから生成されたアルゴリズムを使用することができる。検査データセットには、特定の疾患または病態を有しない生物試料と、特定の疾患または病態を有する生物試料とが含まれる。

10

20

30

40

50

【0078】

本システムは、例えば、アルゴリズムが特定の疾患または病態を有する生物試料と、特定の疾患または病態を有しない生物試料とを正確に識別することができるか否かを判定することによって、アルゴリズムの精度を検証することができる。アルゴリズムが疾患または病態を有する生物試料と疾患または病態を有しない生物試料とを正確に識別できる場合、本システムは、アルゴリズムの精度が高いと判定する。反対に、アルゴリズムが疾患または病態を有する生物試料と疾患または病態を有しない生物試料とを正確に識別できない場合、本システムは、アルゴリズムの精度が低いと判定する。本発明の一態様において、アルゴリズムの結果は、アルゴリズムが正確に生物試料を識別する確率を表す指標値と比較されてもよい。指標値が閾値レベルを超えるときは、アルゴリズムが生物試料を正確に識別する確率が高いことを示す。一方、指標値が閾値レベルを下回るときは、アルゴリズムが生物試料を正確に識別する確率が低いことを示す。

10

【0079】

例えば、アルゴリズムの精度が低いと判定した場合、本システムは、訓練データセットを改良することができる。本システムは、アルゴリズムの統計的に関連する妥当な性能の実行可能性を高めるために、画素数を増加および/または減少させることができる。なお、訓練データセットに必要な画素数は、アルゴリズムが診断する疾患や病態のタイプ、および/または、選択された細胞または組織の分類等に基づいて変化し得る。

【0080】

アルゴリズムが高い精度を有すると判定した場合、本システムは、検査機能に基づいて、特定の疾患の診断、予後および/または予測分析を提供するために改良されたアルゴリズムを生成することができる。なお、受信したパラメータに基づいて、疾患の診断、予後および/または予測分析を提供するための複数のアルゴリズムを生成してもよい。例えば、疾患または機能状態および疾患の分類を表す生化学的特性に相関し、関連した種々のパラメータに基づいて、それぞれが特定のタイプの肺癌を診断するために訓練された複数のアルゴリズムを訓練してもよい。

20

【0081】

例えば、本システムは、1つまたは複数の訓練されたアルゴリズムを、注釈スペクトル画像および視覚画像、注釈情報および/またはメタデータが格納されたデータリポジトリに保存することができる。

30

【0082】

また、本システムは、米国特許出願第13/645,970号に詳述されているように、疾患を診断するための1つまたは複数の分類モデルを形成することができる。例えば、癌を診断するための1つのモデルを形成するために、様々な形態の癌（例えば、肺癌、乳癌、腎臓癌等）の診断アルゴリズムを組み合わせることができる。なお、上記分類モデルには、サブモデルが含まれていてもよい。すなわち、癌を診断するための分類モデルは、種々の形態の癌（例えば、肺癌、乳癌、腎臓癌）を診断するためのサブモデルを有していてもよい。また、サブモデルは、さらなるサブモデルを有していてもよい。一つの例として、肺癌を診断するためのモデルは、生物試料中に存在し得る肺癌のタイプを識別するための複数のサブモデルを有する。

40

【0083】

本システムの一態様では、主な癌のタイプおよび良性/悪性を特定することにより、例えば、「良性」「小細胞肺癌（SCLC）」「腺癌（ADC）」「扁平上皮癌（SQCC）」「大細胞肺癌（LCLC）」というように肺癌をサブタイプ分けすることができる。また、本システムは、特定された主な癌のタイプのサブタイプを特定し、さらにサブタイプのサブタイプを特定する。サブタイプには、鱗状（Lepidic）、腺房型（Acinar）、乳頭型（Papillary）、微小乳頭型（Micropapillary）、充実型（Solid）などがあるが、これらに限定されない。本システムの一態様では、特定されたサブタイプおよびタイプを用いて疾患を診断するための1つまたは複数の分類モデルを生成することができる。例えば、本システムは、サブタイプおよびタイプを、分類モデルにおける癌のクラスとして分類

50

することができる。癌のクラスは、生物試料の診断に用いられる。また、癌のクラスは、診療データ群に関連付けられる。診療データ群には、例えば、病態に応じた適切な治療法が含まれる。例えば、癌のクラスは、病態とその治療法についての診療データ群に関連付けられる。本システムは、分類モデルを用いて、クラスまたはサブクラスにおいて特定された疾患に対する適切な治療法（コンパニオン診断法として、あるいは、文献データマイニングを併用して）を提案することができる。

【0084】

また、本システムは、正常な組織（関連する疾患を含まないと推定される組織）における疾患のタイプとサブタイプとを識別することができる。本システムは、例えば、上記クラスを用いて生物試料の異質性を識別することができる。本システムの一態様では、図14Aに示すように、癌病変近位の正常な組織と癌病変遠位の正常な組織とを識別することができる。図14は、癌組織（CA）と、その近傍に位置する近位正常組織（PN）を示す。また、図14Aは、癌組織の遠隔に位置する遠位正常組織（DN）および癌病変の外側に位置する良性正常組織（BN）を示す。本システムの一態様では、近位正常組織、遠位正常組織および良性正常組織を分析する。腫瘍内部の正常組織は、良性病変とは異なる特性を有する。また、近位正常組織は、遠位正常組織とは異なる特性を有する。例えば、近位正常組織の特性は、近位正常組織内に癌が存在することを示唆するのに対し、遠位正常組織の特性は、異なる病態を示す。本システムの一態様では、癌組織の近傍に位置する近位正常組織を用いて、疾患の関連性の強さ、疾患の進行度および疾患のパターンを測定する。例えば、本システムは、間質、結合組織および血管壁などの適切な細胞および組織形態記述子を分析することができる。

10

20

【0085】

本システムは、癌の様々なタイプおよびサブタイプを特定した後、さらにタイプおよびサブタイプの変異体を特定することができる。変異体には、粘液性腺癌（mucinous adenocarcinoma）、コロイド（colloidal）、胎児型（低異型度および高異型度）（fetal）および腸型（enteric）などの癌タイプおよび組織学的サブタイプに伴って生じる修飾物質が含まれる。本システムの一態様では、変異体を分類モデルにおけるクラスとして分類することができる。

【0086】

図14Bは、本発明の一態様における良性および悪性腫瘍の分類の一例を示す。図14Bは、肺過誤腫（良性病変）、サルコイドーシス（肉芽腫）および器質化肺炎型（青）と肺癌腫瘍正常型（赤）にクラスタ分類したサブ分類の一例を示す。1402は、SHPによって分類した良性のサブ分類の一例を示す。1404は、壊死（necrosis）、ケラチン真珠（keratin pearls）および鱗状（lepidic）のサブ分類の一例を示す。1406は、SHPによって分類した扁平上皮癌のグレードの一例を示す。1408は、腺癌のサブ分類の一例を示す。

30

【0087】

本システムは、分類モデルにおけるアルゴリズムの適用順序を決定するためのルールセットを確立することができる。さらに、本システムは、アルゴリズムの使用時期を制限するためのルールセットを確立することができる。なお、ルールセットは、例えば、疾患、および/または、モデルを形成するために組み合わせるアルゴリズムの数によって異なる。本システムは、分類モデルのためのルールセットを確立した後、特定の疾患を診断するための1つまたは複数の分類モデルを生成することができる。なお、上記の方法に加えて、特定の疾患または病態の分類モデルを作成するために、他の様々な方法を用いることができる。

40

【0088】

分類モデルにおいて上記アルゴリズムを適用するためのルールセットの一例として、階層的クラスタ分析（HCA）または他のクラスタリング/セグメンテーション法を用いて決定したばらつき低減順序がある。HCAの1つの例が、米国特許出願第13/067,777号（以下、「777出願」と呼ぶ。）に詳細に記載されている。777出願に

50

記載されているように、HCAは、様々な類似点によって分類した組織または細胞クラスを識別する。HCAに基づいて、最も効果的な反復順序またはばらつき低減順序を決定することができる。すなわち、反復階層/ばらつき低減順序は、HCAによって提供されるすべてのデータ変動に基づいて確立することができる。HCAを用いることで、データの類似性または分散に基づいて、分散を除去して識別精度を向上させるために、ラベリングをし、後続のデータサブセットに含めない組織または細胞クラスを決定することができる。

【0089】

図14Cは、本発明の一態様における肺癌の分類を決定するためのルールセットの一例であり、図中のA、B、CおよびDは、一定の組織状態、クラスまたはサブタイプを示す。医師等のユーザは、作業中に試料が上記列挙された組織または細胞クラスを含むか否かを確認するために、上述の方法を適用することができる。すなわち、所望の結果に到達するまで反復プロセスを繰り返すことができる。例えば、医師等は、がん細胞または特定のタイプのがんに関して、試料を検査することができる。臨床データ（例えば、存在する可能性が最も高い病態）に基づいて検査の対象とする病態を決定してもよいし、種々の病態について網羅的に検査してもよい。本明細書に開示される方法は、診断の精度を向上させることができ、とりわけ、存在する可能性が高い病態についての情報がほとんどまたは全くない場合であっても精度が向上させることができる。さらに、本明細書に開示される方法は、疾患または病態の予後および/または予測分類に用いることができる。

10

【0090】

本方法はさらに、予測画像を生成する工程316を含む。本システムは、1つまたは複数の分類モデル、および/または分類モデルを用いて訓練された1つまたは複数の分類アルゴリズムを実画像に適用し、予測画像を生成することができる。また、本システムは、1つまたは複数の分類モデルおよび/または分類アルゴリズムを生物試料に適用することができる。図6Bおよび図12は、予測画像の例を示す。すなわち、図6Bは、赤紫色の領域に扁平上皮癌(SQCC)の存在が予測され、青色の領域に腺癌(ADC)の存在が予測されることを示す。したがって、図6Bの生物試料には、扁平上皮癌(SQCC)と腺癌(ADC)の両方が存在することが予測される。

20

【0091】

図12は、予測画像の他の例を示す。図12は、予測される組織の5つのクラスが含まれる試料全体の画像である。上記画像は、扁平上皮癌(SQCC)を青色領域で、腺癌(ADC)を赤紫色領域で、壊死(necrosis)を緑色領域で、小細胞肺癌(SCLC)を黄色領域で、正常組織を赤色領域でそれぞれ示している。

30

【0092】

本方法は、信頼予測画像を生成する工程326を含む。信頼予測画像は、予測画像中に特定の癌のクラスまたはサブクラスが存在することに対する信頼の度合いを示す信頼値を含む。例えば、信頼値が高い場合、予測画像中に1つまたは複数の疾患が存在する可能性が高いことを示す。また、信頼値が高い場合は、特定の疾患がより進行していることを示す。例えば、本システムでは、予測画像からのスペクトルを分析し、そのスペクトル信号が癌のクラスの中心に近い場合、信頼度が高くなる。また、予測画像からのスペクトル信号が純粋である（他のスペクトルが混じっていない）場合も、信頼度が高くなる。

40

【0093】

本発明の一態様では、信頼値が低い場合、予測画像中に1つまたは複数の疾患が存在する可能性が高いことを示す。例えば、本システムでは、予測画像のスペクトル信号を分析し、癌のクラスの中心にどれほど近いかを決定する。例えば、スペクトル信号が癌のクラスに含まれるが、クラスの中心から遠く離れている（クラスのスペクトルの境界または周辺に位置する）場合、他の癌のクラスと重なる。そのため、生物試料中に特定の癌のクラスが存在することに対する信頼度は低い。また、クラスの中心から遠く離れた信号は、試料中に新たな癌のクラス、異なるタイプの癌、または異なるサブタイプの癌が含まれることを示す。信頼値が低い場合は、疾患は進行していない、および/または異なる種類の疾

50

患であることを示す。

【0094】

本発明の一態様では、信頼値は、例えば1～10の範囲の数値で表され、1は信頼度が低く、10は信頼度が高いことを示す。また、他の例では、信頼値は0と1の間の数値で表され、0は信頼度が低く、1は信頼度が高いことを示す。本システムの一態様では、1つまたは複数の予測計算を用いて信頼値を計算する。予測計算には、例えば、プラット分離面、ランダムフォレスト、ベイズ先験的推定値、人工ニューラルネットワークおよびLDAが含まれるが、これらに限定されない。なお、信頼値の計算には様々な予測計算を用いることができる。

【0095】

本システムの一態様では、予測画像に示された各クラスまたはサブクラスの信頼値を上書きし、その上書きした信頼値を示す信頼予測画像を生成することができる。例えば、信頼値が低い場合には白点を付加し、信頼値が高い場合には何も付加しないというように、信頼値を二値的に表すことができる。

【0096】

他の例では、カラースケールを用いて信頼度を表すことができる。例えば、淡色で信頼値が高いことを表し、より薄い色合いまたは白色で信頼値が低いことを表すことができる。図7A～図7Cおよび図10は、信頼予測画像の例を示す。図7A、図7Bおよび図10に示されるように、画像中の白点は、生物試料において特定の癌のクラスまたはサブクラスが存在することに対する信頼度が低いことを表す。すなわち、スペクトルは上記領域に何らかの異常があることを示しているが、その異常を特定する信頼度は低い。図7Bでは、一部の領域で高濃度の白色画素が密集している。上記領域は、新しい癌のクラスまたはサブクラスが存在することを示している。図7A、7B、7Dおよび図10の着色された領域は、生物試料中に特定のクラスまたはサブクラスが存在することに対する信頼度が高いことを示す。

【0097】

また、図7Cは、臨床画像を重ね合わせた信頼画像の一例を示す。例えば、本システムは、臨床画像に信頼画像を重ね合わせることで、ユーザは臨床画像と信頼画像を同時に観察することができる。本システムは、例えば、顕微鏡（病理医の顕微鏡等）の視野、計算装置のディスプレイおよび/または文書あるいは報告書に表示するための信頼画像を送信することができる。本システムの一態様では、顕微鏡の視野に信頼予測画像の仮想画像を投影することで、ユーザは生物試料とともに信頼画像を観察することができる。本システムでは、顕微鏡の生物試料の画像に信頼予測画像の仮想画像を重ね合わせることで、ユーザは生物試料の画像を見ながら、顕微鏡視野の前面部に投影された信頼予測画像からの生物試料の生化学的分析を受信することができる。信頼予測画像は、ユーザがより詳細に分析を所望する生物試料の領域をハイライトすることができる。例えば、ユーザは、信頼予測画像において特定された関心領域に基づいて、生物試料の異なる領域を拡大して観察することができる。また、本システムでは、ユーザが信頼予測画像を表示/消滅させることができる。本システムでは、予測画像を臨床画像に重ね合わせることにより、ユーザが生物試料を観察する際、生物試料の予測分類を特定するための生化学的分析を効率化することができる。

【0098】

図13は、本発明の一態様において、信頼予測画像を観察する際に用いる信頼スケールを備えた予測凡例の一例を示す。予測凡例は、様々な癌のクラスおよび信頼の度合いを色別に表している。例えば、信頼度が低い場合は薄い色合いまたは白色を用い、信頼度が高い場合は濃い色合いを用いる。

【0099】

予測判例には、信頼予測画像に表示される様々な癌のクラスが含まれる。本発明の一態様において、予測判例には、例えば、腺癌（ADC）、扁平上皮癌（SQCC）、壊死（necrosis）、小細胞肺癌（SCLC）および正常組織が含まれる。また、予測判例に表示

10

20

30

40

50

された各癌クラスに対し、色値を割り当てることができる。例えば、扁平上皮癌（SQC）は青色で、腺癌（ADC）は赤紫色で、壊死（necrosis）は緑色で、小細胞肺癌（SCLC）は黄色で、正常組織は赤色でそれぞれ表示される。予測判例には、いくつかの癌クラスおよび/または異なるタイプの疾患が含まれる。また、癌のクラスは種々の方法で分化され、色を用いる方法はその一例である。

【0100】

また、予測判例には、予測の信頼度を示す信頼スケールが含まれる。例えば、信頼スケールは、0～1の範囲で表示され、0は信頼性が低いことを示し、1は信頼性が高いことを示す。また、予測判例は信頼度に基づいて癌のクラスの色を変更することができる。例えば、白または明るい色は信頼度が低いことを表し、暗いまたは濃い色は信頼度が高いことを表す。したがって、明るい青色は、生物試料に腺癌（ADC）が含まれる信頼度が低いことを表す。他方で、暗い緑色は、生物試料に壊死（necrosis）癌が含まれる信頼度が高いことを表す。

10

【0101】

図3に示すように、本方法は、信頼値を含む予測報告を生成する工程328を含む。予測報告は、生物試料において発見された癌のクラスおよびサブクラスを識別するとともに、予測画像中に特定の癌クラスまたはサブクラスが存在する信頼の度合いを示す信頼値を提供することができる。図6A～6C、図7A～7D、図10、図11および図12に示されるように、予測報告には、例えば、実画像、予測画像および信頼画像が含まれる。例えば、図12は、生物試料において発見された5つの癌クラスを示す予測画像の一例を示す。図10は、生物試料において発見された5つの癌クラスの信頼の度合いを示す信頼画像の一例を示す。

20

【0102】

また、図15および図16に示されるように、予測報告には、例えば、生物試料において発見された疾患を表示する図表および/またはグラフ、信頼の度合いが含まれる。例えば、図15は、生物試料中に発見された組織のタイプ、特定された優位疾患のクラス、疾患が特定された組織の範囲、および分析の信頼の度合いについて記述した予測報告の一例を示す。また、図15は、予測結果を表す棒グラフの一例を示す。図16は、本発明の一態様における妥当性確認報告の一例を示す。

30

【0103】

したがって、ユーザ（医師等）は、予測報告によって、生物試料中に特定された癌のクラスおよびそれに対する信頼の度合いを容易に確認することができる。また、信頼画像および信頼値報告を用いることで、合併疾患の状態、異質疾患の疾患タイプの相違、および合併疾患の状態に関する信頼の度合いを視覚的に示すことができる。よって、ユーザ（医師等）は、予測報告を用いて、生物試料中に発見された顕著な疾患を、生物試料中に存在し得る他の疾患とともに特定することができる。

【0104】

本方法はさらに、実画像と予測画像との差分解析を行う工程318を含む。本システムの一態様では、生物試料の実画像と予測画像を比較し、両者の差分を特定することができる。差分解析には、実画像および予測画像におけるテクスチャの比較、実画像と予測画像の比較、スペクトル変動（スペクトルの変化の大きさ、変動幅）の比較、空間的局所性の相違（例えば、相違するエリアは、密集して同一色のより大きな領域を形成したり、他の色に広がったりする）、IHCマーカー（+または-）分子マーカー（+または-）、組織病理学、および他の適切なメタデータまたは臨床データ（患者情報）が含まれるが、これらに限定されない。本システムの一態様では、1つまたは複数の上述の差分解析を予測画像に適用することで、差分の説明なしに、予測画像において実画像と異なる領域を特定することができる。予測画像に対してより多くの差分解析を適用するほど、特定された差分が新しい癌のクラスである可能性が高くなる。

40

【0105】

例えば、本システムは、図6Aに示された実画像と図6Bに示された予測画像を比較し

50

、差分が存在するかを判定することができる。例えば、図 6 A の実画像は、生物試料が扁平上皮癌（青色で示された部分）を含むことを示している。他方で、予測画像は、生物試料が扁平上皮癌（青色で示された部分）と腺癌（赤紫色で示された部分）を含むことを示している。本システムは、図 6 B の予測画像の赤紫色領域と、実画像における同じ領域とは異なると判定する。

【0106】

本システムは、関心領域画素を新しいクラスに割り当てる工程 3 2 0 を含む。本システムの一態様では、差分解析に基づいて、関心領域画素についての注釈領域を生成し、これに新しいクラスを割り当てる。例えば、本システムは、図 6 B の予測画像の赤紫色領域と、図 6 A の実画像における同領域は異なると判定し、予測画像の赤紫色領域についての注釈領域を生成して、この注釈領域に新しいクラスを割り当てる。本方法では、医師が、生物試料に新しいクラスが含まれるかを示す注釈を画像に付することで注釈を行う（工程 3 0 8 ）。

10

【0107】

本方法は、真陽性関心領域または真陰性関心領域を判定する工程 3 2 2 を含む。例えば、本システムは、真陽性関心領域または真陰性関心領域を含む比較画像の画素を特定する。真陽性領域には、例えば、実画像がその中に癌クラスが存在することを示し（医師が実画像に癌クラスについての注釈を付した）、また、予測画像のスペクトルが予測画像中に上記癌クラスが存在することを示す比較画像の領域が含まれる。真陰性領域には、例えば、生物試料の実画像がその中に癌クラスが存在しないことを示し（医師が実画像に癌クラスが存在しないことを示す注釈を付した）、また、予測画像のスペクトルが予測画像中に上記癌クラスが存在しないことを示す比較画像の領域が含まれる。

20

【0108】

図 8 B は、真陰性領域を含む予測画像の一例を示す。例えば、図 8 B は、青色領域で特定された扁平上皮癌（SQCC+）を含む生物試料の実画像を示す。また、図 8 B は、予測画像が実画像中に特定された同領域に扁平上皮癌（SQCC+）を特定する真陽性領域を含む図 8 A と同じ生物試料の予測画像を示す。例えば、予測画像の青色領域は、実画像の青色領域に対応する。

【0109】

本方法はさらに、偽陽性関心領域および偽陰性関心領域を判定する工程 3 2 4 を含む。本システムの一態様では、例えば、本システムは、偽陽性関心領域または偽陰性関心領域を含む比較画像の画素を特定する。偽陽性領域には、例えば、実画像がその中に癌クラスが存在しないことを示し、また、予測画像のスペクトルが予測画像中に上記癌クラスが存在することを示す比較画像の領域が含まれる。偽陰性領域には、例えば、生物試料の実画像がその中に癌クラスが存在することを示し、また、予測画像のスペクトルが予測画像中に上記癌クラスが存在しないことを示す比較画像の領域が含まれる。

30

【0110】

図 8 C は、偽陰性領域を含む予測画像の一例を示す。例えば、図 8 C は、図 8 A と同じ生物試料の予測画像を示す。図 8 A の実画像では扁平上皮癌（SQCC+）しか示されていないのに対し、これに対応する図 8 C の偽陽性領域には、壊死（necrosis）が存在することを示す緑色領域が含まれる。

40

【0111】

本方法はさらに、信頼値に基づく信頼予測画像において関心領域を選択する工程 3 3 0 を含む。関心領域には、十分に分化されているが、生物試料において特定されたクラスまたはサブクラスのタイプの信頼度が低い領域が含まれる。図 7 B は、十分に分化されているが、信頼度が低い関心領域の一例を示す。例えば、図 7 B に示す関心領域は、空間的局所性を有する複数の白点を含む。図 9 A および図 9 B は、ほとんど分化されていない関心領域を含む画像の例を示す。また、関心領域には、ほとんど分化されていないが、スペクトル信号の信頼度が高い領域が含まれる。例えば、関心領域には、低分化領域に位置し、異なるクラスを示す実画像からの強いスペクトル信号を示す複数のカラー画素が含まれる

50

。本システムの一態様では、特定された偽陰性関心領域および偽陽性関心領域を受信し、関心領域の周囲に円、グリッド、輪郭線等の形態の境界を挿入することで、関心領域を特定する。

【0112】

本方法は、関心領域画素を新しいクラスに割り当てる工程332を含む。本システムは、関心領域画素の注釈領域を生成し、これに新しいクラスを割り当てる。本方法では、医師が、生物試料に新しいクラスが含まれるかを示す注釈を画像に付することで注釈を行う（工程308）。

【0113】

上述のように、信頼画像を併用することで、生物試料の診断、予後および/または予測分類を補助することができる。また、信頼画像を用いることで、生物試料の顕微解剖のための関心領域を定めることができる。例えば、信頼画像において特定された関心領域を用いて、生物試料の遺伝子発現における変化を特定することができる。

10

【0114】

図4は、本発明の一態様に係る顕微解剖を行う領域を特定するための手順400を示す。顕微解剖により、例えば、生物試料の分離検査および/または微小検出分析が可能となる。また、微小検出分析は、例えば、遺伝子発現分析、遺伝子配列分析、分子分析（次世代シーケンシング（NGS）など）、および標的療法を行う際に用いられる。

【0115】

本方法は、画像セットにヒューリスティックを適用する工程402を含む。ヒューリスティックには、生物試料において顕微解剖に用いるデータを特定するための論理的規則が含まれる。例えば、ヒューリスティックは、信頼度が低い生物試料の領域、複数の属性を有する領域、特定の組織タイプによって分類される領域、特定の癌のクラスまたはサブクラスに分類される領域、および生物試料に関する臨床データなどを特定することができる。本システムの一態様では、画像セットに1つまたは複数のヒューリスティックを適用することで、生物試料中の顕微解剖に関する関心データを特定することができる。

20

【0116】

本方法は、関心領域において切除する試料エリアの選択を受信する工程404および406を含む。関心領域は、画像セットにヒューリスティックを適用した結果を用いて特定される。本システムの一態様では、医師による切除領域の選択を受信する。すなわち、医師は、本システム上のインターフェースを用いて、試料エリアをハイライトあるいは特定することができる。例えば、医師は試料エリアの周囲に境界を設けて顕微解剖を行う領域を特定することができる。また、他の例では、顕微解剖を行う領域をハイライトすることができる。

30

【0117】

本システムの他の態様では、切除する試料エリアを自動的に選択することができる。例えば、本システムは、ヒューリスティックからデータを受信し、これを用いて、切除する試料エリアを自動的に選択することができる。これにより、本システムは、切除する試料エリアをハイライトあるいは特定することができる。

【0118】

図18A~18Dは、本発明の一態様に係る試料エリアの例を示す。試料エリアは、図18Aおよび図18Bに示すように、円を用いてハイライトすることができる。また、試料エリアは、図18Cおよび図18Dに示すように、グリッドを用いてハイライトすることができる。本発明の一態様では、図18Cに示すように、試料エリアを信頼度に基づいて選択することができる。例えば、図18Cに示すように、信頼度が低い領域（例えば、白点が密集している領域）を試料エリアとして選択することができる。

40

【0119】

本方法は、関心領域とSHP画像との間の位置合わせを行う工程408を含む。関心領域とSHP画像の位置合わせには、例えば、関心領域の空間的局所性と試料エリアのテスト識別との関連付けが含まれる。本システムの一態様では、SHP画像からの空間的局所

50

性を関心領域と関連付け、上記関連付けをデータリポジトリに格納する。関心領域とSHP画像との間の位置合わせを行うことで、本システムは、関心領域について行われた遺伝子配列分析とSHP画像のスペクトルデータを関連付けることができる。また、本システムは、遺伝子配列分析に基づき、遺伝子配列パターンにおける何らかの規則性または変化を特定することができる。さらに、本システムは、試料に対して適用された検査を追跡することができる。

【0120】

図17は、本発明の一態様に係る臨床画像とSHP画像の間の位置合わせの一例を示す。例えば、本システムは、SHP画像と臨床画像を重ね合わせて、SHP画像のスペクトルを臨床画像と関連付けることができる。

10

【0121】

本方法は、選択した試料エリアから材料を採取し、分子検査を行う工程410を含む。本システムの一態様では、選択した試料エリアを用いて、生物試料から試料エリアを切除するための自動化されたツールを制御することができる。例えば、自動化されたツールは、レーザーあるいは他のミリング装置を制御して生物試料から試料エリアを切除することができる。

【0122】

本発明の態様が、がん性が否かに関わらず、任意の特定の細胞または組織分類に適用され得ることは本明細書の範囲内である。上記反復工程が適用される場合、最初の反復では、最も広範な細胞または組織分類に関する元の試料データを分析し、後続の反復では、それまでの反復で得られたさらに狭い範囲の細胞または組織分類に関する試料データサブセットを分析するため、最も正確な結果を得ることができる。提供または出力されたすべての反復の結果が、特定の病態と関連しているデータを示すことは本明細書の範囲内である。例えば、最初の反復ががんの分析である場合、がん性データの第二の反復を行うだけでなく、非がん性であることが判明したデータに関する情報を提供または出力することができる。

20

【0123】

図19は、本発明の態様に係る方法とともに使用するコンピュータシステム1900の様々な構成を示す。図19に示されるように、コンピュータシステム1900は、パーソナルコンピュータ(PC)、ミニコンピュータ、メインフレームコンピュータ、マイクロコンピュータ、電話装置、パーソナルデジタルアシスタント(PDA)、あるいはプロセッサと入力機能を備えた他の装置などの端末1902を介して、要求側/医師等のユーザ1901、または要求側/医師等のユーザ1901の代表者によって使用される。サーバモデルは、例えば、PC、ミニコンピュータ、メインフレームコンピュータ、マイクロコンピュータ、あるいはプロセッサとデータリポジトリを備えるか、またはデータリポジトリにアクセス可能な他の装置を有する。サーバモデル1906は、例えば、診断、予後および/または予測分析に使用するための訓練データセットおよび/またはアルゴリズムのような疾患に基づくデータの利用可能なリポジトリと関連付けてもよい。

30

【0124】

上述したデータは、例えばインターネットなどのネットワーク1910を介して、医師等とSHPシステム(あるいはユーザ)との間で伝達することができ、また、分析者1901とサーバモデル1906との間で伝達することができる。通信は、例えば、有線、無線、または光ファイバ接続などの接続1911、1913によって行われる。

40

【0125】

本発明の態様は、ハードウェア、ソフトウェア、またはそれらの組み合わせを用いて実施することができ、また、一つまたは複数のコンピュータシステムまたは他の処理システムにより実施することができる。一つの変形例において、本発明の態様は、本明細書において説明される機能を実行可能な一つまたは複数のコンピュータシステムを実現するものである。図20は、このようなコンピュータシステム2000の一例を示す。

【0126】

50

コンピュータシステム2000は、プロセッサ2004などの1つまたは複数のプロセッサを含む。プロセッサ2004は、通信インフラストラクチャ2006（例えば、通信バス、クロスオーバー・バー、またはネットワーク）に接続される。種々のソフトウェア態様が、この例示的なコンピュータシステムに関連して説明される。本明細書における説明により、他のコンピュータシステムおよび/またはアーキテクチャを用いて本発明の態様をどのように実施するかは、当業者において明らかになるであろう。

【0127】

コンピュータシステム2000は、ディスプレイユニット2030上に表示するために、グラフィックス、テキストおよび他のデータを通信インフラ2006（または、図示されないフレーム・バッファ）から転送するディスプレイインターフェース2002を含むことができる。コンピュータシステム2000は、好ましくはランダムアクセスメモリ（RAM）であるメインメモリ2008を含むことができ、二次メモリ2010を含むこともできる。二次メモリ2010は、例えば、ハードディスクドライブ2012、および/または、フロッピー（登録商標）ディスクドライブ、磁気テープドライブ、光学ディスクドライブなどのリムーバブルストレージドライブ2014を含むことができる。リムーバブルストレージドライブ2014は、周知の方法でリムーバブルストレージユニット2018との間で読み出しおよび/または書き込みを行うことができる。リムーバブルストレージユニット2018は、リムーバブルストレージドライブ2014との間で読み出しおよび書き込みを行うことが可能なフロッピー（登録商標）ディスク、磁気テープ、光学ディスクなどを表す。つまり、リムーバブルストレージユニット2018は、コンピュータソフトウェアおよび/またはデータが内部に格納されるストレージ媒体を使用可能なコンピュータを含むことができる。

10

20

【0128】

本発明の代替的な態様において、二次メモリ2010は、コンピュータプログラムまたは他の命令をコンピュータシステム2000内に読み込むことを可能にするための他の類似の装置を含むことができる。このような装置は、例えば、リムーバブルストレージユニット2022およびインターフェース2020を含むことができる。例を挙げれば、プログラムカートリッジおよびカートリッジインターフェース（ビデオゲーム装置に見られるものなど）、リムーバブルメモリチップ（消去可能プログラム可能読み出し専用メモリ（EPROM）、またはプログラム可能読み出し専用メモリ（PROM）など）および関連するソケット、並びに、ソフトウェアおよびデータをリムーバブルストレージユニット2022からコンピュータシステム2000に転送することを可能とする他のリムーバブルストレージユニット2022およびインターフェース2020などがある。

30

【0129】

コンピュータシステム2000はまた、通信インターフェース2024を含むことができる。通信インターフェース2024は、ソフトウェアおよびデータをコンピュータシステム2000と外部装置の間で転送することを可能にする。通信インターフェース2024の例としては、モデム、ネットワークインターフェース（イーサネット（登録商標）カードなど）、通信ポート、パーソナルコンピュータ・メモリカード国際協会（PCMCIA）スロットおよびカード等がある。通信インターフェース2024を介して転送されるソフトウェアおよびデータは、信号2028の形態とすることができ、この信号2028は、電子信号、電磁信号、光信号、または通信インターフェース2024により受信可能な他の信号とすることができ、これらの信号2028は、通信バス（例えば、チャンネル）2026を介して通信インターフェース2024に伝達される。バス2026は、信号2028を伝達し、ワイヤまたはケーブル、光ファイバ、電話回線、携帯リンク、無線周波数（RF）リンクおよび/または他の通信チャネルを用いて構成することができる。本明細書で用いられるように、「コンピュータプログラム媒体」および「コンピュータ使用可能媒体」という用語は、一般的に、リムーバブルストレージドライブ2014、ハードディスクドライブ2012内に設置されたハードディスク、および信号2028などの媒体について使用される。これらのコンピュータプログラム製品は、コンピュータシステム

40

50

2000にソフトウェアを供給することができる。本発明の態様は、このようなコンピュータプログラム製品を実現するものである。

【0130】

コンピュータプログラム（コンピュータ制御論理とも呼ばれる）は、メインメモリ2008および/または二次メモリ2010内に格納することができる。コンピュータプログラムは、通信インターフェース2024を介して受信することもできる。これらのコンピュータプログラムの実行により、コンピュータシステム2000が本明細書で説明された本発明の態様に係る構成を実現することが可能となる。特に、上記コンピュータプログラムの実行により、プロセッサ2004がそれらの構成を実現することが可能になる。したがって、これらのコンピュータプログラムは、コンピュータシステム2000のコントローラに相当する。

10

【0131】

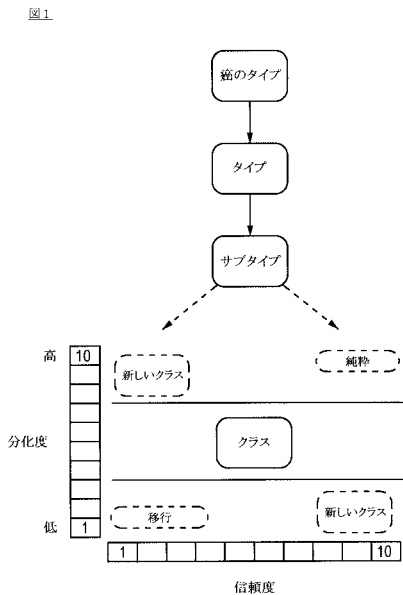
ソフトウェアを用いて実施される本発明の態様の一つの変形例では、ソフトウェアは、コンピュータプログラム製品に格納され、リムーバブルストレージドライブ2014、ハードドライブ2012、または通信インターフェース2024によりコンピュータシステム2000に読み込まれてもよい。プロセッサ2004によって制御論理（ソフトウェア）が実行されると、プロセッサ2004は、本明細書で説明された機能を実現することができる。他の変形例において、本発明の態様は、主として、特定用途向け集積回路（ASICs）などのハードウェア部品を用いてハードウェアにより実施される。本明細書で説明された機能を実行するためのハードウェア状態機械の実装は、当業者において明らかとなる。

20

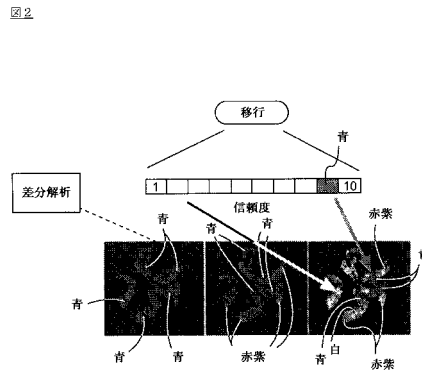
【0132】

さらに他の変形例において、本発明の態様は、ハードウェアおよびソフトウェア両方の組み合わせにより実施することができる。

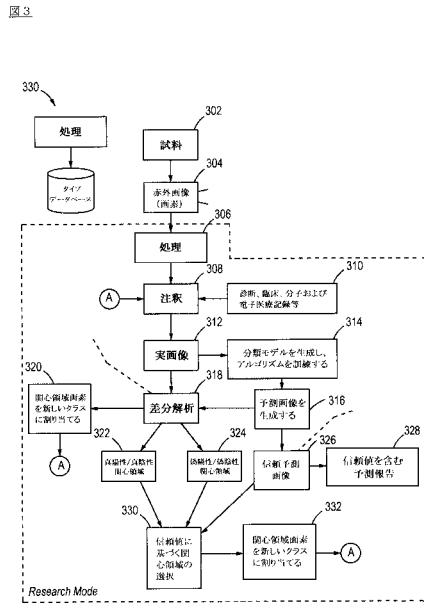
【図1】



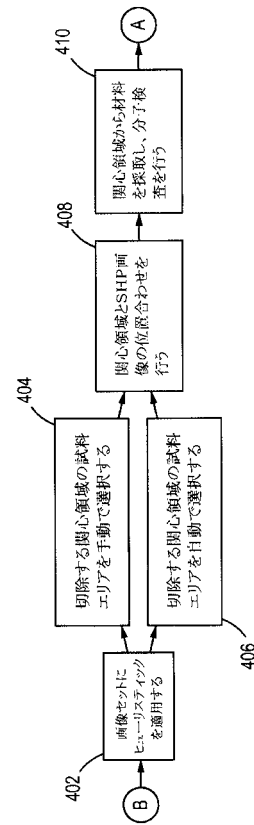
【図2】



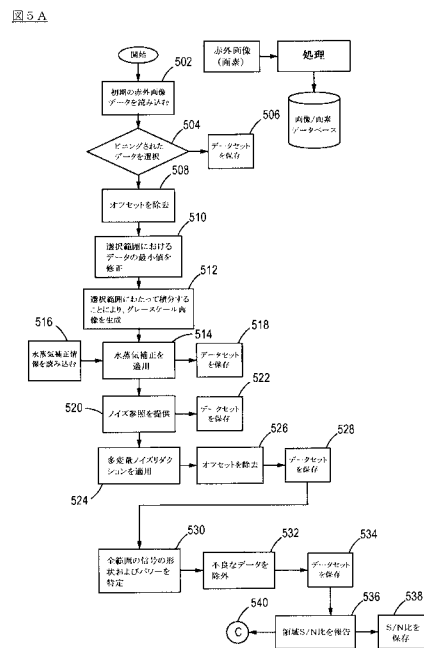
【 図 3 】



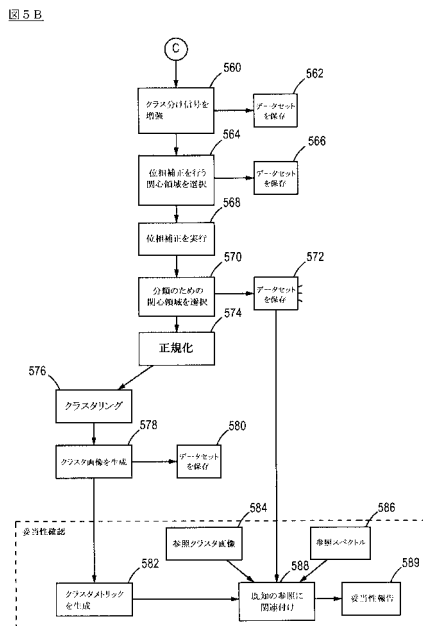
【 図 4 】



【 図 5 A 】

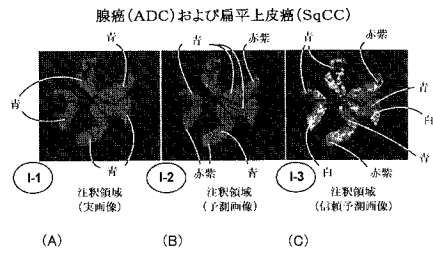


【 図 5 B 】



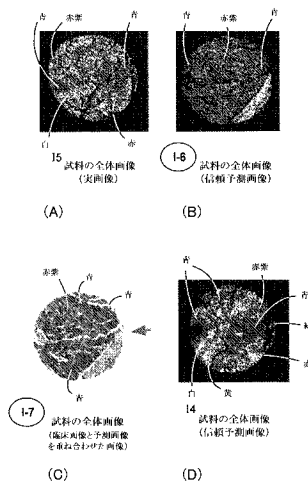
【 図 6 】

図 6



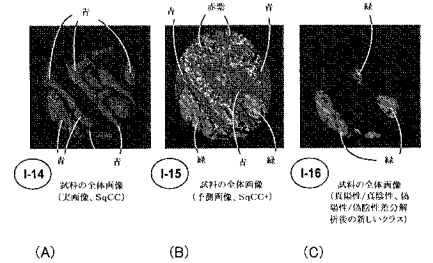
【 図 7 】

図 7



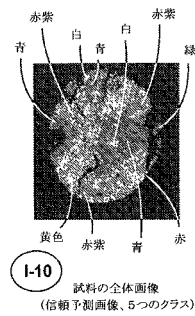
【 図 8 】

図 8



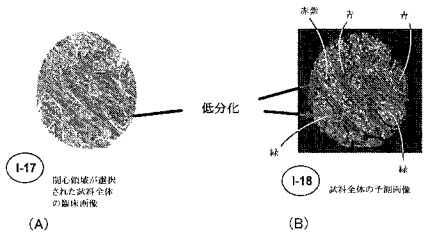
【 図 10 】

図 10



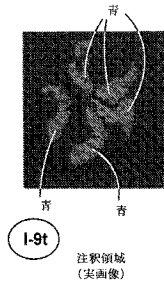
【 図 9 】

図 9



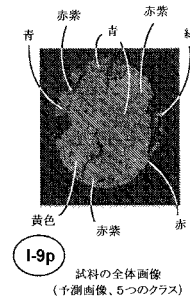
【 図 1 1 】

図 1 1



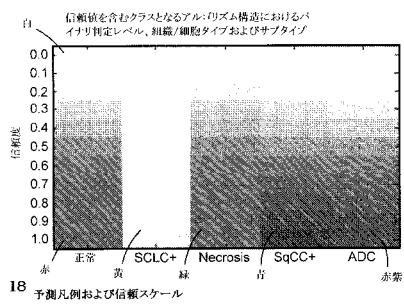
【 図 1 2 】

図 1 2



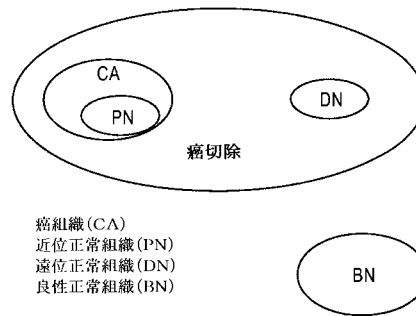
【 図 1 3 】

図 1 3



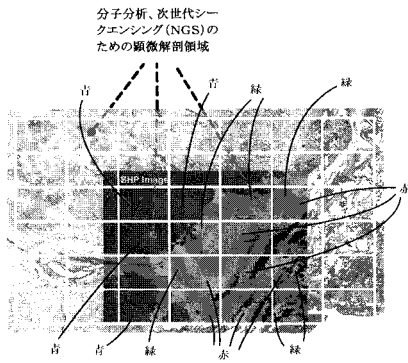
【 図 1 4 A 】

図 1.4 A



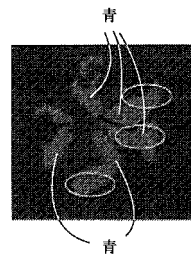
【 図 1 7 】

図 1 7



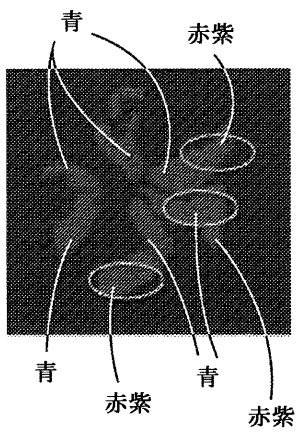
【 図 1 8 A 】

図 1 8 A



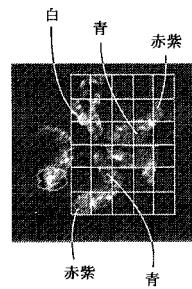
【 図 1 8 B 】

図 1 8 B



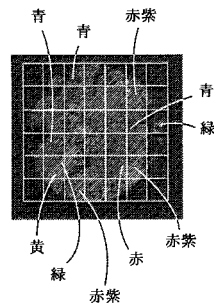
【 図 1 8 C 】

図 1 8 C



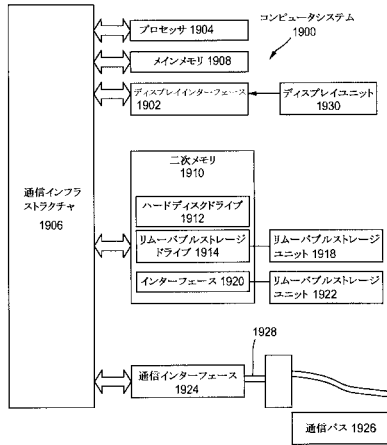
【 図 1 8 D 】

図 1 8 D



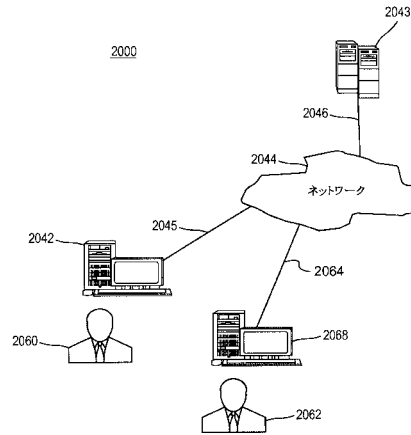
【 図 19 】

図 19



【 図 20 】

図 20



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2014/031254

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - G06K 9/00 (2014.01) USPC - 382/133 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC(8) - A61B 6/00; G01B 9/02; G06F 19/00; G06K 9/00; G06T 7/00 (2014.01) USPC - 356/346; 382/133; 600/476; 702/19; Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched CPC - G06K9/00127, G06K9/628, G06K9/6247 (2014.02) Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PatBase, Orbit, Google Patents, Google Scholar,		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2004/0010375 A1 (SCHOMACKER et al.) 15 January 2004 (15.01.2004) entire document	1-35
Y	US 2011/0274338 A1 (PARK et al.) 10 November 2011 (10.11.2011) entire document	1-35
Y	WO 2013/028926 A2 (WONG et al.) 28 February 2013 (28.02.2013) entire document	14-16, 18-20, 30-32, 34
Y	WO 2012/030840 A2 (STONE et al.) 08 March 2012 (08.03.2012) entire document	6-7, 22-23
Y	US 20120115139 A1 (KURODA et al.) 10 May 2012 (10.05.2012) entire document	8-13, 24-29
Y	US 20120147010 A1 (SCHMIDT et al.) 14 January 2012 (14.01.2012) entire document	11-12, 27-28
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "G" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 31 July 2014		Date of mailing of the international search report 12 SEP 2014
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201		Authorized officer: Blaine R. Copenheaver PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2009)

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

(72)発明者 トンプソン, クレイ エム.
アメリカ合衆国, ワシントン 98282, カマーノ アイランド, ローウェル ポイント
ロード 2188

(72)発明者 ディエム, マックス
アメリカ合衆国, ロード アイランド 02835, ジェームスタウン, ゴンドラ アベニ
ュー 200

(72)発明者 エギン, アイセギユル
アメリカ合衆国, マサチューセッツ 02474, アーリントン, アpartment 57,
バイキング コート 6

Fターム(参考) 2G045 AA25 CB01

5B057 AA10 CA01 CA08 CA12 CA16 CB01 CB08 CB12 CB16 CE14
CE17 CH11 CH14 CH16 CH20 DA12 DA16 DB02 DB06 DB09
DC32

专利名称(译)	通过光谱图像分析生物样品的方法和系统		
公开(公告)号	JP2016514869A	公开(公告)日	2016-05-23
申请号	JP2016504352	申请日	2014-03-19
[标]申请(专利权)人(译)	思乐蚊子治疗诊断有限责任公司		
申请(专利权)人(译)	Shireka治疗诊断有限责任公司		
[标]发明人	リマイゼウスキースタンレーエイチ トンプソンクレイエム ディエムマックス エギンアイセギユル		
发明人	リマイゼウスキー, スタンレー エイチ. トンプソン, クレイ エム. ディエム, マックス エギン, アイセギユル		
IPC分类号	G06T1/00 G01N33/53 G01N33/483		
CPC分类号	G06K9/00147 A61B5/00		
FI分类号	G06T1/00.295 G01N33/53.Y G01N33/483.C		
F-TERM分类号	2G045/AA25 2G045/CB01 5B057/AA10 5B057/CA01 5B057/CA08 5B057/CA12 5B057/CA16 5B057/CB01 5B057/CB08 5B057/CB12 5B057/CB16 5B057/CE14 5B057/CE17 5B057/CH11 5B057/CH14 5B057/CH16 5B057/CH20 5B057/DA12 5B057/DA16 5B057/DB02 5B057/DB06 5B057/DB09 5B057/DC32		
优先权	61/803376 2013-03-19 US		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

要解决的问题：提供一种用于高精度地检测生物样品中的异常并将分析结果提供给医生等的方法和系统。该方法包括在系统中接收生物样品的图像，将与特定疾病或病症有关的注释信息应用于图像和光谱数据以生成生物样品的真实图像，并且将算法应用于光谱数据以确定从所述生物样品中鉴定的疾病或病症一种对生物样本进行分类的方法，包括：生成包括预测分类的预测图像；以及发送包括预测分类的预测图像以在显示器上显示。

