



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102414716 A

(43) 申请公布日 2012. 04. 11

(21) 申请号 201080018639. 2

(74) 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

(22) 申请日 2010. 04. 20

72002

代理人 王英 刘炳胜

(30) 优先权数据

09305369. 2 2009. 04. 28 EP

(51) Int. Cl.

G06T 7/00(2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

2011. 10. 27

(86) PCT申请的申请数据

PCT/IB2010/051725 2010. 04. 20

(87) PCT申请的公布数据

W02010/125495 EN 2010. 11. 04

(71) 申请人 皇家飞利浦电子股份有限公司

地址 荷兰艾恩德霍芬

(72) 发明人 E·M·H·P·范戴克 S·斯托林加

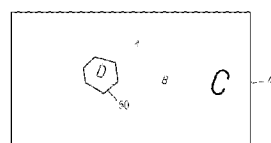
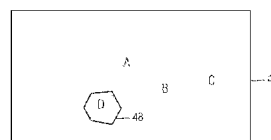
权利要求书 3 页 说明书 12 页 附图 10 页

(54) 发明名称

显微剖切方法和信息处理系统

(57) 摘要

在第一方面中,一种用于生物学、组织学和病理学的方法包括:提供包括生物材料的对象(10)的第一切片(12)的数字第一图像(44);生成所述对象的第二切片(14)的数字第二图像(46);基于所述第一图像中的感兴趣区域(48)确定所述第二图像中的感兴趣区域(50);基于所述第二图像中的感兴趣区域(50)确定所述第二切片中的感兴趣区域;以及从所述第二切片中的感兴趣区域提取材料。在另一方面中,一种用于生物学、组织学和病理学中的信息处理系统包括:预定义的一组处理标识符(64);与包括生物材料的对象(10)相关联的一组数据记录(68, 70, 72),其中每个数据记录包括:标识所述对象的切片(12;14)的切片标识符以及从所述组处理标识符中选择的处理标识符,所述处理标识符表示所述切片要经受的处理;以及用户界面(52, 56, 58, 60),其用于使用户能够从所述组数据记录中选择数据记录(68)。



1. 一种用于生物学、组织学和病理学的方法,包括:
 - 提供包括生物材料的对象 (10) 的第一切片 (12) 的数字第一图像 (44);
 - 生成所述对象的第二切片 (14) 的数字第二图像 (46);
 - 基于所述第一图像中的感兴趣区域 (48) 确定所述第二图像中的感兴趣区域 (50);
 - 基于所述第二图像中的所述感兴趣区域确定所述第二切片中的感兴趣区域;以及
 - 从所述第二切片中的所述感兴趣区域提取材料。
2. 根据权利要求 1 所述的方法,其中,确定所述第二图像 (46) 中的所述感兴趣区域 (50) 包括
 - 确定将所述第一图像 (44) 中的特征 (A,B,C,D) 的位置映射到所述第二图像 (46) 中的类似特征 (A, B, C, D) 的位置的几何变换;以及
 - 向所述第一图像中的所述感兴趣区域 (48) 应用所述几何变换。
3. 根据权利要求 1 所述的方法,其中,确定所述第二图像中的所述感兴趣区域 (50) 包括对准所述第一图像 (44) 和所述第二图像 (46),使得所述第一图像中的至少一些特征 (A, B, C) 投射到所述第二图像中的类似特征 (A, B, C) 上和 / 或使得所述第一图像和所述第二图像的叠加的对比度最大化。
4. 根据权利要求 1 所述的方法,其中,确定所述第二切片 (14) 中的所述感兴趣区域并从中提取材料包括
 - 基于所述第二图像 (48) 中的所述感兴趣区域 (50) 确定切割工具 (36) 相对于所述第二切片 (14) 的新位置;以及
 - 将所述切割工具相对于所述第二切片 (14) 移动到所述新位置。
5. 根据权利要求 4 所述的方法,其中,确定所述新位置包括查阅查找表或评估一函数,所述查找表或所述函数将所述第二图像 (46) 中的位置与所述切割工具 (36) 相对于所述第二切片 (14) 的位置相关,或与等价于所述切割工具相对于所述第二切片的位置的信息相关。
6. 一种用于生物学、组织学和病理学的设备或系统 (40),包括:
 - 用于提供包括生物材料的对象 (10) 的第一切片 (12) 的数字第一图像 (44) 的模块 (38);
 - 用于生成所述对象的第二切片 (14) 的数字第二图像 (46) 的模块 (28, 30, 32, 38);
 - 用于基于所述第一图像中的感兴趣区域 (48) 确定所述第二图像中的感兴趣区域 (50) 的模块 (38);
 - 用于基于所述第二图像中的所述感兴趣区域 (50) 确定所述第二切片中的感兴趣区域的模块 (38, 26);以及
 - 用于从所述第二切片中的所述感兴趣区域提取材料的模块 (34, 26)。
7. 根据权利要求 6 所述的设备或系统 (40),其中,用于确定所述第二切片 (14) 中的所述感兴趣区域和用于从中提取材料的模块包括
 - 用于提供用于从所述第二切片切割材料的切割工具 (36) 的装置 (34);
 - 用于基于所述第二图像 (46) 中的所述感兴趣区域 (50) 确定所述切割工具 (36) 相对于所述第二切片 (14) 的新位置的模块 (38);以及
 - 用于相对于所述第二切片 (14) 将所述切割工具 (36) 移动到所述新位置的模块 (18,

26, 38)。

8. 根据权利要求 6 所述的设备或系统 (40), 其中, 用于生成所述第二图像 (46) 的模块包括显微镜物镜 (30), 并且用于提取材料的模块包括用于生成激光束 (36) 的激光器 (34), 且其中, 所述设备或系统被配置成经由所述显微镜物镜 (30) 向所述第二切片发射激光束。

9. 一种数据载体 (42), 其承载着用于控制根据权利要求 6 到 8 中的任一项所述的设备或系统 (40) 以执行根据权利要求 1 到 5 中的任一项所述的方法的指令。

10. 一种用于生物学、组织学和病理学的信息处理系统 (62), 其配置为

- 提供预定义的一组处理标识符 (64);

- 提供与包括生物材料的对象 (10) 相关联的一组数据记录 (68, 70, 72), 其中, 所述数据记录中的每个包括: 标识所述对象的切片 (12; 14) 的切片标识符以及从所述组处理标识符中选择的治疗标识符, 所述处理标识符指示所述切片要经受的处理; 以及

- 提供用户界面 (52, 56, 58, 60), 其用于使用户能够从所述组数据记录中选择数据记录 (68)。

11. 根据权利要求 10 所述的信息处理系统 (62), 其中, 所述组处理标识符 (64) 包括标识从与切片相关的以下处理列表中选择的治疗标识符:

- 不对所述切片做任何处理;
- 对所述切片存档;
- 丢弃所述切片;
- 生成所述切片的图像;
- 在显微镜载玻片或药筒中包含所述切片;
- 向另一实验室发送所述切片;
- 从所述切片提取材料;
- 冷冻所述切片;
- 加热所述切片;
- 密封所述切片;
- 在所述切片上标记感兴趣区域;
- 对所述切片进行染色;
- 通过第一染色法对所述切片染色;
- 通过第二染色法对所述切片染色;
- 在两种染色法之间定义颜色变换。

12. 根据权利要求 10 所述的信息处理系统 (62), 其中, 所述组数据记录 (68, 70, 72) 针对由所述切片标识符指示的切片 (12, 14) 中的至少一些指示与在被从所述对象切下之前所述至少一些切片被布置的次序对应的次序。

13. 根据权利要求 10 所述的信息处理系统 (62), 其中, 配置所述用户界面 (52, 56, 58, 60) 以使所述用户能够通过从所述组处理标识符 (64) 中选择另一处理标识符来修改所选择的数据记录 (68; 70; 72) 中的所述处理标识符。

14. 根据权利要求 10 所述的信息处理系统 (62), 其中, 所述组数据记录 (68, 70, 72) 中的第一数据记录 (68) 包括第一图像 (44) 或第一图像标识符, 所述第一图像是由所述第一数据记录中的切片标识符标识的切片 (12) 的数字图像。

15. 根据权利要求 14 所述的信息处理系统 (62), 其中, 所述第一数据记录 (68) 包括指示所述第一图像 (44) 中的感兴趣区域 (48) 的信息, 所述感兴趣区域 (48) 已由用户界定, 并且所述信息已被记录以被转移到实验室, 以便制备所述对象 (10) 的第二切片 (14), 用于显微剖切。

16. 根据权利要求 15 所述的信息处理系统 (62), 其中, 配置所述信息处理系统以通过重叠所述第一图像 (44) 和所述第二切片 (14) 的数字第二图像 (46) 并向所述第二图像 (46) 上投射所述第一图像 (44) 中界定的所述感兴趣区域 (48) 来确定要从所述第二切片 (14) 切割的感兴趣区域 (50)。

17. 根据权利要求 10 所述的信息处理系统, 其中, 配置所述用户界面 (52, 56, 58, 60) 以使所述用户能够向所选择的数据记录 (68) 增加从一组实验室标识符中选择的实验室标识符并向由所选择的实验室标识符标识的实验室发送所选择的数据记录或其所选分量。

18. 根据权利要求 10 所述的信息处理系统, 其中, 配置所述用户界面以使病理学家能够要求实验室从包括生物材料的对象 (10) 切割两个切片 (12, 14) 并生成所述两个切片的数字图像。

显微剖切方法和信息处理系统

技术领域

- [0001] 在第一方面中,本发明涉及一种用于生物学、组织学和病理学中的方法。
- [0002] 在第二方面中,本发明涉及一种用于生物学、组织学和病理学中的系统。
- [0003] 在第三方面中,本发明涉及一种数据载体。
- [0004] 在第四方面中,本发明涉及一种用于生物学、组织学和病理学中的信息处理系统。

背景技术

[0005] 病理学家在全程护理的诊断部分中是中心角色。当在活检期间从患者获得组织样本时,通常是病理学家通过对来自活检的组织 and 细胞进行显微检验来对疾病(大多与癌症相关)的性质和严重性做出最终诊断。

[0006] 通常如下在几个步骤中制备包含来自活检的材料的显微镜载玻片。首先,通常将材料放在福尔马林中进行固定并接下来处理到石蜡块中,从石蜡块切下薄($\sim 5\mu\text{m}$)切片。然后将这些切片之一放在载玻璃基片上,之后应用一种或多种染色剂,使得相关细胞或组织部分可用显微镜看到。最后向切片施加匹配液/固定剂,在组织顶部放置薄($\sim 170\mu\text{m}$)显微镜盖玻片,从而完全密封切片。这样能够长时间(> 10 年)存储包括切片的玻片。常常还必须将石蜡块存储至少十年。

[0007] 尽管病理学当前是一种模拟的行业,但有着强大的驱动力使其向数字病理学迁移,以便改善诊断效率和质量。数字病理学是指对实验室中的玻片进行数字化,在服务器上存储所得图像以允许病理学家能够容易从其工作站访问,以及与同事和其他临床医生共享临床上相关的信息。采用数字病理学会导致病理学家不再自己处理玻片,而是利用数字图像和其他临床信息工作,以做出其诊断。

[0008] 使用适当的剖切(dissection)技术,例如,通过激光进行显微剖切(激光显微剖切),可以从组织切片中切出几个小样本,并进一步经受分子测试,例如DNA基因分型或RNA转录成型。组织玻片的制备与病理学组织玻片的情形极其类似,差异在于,现在组织上不放置盖玻片,以便能够提取和收集选定的组织样本。通过显微检验进行组织学检查,从而选择一个或几个感兴趣区域。这种选择常常是由病理学家进行的,并在玻片的背侧标记。然后操作员能够使用聚焦的激光束沿着使感兴趣区域与周围组织分离的线切割。然后利用胶带将分离的组织收集到收集筐中或利用散焦光束使分离的组织弹射到收集筐中,之后进一步处理收集的组织。当前,激光显微剖切系统主要用于研究实验室中。

[0009] 在一般病理学实践中更广泛采用激光显微剖切遇到的问题是,当前的显微剖切系统不与现有病理学工作流程匹配。由于样本上存在盖玻片,因此当前不可能在用于正常诊断的样本上进行激光显微剖切。在处理期间不应损伤这些正常玻片。此外,病理学家当前必须处理物理玻片以指出应当选择哪个区域,导致要向实验室以及从实验室转运更多玻片。工作流程中的这种失配可能随着数字病理学的引入而进一步增大,因为那时病理学家将不再处理任何物理玻片。于是需要一种新颖的系统,将显微剖切集成到数字病理学工作流程中。

[0010] 本发明的目的是便于在生物材料中选择感兴趣区域以及从感兴趣区域中提取材料的组合步骤。本发明的另一目的是便于控制涉及从例如同一石蜡块切割的至少两个切片的工作流程。

[0011] 这些目的是由独立权利要求的特征实现的。在从属权利要求中界定了更多技术指标和优选实施例。

发明内容

[0012] 根据第一方面的方法包括：

[0013] - 提供包括生物材料的对象的第一切片的数字第一图像；

[0014] - 生成所述对象的第二切片的数字第二图像；

[0015] - 基于所述第一图像中的感兴趣区域确定所述第二图像中的感兴趣区域；

[0016] - 基于所述第二图像中的感兴趣区域确定所述第二切片中的感兴趣区域；以及

[0017] - 从所述第二切片中的感兴趣区域提取材料。

[0018] 通过从第二切片中的感兴趣区域提取材料，假设第一切片和第二切片充分类似，可以得出关于第一切片中感兴趣区域材料的结论。为此，可能有利的是第一切片和第二切片在从对象切割之前是相邻的。而且，切割第二切片可以包括平行于第一切片切割第二切片。该对象可以包括石蜡块或由石蜡块构成，石蜡块包括生物材料。提供第一图像可以包括生成第一图像。此外，生成第一图像可以包括从对象切割第一切片。类似地，生成第二图像可以包括从对象切割第二切片。还要指出，确定第二切片中的感兴趣区域和从第二切片中的感兴趣区域提取材料可以是交叉的。具体而言，可以基于第二图像中的感兴趣区域通过从第二切片提取材料而以后验的方式界定第二切片中的感兴趣区域。在这种情况下，第二切片中的感兴趣区域是已经从其提取材料的区域。

[0019] 确定第二图像中的感兴趣区域可以包括

[0020] - 确定将所述第一图像中的特征位置映射成所述第二图像中的类似特征位置的几何变换；以及

[0021] - 向所述第一图像中的感兴趣区域应用所述几何变换。

[0022] 在当前语境中，术语“特征”是指图像中的任何局部化光学特性，例如斑点、线或图案。斑点例如可能是由于相应切片区域中细胞凝聚或密度增大。该方法可以包括利用特征检测或模式识别方法在第一图像和第二图像中识别特征。几何变换具体可以包括像平面中的平移、绕垂直于像平面的轴旋转和缩放操作。于是确定几何变换可以涉及确定平移矢量、旋转角和缩放因数，缩放因数指示第一图像和第二图像之间的尺寸比值。

[0023] 确定所述第二图像中的感兴趣区域可以包括对准所述第一图像和所述第二图像，使得所述第一图像中的至少一些特征投射到所述第二图像中的类似特征上和/或使得所述第一图像和所述第二图像叠加的对比度最大化。为此，该方法可以包括利用特征检测或模式识别方法在第一图像和第二图像中识别特征。

[0024] 确定所述第二切片中的感兴趣区域并从其提取材料可以包括

[0025] - 基于所述第二图像中的感兴趣区域确定切割工具相对于所述第二切片的新位置；以及

[0026] - 将所述切割工具相对于所述第二切片移动到所述新位置。

[0027] 切割工具例如可以是切割刀、剖切刀或激光束。

[0028] 确定新位置可以包括查阅查找表或评估一函数,所述查找表或所述函数将所述第二图像中的位置与所述切割工具相对于所述第二切片的位置相关,或与等价于所述切割工具相对于所述第二切片的位置的信息相关。查找表可以是存储器中或数据载体上存储的数字查找表。生成查找表或修改查找表相当于校准步骤。

[0029] 根据本发明第二方面的设备或系统包括:

[0030] - 用于提供包括生物材料的对象的第一切片的数字第一图像的模块;

[0031] - 用于生成所述对象的第二切片的数字第二图像的模块;

[0032] - 用于基于所述第一图像中的感兴趣区域确定所述第二图像中的感兴趣区域的模块;

[0033] - 用于基于所述第二图像中的感兴趣区域确定所述第二切片中的感兴趣区域的模块;以及

[0034] - 用于从所述第二切片的感兴趣区域提取材料的模块。

[0035] 因此提供了用于执行根据本发明的第一方面的方法的模块。

[0036] 用于确定所述第二切片中的感兴趣区域和用于从其提取材料的模块可以包括

[0037] - 用于提供从所述第二切片切割材料的切割工具的装置;

[0038] - 用于基于所述第二图像中的感兴趣区域确定切割工具相对于所述第二切片的新位置的模块;以及

[0039] - 用于将所述切割工具相对于所述第二切片移动到所述新位置的模块。

[0040] 切割工具例如可以是切割刀、剖切刀或激光束。用于提供切割工具的装置例如可以是切割刀、剖切刀或用于生成激光束的激光器。

[0041] 用于生成所述第二图像的模块可以包括显微镜物镜,用于提取材料的模块可以包括用于生成激光束的激光器,且所述设备或系统可以被配置成经由所述显微镜物镜向所述第二切片发射激光束。于是实质上为对切片成像以及为激光束提供了相同的光路,其中,显然激光束的光和来自切片的光沿相反方向传播。这样就可以减少由于显微镜物镜可能未对准导致的误差。

[0042] 根据本发明第三方面的数据载体承载着用于控制根据第二方面的设备或系统以执行根据第一方面的方法的指令。数据载体例如可以包括诸如 CD、DVD 的光学数据载体、闪存存储器或诸如硬盘的磁性数据载体。在其包括不同物理单元的意义,数据载体可以是分布式数据载体。在这种情况下,可以通过分布方式存储数据载体上存储的任何信息,不同单元承载不同段信息。

[0043] 根据本发明的第四方面的信息处理系统被配置成

[0044] - 提供预定义的一组处理标识符;

[0045] - 提供与包括生物材料的对象相关联的一组数据记录,其中每个数据记录包括:标识所述对象的切片的切片标识符,以及从所述组处理标识符中选择处理标识符,所述处理标识符指示所述切片要经受的处理;

[0046] - 提供用户界面,用于使用户能够从所述组数据记录中选择数据记录。

[0047] 这样,信息处理系统就便于控制涉及从例如同一石蜡块切割的至少两个切片的工作流程。可以利用硬件和软件以所述方式配置信息处理装置,硬件包括其中存储了软件的

存储器,软件包括用于控制硬件的可执行指令。可以在存储器中以数字(例如二进制)形式表示数据记录。更具体而言,切片标识符和/或处理标识符可以是字母数字常数的数字表示。该组数据记录可以包括第一数据记录和第二数据记录,其中第一数据记录中的处理标识符和第二数据记录中的处理标识符不同。用户界面可以被配置成显示所选择的数据记录的内容。用户界面还可以使用户能够修改该组数据记录中的数据记录和/或向该组数据记录增加新数据记录,和/或从该组数据记录去除数据记录。信息处理系统可以包括计算机,例如个人计算机,或计算机网络。信息处理系统可以包括输入模块和输出模块。输入和输出模块可以包括,例如如下至少一种:键盘、鼠标、跟踪球、语音识别模块、诸如液晶显示器的监视器和声音输出模块。输入模块和输出模块可以集成到处理系统中或形成操作性耦合到信息处理系统的不同单元。可以由用于控制输入模块和输出模块的软件实现用户界面,使得用户可以与信息处理系统交换信息。信息处理系统可以包括承载该组处理标识符、该组数据记录和用于控制用户界面的软件的存储器。存储器未必是由单个物理单元提供的,而是可以包括若干不同存储器。不同的存储器例如可以由诸如硬盘的磁性数据载体、或诸如光盘(CD)、数字多用盘(DVD)的光学数据载体或闪速存储器提供。

[0048] 该组处理标识符可以包括标识从与切片相关的以下处理列表中选择的地处理标识符:

- [0049] - 不对所述切片做任何处理;
- [0050] - 对所述切片存档;
- [0051] - 丢弃所述切片;
- [0052] - 生成所述切片的图像;
- [0053] - 在显微镜载玻片或药筒中包含所述切片;
- [0054] - 向另一实验室发送所述切片;
- [0055] - 从所述切片提取材料;
- [0056] - 冷冻所述切片;
- [0057] - 加热所述切片;
- [0058] - 密封所述切片;
- [0059] - 在所述切片上标记感兴趣区域;
- [0060] - 对所述切片进行染色;
- [0061] - 通过第一染色法对所述切片染色;
- [0062] - 通过第二染色法对所述切片染色;
- [0063] - 在两种染色法之间定义颜色变换。

[0064] 可以为处理分配字面和/或图形标志。信息处理系统可以被配置成在监视器上显示标志。处理标识符可以用于自动化或人工处理对象的切片。

[0065] 所述组数据记录可以针对所述切片标识符指示的切片中的至少一些指示与在被从所述对象切下之前所述至少一些切片被布置的次序对应的次序。例如,可以在数据记录中的每个或至少一些包括编号,从而将从对象切下的第一切片编号为1,将下一个切下的切片编号为2,等等。这可以帮助找到与相邻切片相关的数据记录。这些编号,连同关于每个相邻切片厚度的信息一起,也可以用于生成对象的三维图像。与特定切片相关并指示切片在对象中先前占据位置的编号可以集成在切片标识符中或形成另一条数据记录。此外或备

选地,数据记录可以包含指向另一条数据记录,例如相邻切片的数据记录的条目。而且,可以向数据记录增加指示一对切片的信息。这可能是有用的,以便指定要用于定义分别与第一染色法相关联的颜色和与第二染色法相关联的颜色之间的颜色变换的一对切片。在以前的申请中申请人提出过颜色变换方法的范例。例如,可以由第一数据记录中的第一指针和/或由第二数据记录中的第二指针指示一对切片,第一指针指向第二数据记录,第二指针指向第一数据记录。

[0066] 用户界面可以被配置成使用户能够通过从该组处理标识符中选择另一处理标识符来修改所选择的数据记录中的处理标识符。为此,用户界面可以被配置成显示处理标识符列表和/或与处理标识符对应的处理标志列表。

[0067] 该组数据记录中的第一数据记录可以包括第一图像或第一图像标识符,所述第一图像是由所述第一数据记录中的切片标识符标识的切片的数字图像,第一图像标识符标识第一图像。类似地,该组数据记录中的第二数据记录可以包括第二图像或第二图像标识符,所述第二图像是由所述第二数据记录中的切片标识符标识的切片的数字图像,第二图像标识符标识第二图像。根据优选实施例,对应切片是在平行切割中从对象切下的。信息处理系统可以被配置成重叠第一图像和第二图像,使得第一图像中的特征投射到第二图像中的对应特征上,以确定第一图像和第二图像之间的平移和/或旋转和/或尺寸比例。于是,可以利用平移矢量和转动角以简单的方式表达第一图像中点或像素和第二图像中对应点或像素之间的映射。此外,信息处理系统可以被配置成基于第一图像中的感兴趣区域确定第二图像中的感兴趣区域。信息处理系统也可以被配置成同时显示第一图像和第二图像,并用于在两个图像的每个中指示对应的感兴趣区域。

[0068] 在当前语境中,第一数据记录可以包括指示所述第一图像中感兴趣区域的信息,所述感兴趣区域已由用户界定,并且所述信息已被记录以被转移到实验室,以便制备所述对象的第二切片,例如用于显微剖切。

[0069] 此外,信息处理系统可以被配置成通过重叠第一图像和第二切片的数字第二图像并将第一图像中界定的感兴趣区域投射到第二图像上来确定要从第二切片切下的感兴趣区域。于是可以通过高效的方式确定对应图像中的对应感兴趣区域。

[0070] 用户界面可以被配置成使用户能够向所选择的数据记录增加从一组实验室标识符中选择的实验室标识符,并向所选择的实验室标识符标识的实验室传输所选择的数据记录或其选定分量。例如,这样使得在第一实验室工作的病理学家能够向装备了显微剖切设施的第二实验室发送第一切片的数据记录。病理学家可以在数据记录中包括第一切片的数字图像以及该数字图像中界定的感兴趣区域。在第二实验室,然后可以切割类似于第一切片的第二切片,可以如参考本发明第一和第二方面所述那样确定与第一切片的数字图像中的感兴趣区域对应的感兴趣区域。

[0071] 也可以配置所述用户界面以使病理学家能够要求实验室从包括生物材料的对象,例如从石蜡块切割两个切片并生成所述两个切片的数字图像。

[0072] 在相关方面中,一种方法包括如下步骤:

[0073] - 接收包括生物材料的块;

[0074] - 在第一次切割中从块切下第一切片;

[0075] - 在平行于第一次切割的第二切割中从块切下第二切片;

[0076] - 将第一切片放在第一基片上；

[0077] - 将第二切片放在第二基片上；

[0078] - 将盖玻片放在第一切片上；

[0079] - 不覆盖第二切片；

[0080] - 从第二切片提取材料。

[0081] 这样就制备了两个显微镜载玻片，即包括第一基片、第一切片和盖玻片的第一显微镜载玻片，以及包括第二基片和第二切片的第二显微镜载玻片。在本申请中也将第一显微镜载玻片和第二显微镜载玻片分别称为标准玻片和剖切玻片。于是可以将不同的切片用于诊断和显微剖切。块尤其可以是石蜡块。生物材料可以包括例如组织、诸如血细胞或细菌的个体细胞，或真菌。第一切片和第二切片优选是由从块的邻近切割下的材料制备的，使得它们预计会具有形态。

[0082] 第二切割尤其可以与第一切割相邻。那么可以预计第一切片和第二切片具有非常类似的形态。

[0083] 例如，可以通过激光显微剖切提取材料。或者，例如可以通过机械方式，例如使用精细的剖切刀提取。

[0084] 该方法还可以包括生成第一切片的数字图像，即第一图像，以及生成第二切片的数字图像，即第二图像。

[0085] 该方法还可以包括记录指示第一切片要用于成像和 / 或保存的信息；以及记录指示第二切片要用于显微剖切的信息。

[0086] 该方法还可以包括如下相继步骤：

[0087] - 在第一图像中界定感兴趣区域；

[0088] - 从第一图像中的感兴趣区域确定第二图像中的感兴趣区域；以及

[0089] - 从第二图像中的感兴趣区域确定第二切片中的感兴趣区域。

[0090] 于是可以从第一图像中的感兴趣区域导出第二切片中的感兴趣区域。或者，可以直接在第二图像中界定感兴趣区域并从其可以确定第二切片中的对应感兴趣区域。不过，第一切片被盖玻片覆盖，预计根据使用的设备，可以更方便地，可能更精确地对第一切片成像。也可能有这样的情况：仅在已检查第一切片且已界定感兴趣区域之后才产生第二切片。

[0091] 确定第二图像中的感兴趣区域可以包括重叠第一图像和第二图像，以便使第一图像中的特征匹配到第二图像中的对应特征。例如，使用模式识别算法可以自动识别两幅图像中的对应特征。这样的特征例如可以是细胞、细胞结构或细胞的凝聚。这种所谓的两幅图像配准的目的是确定第二切片中需要切掉的部分。出于责任、质量保证以及被保健当局批准，病理学家必须要明确核准配准的结果。于是，人的干预可能是该方法的一部分。

[0092] 该方法还可以包括从计算机向剖切单元传输第一图像。剖切单元然后可以从第二切片实时地生成第二图像并同时第一图像重叠到这样生成的第二图像。可以使第二切片相对于剖切单元的未对准或运动导致的误差最小化。

[0093] 在又一相关方面中，一种系统被配置成

[0094] - 接收包括生物材料的块；

[0095] - 在第一次切割中从块切下第一切片；

[0096] - 在平行于第一次切割的第二次切割中从块切下第二切片；

- [0097] - 将第一切片放在第一基片上；
- [0098] - 将第二切片放在第二基片上；
- [0099] - 将盖玻片放在第一切片上；
- [0100] - 不覆盖第二切片；以及
- [0101] - 从第二切片提取材料。
- [0102] 该系统可以包括：
- [0103] - 用于界定第一切片或第二切片的数字图像中的感兴趣区域的计算机；
- [0104] - 剖切单元，其用于从计算机接收数字图像，连同关于感兴趣区域的数字信息，并用于从数字图像和数字信息确定第二切片中的对应感兴趣区域，并用于从第二切片中的感兴趣区域提取材料。
- [0105] 该系统可以是集成的工作流程系统。该系统可以是完全自动化的。或者，该系统的一些功能，至少任选地，由人来完成。于是，一人，或超过一个人，例如一个或多个病理学家或实验员，可以是系统的一部分。该系统可以使用数据库系统以供多方（例如病理学家和实验室）存储和检索图像，以及具有软件的工作站，软件用于观看这些图像并用于选择感兴趣区域（例如，自动或由病理学家选择）。选定感兴趣区域的信息可以存储在数据库系统中或直接发送到实验室，在实验室可以从包括生物材料的块的相邻切割制备剖切玻片。剖切单元可以包括用于拍摄剖切玻片的图像以生成第二图像的成像系统，以及信息处理装置，用于重叠（从剖切玻片获得的）第一图像和（从标准玻片获得的）第二图像，以识别剖切玻片上的感兴趣区域。这使得剖切单元能够切下并收集正确的区域。剖切单元特别可以是激光显微剖切单元。要指出的是，该系统可以包括未必彼此物理耦合的多个机器或设备。

附图说明

- [0106] 图 1 是包含生物材料的石蜡块的示意侧视图；
- [0107] 图 2 是第一显微镜载玻片和第二显微镜载玻片的示意侧视图；
- [0108] 图 3 是第一剖切方法的流程图；
- [0109] 图 4 是第二剖切方法的流程图；
- [0110] 图 5 示意性示出了第一工作流程；
- [0111] 图 6 示意性示出了第二工作流程；
- [0112] 图 7 示意性示出了第一操作阶段中激光显微剖切设备的范例；
- [0113] 图 8 示意性示出了第二操作阶段中图 7 所示的激光显微剖切设备；
- [0114] 图 9 示意性示出了数字第一图像的范例和数字第二图像的范例；
- [0115] 图 10 示意性示出了信息处理系统的范例；
- [0116] 图 11 示意性示出了要由图 10 所示信息处理系统读取的数据载体上记录的信息。

具体实施方式

- [0117] 除非另行指出，不同附图中出现的相同或相似附图标记标识相同或相似的部件。
- [0118] 图 1 示出的是包括生物材料的石蜡块 10 的示意侧视图，生物材料例如是一个或多个组织样本或个体细胞。石蜡块 10 包括第一层 12 和相邻的第二层 14，它们要从石蜡块切掉，以分别形成第一切片 12 和第二切片 14。第一层 12 和第二层 14 或者可以是石蜡块 10

中以充分短距离分开的不相邻层,该充分短距离使得两层 12、14 具有类似特征。更确切地说,两层 12、14 彼此充分接近,使得石蜡块 10 中的感兴趣特征贯穿两层 12、14。要指出的是层 12、14 仅仅是概念上的。不需要通过石蜡块的任何形态特征定义它们;相反,通过从石蜡块 10 切割它们而以后验方式定义它们。还应当指出,在切割第一切片 12 和切割第二切片 14 之间可能有显著延迟(例如,几天、几周、几个月,甚至可能几年)。

[0119] 现在参考图 2,示出了一对显微镜载玻片 22、24。该对载玻片 22、24 包括第一显微镜载玻片 22(标准玻片)和第二显微镜载玻片 24(剖切玻片)。标准玻片包括透明的第一基片 16 和透明盖玻片 20,第一基片承载上文参考图 1 所述的第一切片 12。在基片 16 和盖玻片 20 之间也可以包含匹配液(未示出)。剖切玻片 24 包括透明的第二基片 18,第二基片 18 承载上文参考图 1 所述的第二切片 14。相对于标准玻片 24,剖切玻片 26 不包括可能妨碍从上方接近第二切片 14 的任何元件。具体而言,它不包括任何盖玻片。标准玻片 22 用于在显微镜下进行研究和/或在例如一个月或一年的最小时间内保存,而剖切玻片 24 要用于从第二切片 14 获取样本,例如,使用剖切技术,如激光显微剖切从第二切片 14 切下样本。

[0120] 图 3 示出了用于病理学和组织学中的方法范例。在第一步骤 301 中,制备包括生物材料的石蜡块。可以通过现有技术中已知的任何方法这样做。例如使用切片机在第一次切割中从石蜡块切掉第一切片(步骤 302)。可以将第一切片固定在透明基片上,染色并用盖玻片覆盖,以形成标准玻片,可以利用显微镜对其成像。显微镜例如可以提供明视场成像模式和/或暗视野成像模式或共焦扫描成像模式。病理学家或计算机然后分析第一切片的图像。可以为计算机装备模式识别软件。基于第一切片的图像,然后判断(步骤 305)是否要进行进一步更详细的分析。如果是这样的话,在第一切片的图像中界定感兴趣区域(步骤 306),在与第一切割平行,优选相邻的切割中从石蜡块切下第二切片(步骤 308)。任选地,可以使用与用于制作标准玻片相同的染色剂或使用不同染色剂,在对该第二切片成像之前对其染色。通过重叠第一切片的图像和第二切片的图像,将第一切片的图像中界定的感兴趣区域投射到第二切片上,以在第二切片中界定对应的感兴趣区域(步骤 310)。步骤 310 可以涉及在剖切单元中放置第二切片,剖切单元被配置成拍摄第二切片的图像并重叠该图像(第二图像)和第一切片的图像(第一图像)以从第一图像中的感兴趣区域确定第二切片中对应的感兴趣区域。剖切单元可以包括用于控制这些步骤的计算机。一旦已确定第二切片中的感兴趣区域,就从第二切片中将其切下(步骤 311)。然后将其传递到不同的站进一步分析。如果在步骤 305 中判断不需要任何进一步分析,该过程结束。

[0121] 参考图 4,示出了上文参考图 3 描述的方法变体。步骤 401 到 411 分别类似于参考图 3 所述方法的步骤 301 到 311。不过本方法的不同在于,在判断(步骤 405)是否要执行生物材料的进一步分析之前与第一玻片一起制备第二切片(步骤 402 和 408)。

[0122] 图 5 示出了可能工作流程的范例。在实验室中,制备或从另一实验室接收石蜡块(501)。由从石蜡块切下的切片制备(502)若干标准玻片。对标准玻片进行数字化(503)并在图片存档及通信系统(PACS)中存储(504)其数字图像。自动工作的或由病理学家操作的工作站从 PACS 检索数字图像中的至少一个并在屏幕上显示它,使得病理学家能够作出诊断。如果病理学家需要对样本的部分进行进一步测试(例如 DNA 测试),他在屏幕上选择与标准玻片数字图像中的感兴趣区域对应的感兴趣区域。工作站向实验室信息系统(507)

发送 (506) 指示感兴趣区域的信息,连同指示所请求测试类型的信息。基于从实验室信息系统检索的信息,在实验室中从石蜡块切下新切片,优选与用于制备标准玻片的切割相邻。处理 (508) 新切片以形成剖切玻片并放在显微剖切设备中。显微剖切设备生成 (509) 剖切玻片的数字显微图像。利用特征识别软件重叠 (510) 标准玻片的数字图像和剖切玻片的数字图像,以确定剖切玻片上与较早识别的标准玻片数字图像中的感兴趣区域一致的感兴趣的区域。然后任选地存储剖切玻片中感兴趣区域的图像供将来参照。显微剖切设备然后切下 (511) 剖切玻片中感兴趣区域中的材料。进一步分析 (512) 已切下的材料。

[0123] 图 6 示出了另一种可能的工作流程。在检查标准玻片之前从石蜡块制备 (602, 608) 标准玻片和剖切玻片。生成 (603, 604) 两个玻片的数字图像并在 PACS 中存储 (607)。病理学家现在可以直接使用这些图像指示要进一步测试的区域 (感兴趣区域)。再次将这种信息发送到激光显微剖切系统 (610),在此从标准玻片图像中或剖切玻片图像中指示的感兴趣区域推论出剖切玻片的感兴趣区域。可以利用精确载物台或通过图像识别这样做。显微剖切系统然后从剖切玻片中切下 (611) 这样确定的区域。

[0124] 图 7 和 8 中示意性示出的是显微剖切设备 40,包括光源 28、载物台 26、显微镜物镜 30、图像传感器 32、激光器 34 和信息处理装置 38。在图示的范例中,信息处理装置 38 是包括数据载体 42 的个人计算机 (PC)。PC 38 操作性耦合 (如连续线所示) 到载物台 26、图像传感器 32 和激光器 34。数据载体 42 承载着用于控制设备 40 以如下文所述工作的指令。

[0125] 在透明基片 18,例如玻璃玻片上放置从包括生物材料的对象,例如石蜡块切下的薄片 14 (第二切片)。基片 18 由载物台 26 承载。在图 7 所示的预备性第一操作阶段中,光源 28,例如用于发白光的灯,经由透明基片 18 均匀地照射切片 14。切片 14 的至少一部分在显微镜物镜 30 的视场之内。显微镜物镜 30 从切片 14 收集光并在图像传感器 32 上生成切片 14 的光学图像或切片 14 一部分的光学图像。在当前语境中以及整个申请中,“切片的图像”也可以指相应切片一部分的图像。图像传感器 32 例如可以是像素化的光传感器,例如,由电荷耦合器件 (CCD) 提供的像素化光传感器。光传感器 32 生成指示切片 14 的光学图像的强度和颜色分布的输出信号。输出信号被递送给 PC 38。基于输出信号,PC 38 生成切片 14 的数字图像。切片 14 的数字图像的每个像素位置与切片 14 上相对于显微镜物镜 30 的对应 xy 位置相关。数据载体 42 上记录的是从同一石蜡块上平行于第二切片 14 切下的第一切片 12 的数字图像 (参见图 1)。分别将第一切片 12 的数字图像和第二切片 14 的数字图像称为第一图像和第二图像。与第一图像一起记录在数据载体 42 上的还有第一图像中界定的感兴趣区域。第一图像和其中界定的感兴趣区域可能是从病理学家使用的另一信息处理装置 (未示出) 接收的。利用其他信息处理装置,病理学家可能已经在第一图像中界定了感兴趣区域。从第一图像和其中界定的感兴趣区域,PC 38 在第二图像中确定对应的感兴趣区域。例如,在图 9 中提供了第一图像、第二图像以及其中界定的感兴趣区域的示意图。第二图像中感兴趣区域中的像素直接对应于基片 18 上第二切片 14 上的对应感兴趣区域中的 xy 位置。

[0126] 在图 8 所示接下来的第二操作阶段中,使图像传感器 32 发生位移,以便允许激光器 34 通过显微镜物镜 36 向切片 14 上发射激光束 36。在替代实施例 (未示出) 中,图像传感器 32 不发生位移,利用布置于显微镜物镜 30 和激光器 34 之间的分束器将激光束 36 引导到显微镜物镜 30 中。在两个实施例中,激光束 36 的焦点 (由图中的箭头 36 尖端表示)

相对于显微镜物镜 30 是固定的。选择表征显微镜物镜 30 的像平面中位置的 xy 坐标,使得激光束 36 的焦点具有固定坐标 x_F 和 y_F ,例如 $x_F = 0$, $y_F = 0$ 。坐标 x_F 和 y_F 对应于第二图像中的已知第一像素。于是,只要切片 14 保持在其拍摄第二图像的起始位置,所述第一像素就对应于激光束 36 的焦点在切片 14 上的位置。PC 38 然后选择第二图像中的第二像素,所述第二像素在将感兴趣区域与第二图像其余部分分开的线上。换言之,第二像素在感兴趣区域和相邻区域之间的边界上。PC 38 然后确定从选定的第二像素指向第一像素的位移矢量(后一像素仍然对应于激光束 36 的焦点相对于切片 14 的当前位置)。根据位移矢量,PC 38 例如借助于查找表确定载物台 26 的对应位移矢量并使载物台 26 位移这样确定的位移矢量。于是将激光束 36 的焦点移动到第二切片中对应于第二图像中的第二像素的点。到目前为止,激光器 34 一直是停用的(关闭),在这种情况下,到目前为止将激光束及其焦点理解为仅仅是概念上的/假定的。如果激光束 36 是停用的,现在打开。从第二图像,想到其像素对应于相对于激光束 36 的焦点的 xy 位置,从其中界定的感兴趣区域,并使用查找表,PC 38 确定载物台 28 的 xy 位移,使得激光束 36 的焦点在切片 14 上的所得轨迹对应于将第二图像中的感兴趣区域与第二图像中的相邻区域分开的闭合线。于是激光束 36 从切片 14 切下一块材料。切下的一块对应于第二图像中的感兴趣区域。结果,切下的一块也对应于第一图像中的感兴趣区域。可以通过现有技术中已知的任何方法,或通过任何其他适当方法,例如使用激光脉冲(来自激光器 36 或另一激光器)使该块从切片 14 弹射或使用胶带,从切片 14 去除切下的这一块。

[0127] 不脱离本发明的精神,可以想到上文参考图 7 和 8 所述设置的很多变体。例如,或者可以经由透明基片 18,而不是经由显微镜物镜 36 向切片 14 施加激光束 36。这样可以允许经由显微镜物镜 36 观察切割过程和/或利用同一激光束 36 弹射从切片 14 切下的一块。

[0128] 现在参考图 9,示出了例如上文参考图 7 和 8 所述的第一图像 44 和第二图像 46 的示意图。第一图像 44 和第二图像 46 是从包含生物材料,例如组织或个体细胞的石蜡块平行切片获得的。因此,第一图像 44 和第二图像 46 是相似的。在两幅图像中都可以看到特征 A、B、C 和 D(例如细胞的凝聚)。第二图像 46 中的特征 A、B、C 和 D 与其在第一图像 44 中的对应物 A、B、C 和 D 相比,尺寸有些不同。此外,将第二图像 46 相对于第一图像 44 旋转大约 20° 。图 9 中还示出了第一图像 44 中界定的感兴趣区域 48 以及从第一图像 44 中的感兴趣区域 48 确定的第二图像 46 中的对应感兴趣区域 50。根据一个实施例,利用几何变换并将这样确定的几何变换应用到第一图像中的感兴趣区域 48 来确定第二图像 46 中的感兴趣区域 50,该几何变换将第一图像 44 中的特征 A、B、C、D 的位置映射到第二图像 46 中的类似特征 A、B、C、D 的位置。根据另一实施例,通过对准第一图像 44 和第二图像 46,从而将第一图像中的至少一些特征,例如 A、B 和 C 投射到第二图像中的类似特征,例如 A、B 和 C 上,从而确定第二图像中的感兴趣区域 50。或者,可以通过使第一图像 44 和第二图像 46 叠加的对比度最大化来确定第二图像中的感兴趣区域 50。

[0129] 现在参考图 10,示出了根据本发明第四方面的信息处理系统 62 的范例。在图示的范例中,信息处理系统 62 包括 PC 52、监视器 60、键盘 58 和鼠标或跟踪球 56,PC 52 包括数据载体 54,例如磁盘或光存储装置或任何其他适当存储器,监视器 60 例如是液晶显示器(LCD)60。可以由超过一个不同物理单元提供数据载体 54。数据载体 54 承载着用于控制 PC 52 的指令,尤其是用于提供用户界面的指令,该用户界面使用户(未示出)能够经由键

盘和 / 或鼠标或跟踪球 56 向系统 62 中输入数据并经由监视器 60 接收数据。信息处理系统 62 可以包括另外的输入模块和 / 或输出模块, 例如声音输入 / 输出模块。此外, 它可以包括超过一个计算机。例如, 可以由计算机网络提供信息处理系统 62。

[0130] 图 11 中示意性示出了信息处理系统 62 的数据载体 54。数据载体 62 上记录的是预定义的一组处理标识符 64 以及与包括生物材料的对象 10 (图 1 中所示) 相关联的一组数据记录 68、70、72。数据载体 54 还承载用于控制信息处理系统 62 的指令 66。在图示的范例中, 该组处理标识符 64 包括六个不同的处理标识符 (“处理 ID1”到“处理 ID6”), 其每者都是唯一的字母数字常数。数据载体 54 上还记录了与处理标识符相关联的标志 (未示出)。例如, 处理标识符 “处理 ID1” 可以与标志 “显微剖切” 或标志 “存档” 相关联。此外, 在本范例中, 数据记录 68、70、72 中的每个都包括标识对象切片的切片标识符, 以及从该组处理标识符 64 中选择的处理标识符, 该处理标识符指示相应切片要经受的过程。例如, 数据记录 68 包括切片标识符 “切片 ID1” 和处理标识符 “处理 ID1”, 指示切片标识符 “切片 ID1” 标识的物理切片要经受显微剖切流程。也可以以例如字母数字形式或按条型码在物理切片自身上或在玻片、药筒或其他承载或包含物理切片的装置上指示切片标识符。数据记录 68、70 和 72 中的每个还包括与在被从对象, 例如从石蜡块切下之前布置的相应切片的次序对应的切片编号。例如, 数字 “切片编号 1”、“切片编号 2” 和 “切片编号 3” 可以分别具有值三、四和五, 指示分别由 “切片 ID1”、“切片 ID2” 和 “切片 ID3” 的值标识的切片在被从石蜡块切下之前是相邻的且按照这个次序布置。也可以将切片编号 “切片编号 1”、“切片编号 2” 和 “切片编号 3” 集成到相应的切片标识符 “切片 ID1”、“切片 ID2” 和 “切片 ID3” 中。

[0131] 共同参考图 10 和 11, PC 52、监视器 60、键盘 58 和鼠标或跟踪球 56 提供了用户界面, 使用户能够从数据载体 54 上存储的该组数据记录中选择数据记录, 例如数据记录 68。用户界面例如可以在监视器 60 上提供菜单, 允许用户为选定的物理切片指示期望的用途。由对应的切片标识符标识物理切片, 例如切片 12。由对应的处理标识符标识期望的用途。

[0132] 于是信息处理装置 62 使用户能够控制或管理涉及从同一对象, 例如从同一石蜡块切割的一个或多个切片的各种过程, 尤其是针对数字病理学或远程病理学领域中的应用。例如, 用户可以指示特定切片是要存档的, 另一切片要用于显微剖切。

[0133] 备选地或此外, 可以使用户能够针对选定的第一切片和选定的第二切片分别选择第一染色法和第二染色法。第一染色法可以是第一实验室中例行使用的染色法, 而第二染色法可以是第二实验室中例行使用的染色法。通过用第一染色法对第一切片染色, 用第二染色法对第二切片染色, 并比较两个切片, 可以确定颜色变换。可以采用颜色变换将在第一实验室拍摄的切片的数字图像的颜色变换成第二实验室工作的人, 例如病理学家所熟悉的颜色。

[0134] 尤其可以将本发明用于临床病理学实验室中的激光显微剖切, 或用于与显微镜检查相关的染色法相关联的颜色的标准化 / 变换, 尤其是与数字病理学和远程病理学结合。

[0135] 尽管已经在附图和前面的描述中详细图示和描述了本发明, 但要附图和描述视为示范性的而非限制性的。本发明不限于所公开的实施例。也可以实现上文未描述的等价物、组合和修改而不脱离本发明的范围。

[0136] 动词 “包括” 及其派生词不排除在 “包括” 所指的主题中存在其他步骤或元件。不定冠词 “一” 不排除有多个冠词所指的主题。还要指出, 单个单元可以提供权利要求中提到

的若干模块的功能。在互不相同的从属权利要求中陈述某些特征不表示不能有利地采用这些特征的组合。权利要求中的任何附图标记不应被视为具有限制范围的作用。

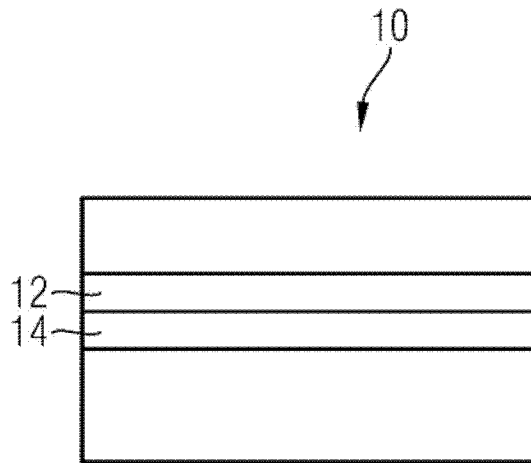


图 1

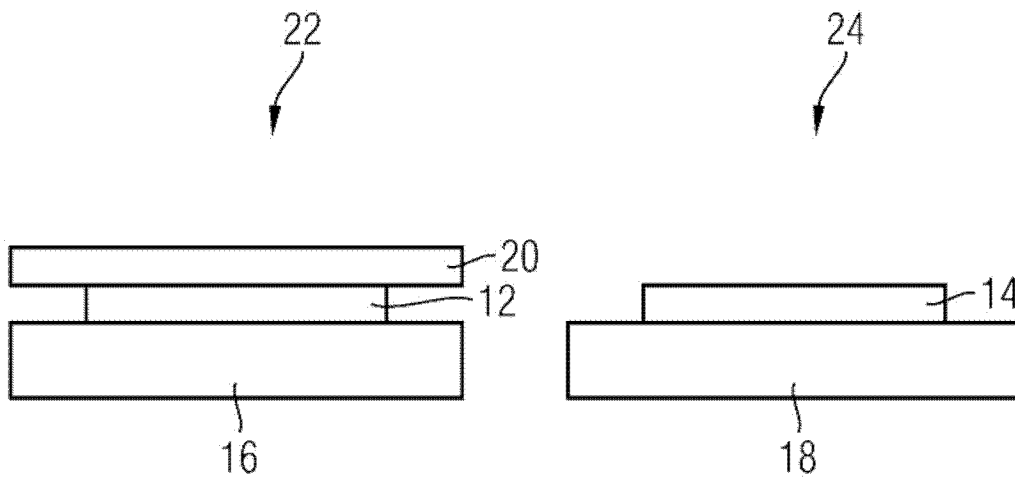


图 2

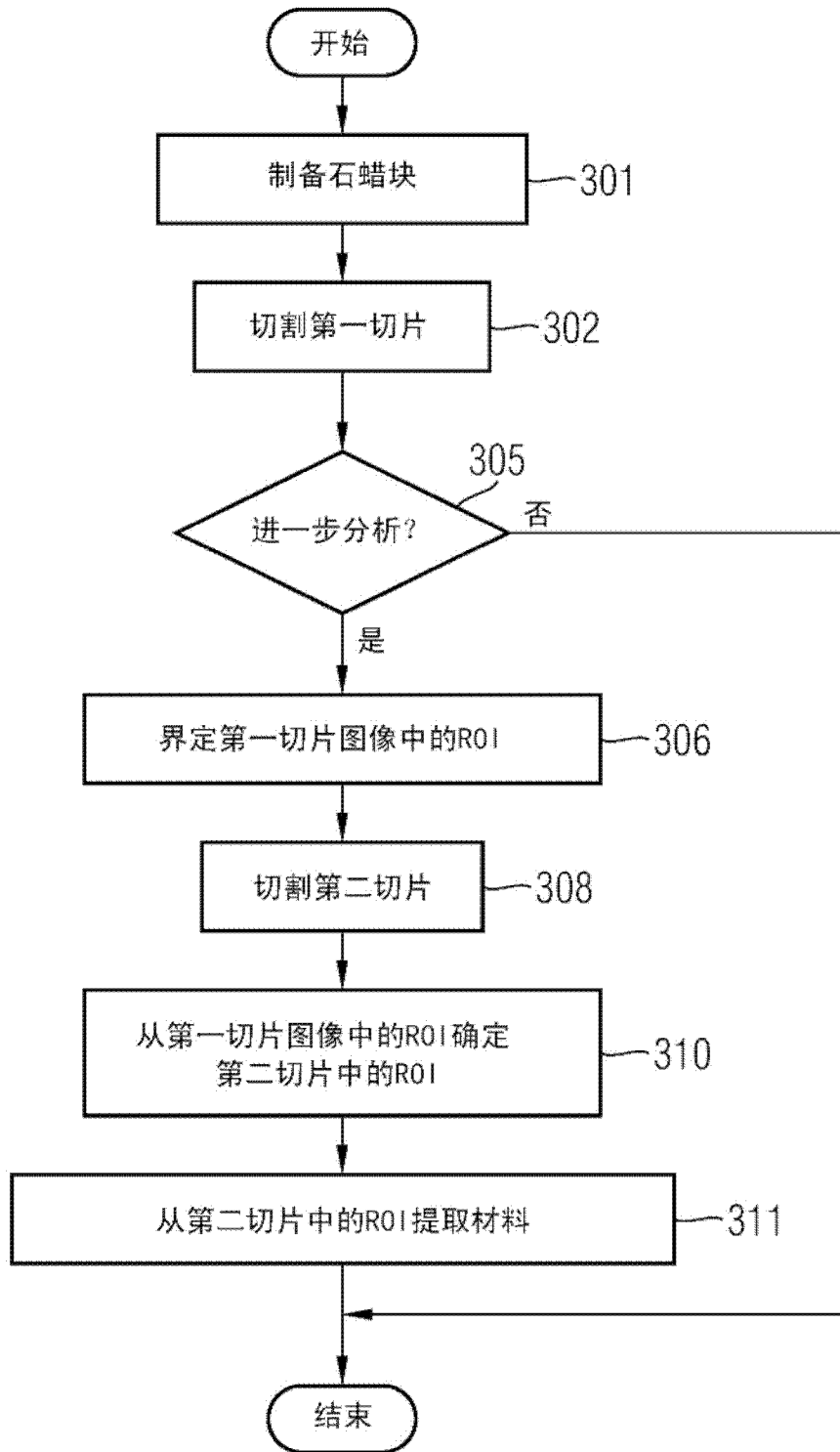


图 3

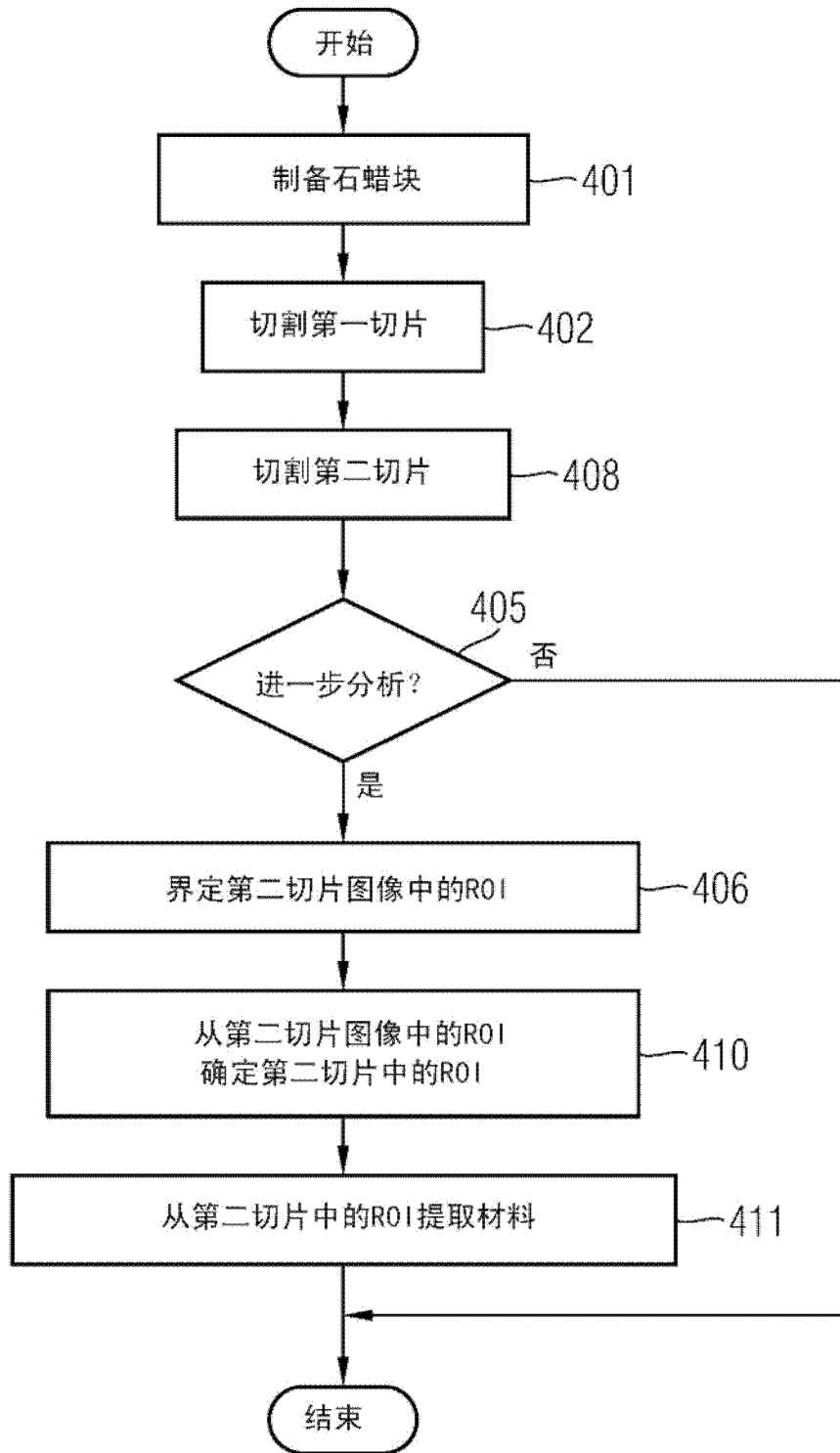


图 4

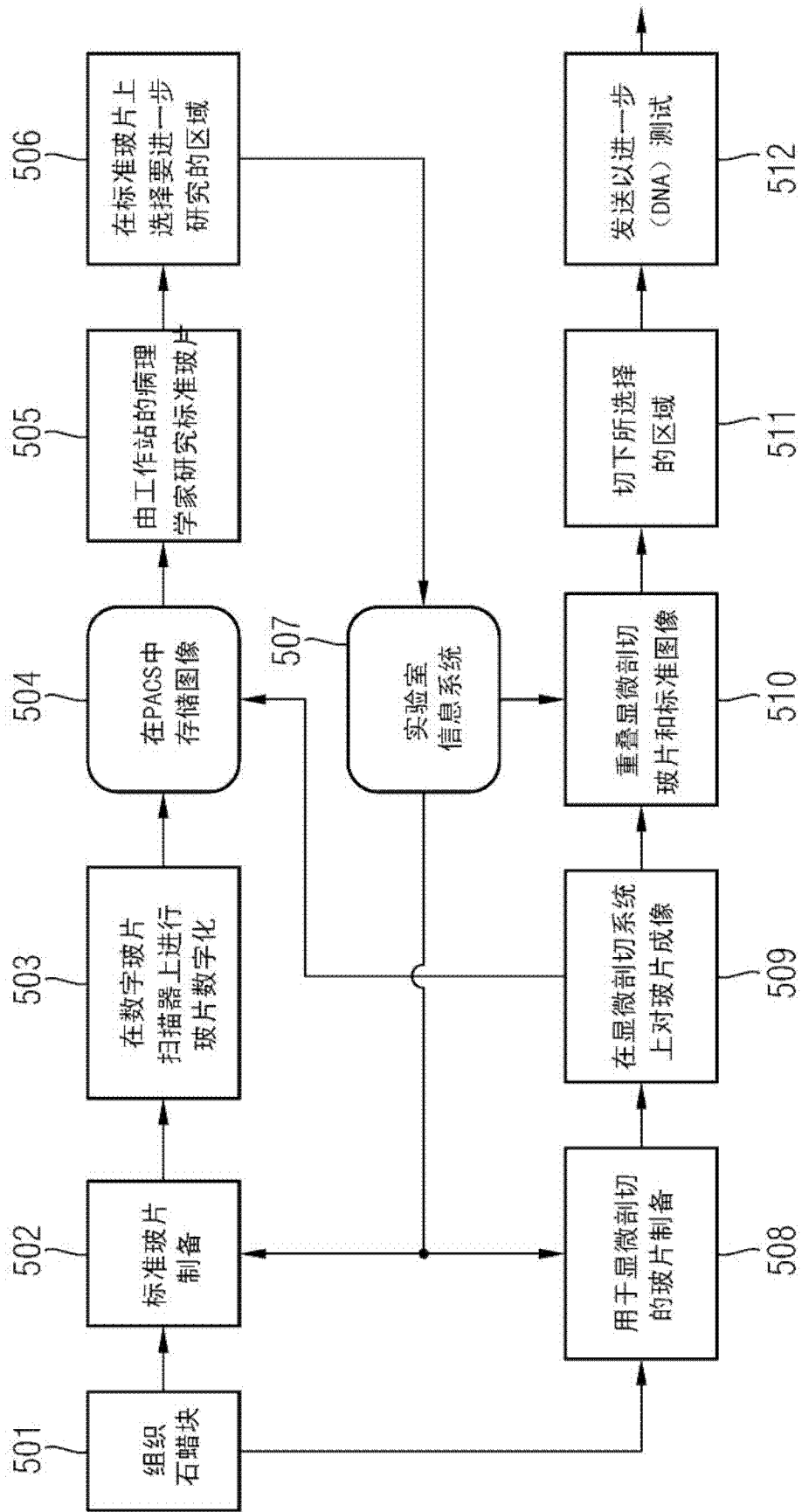


图 5

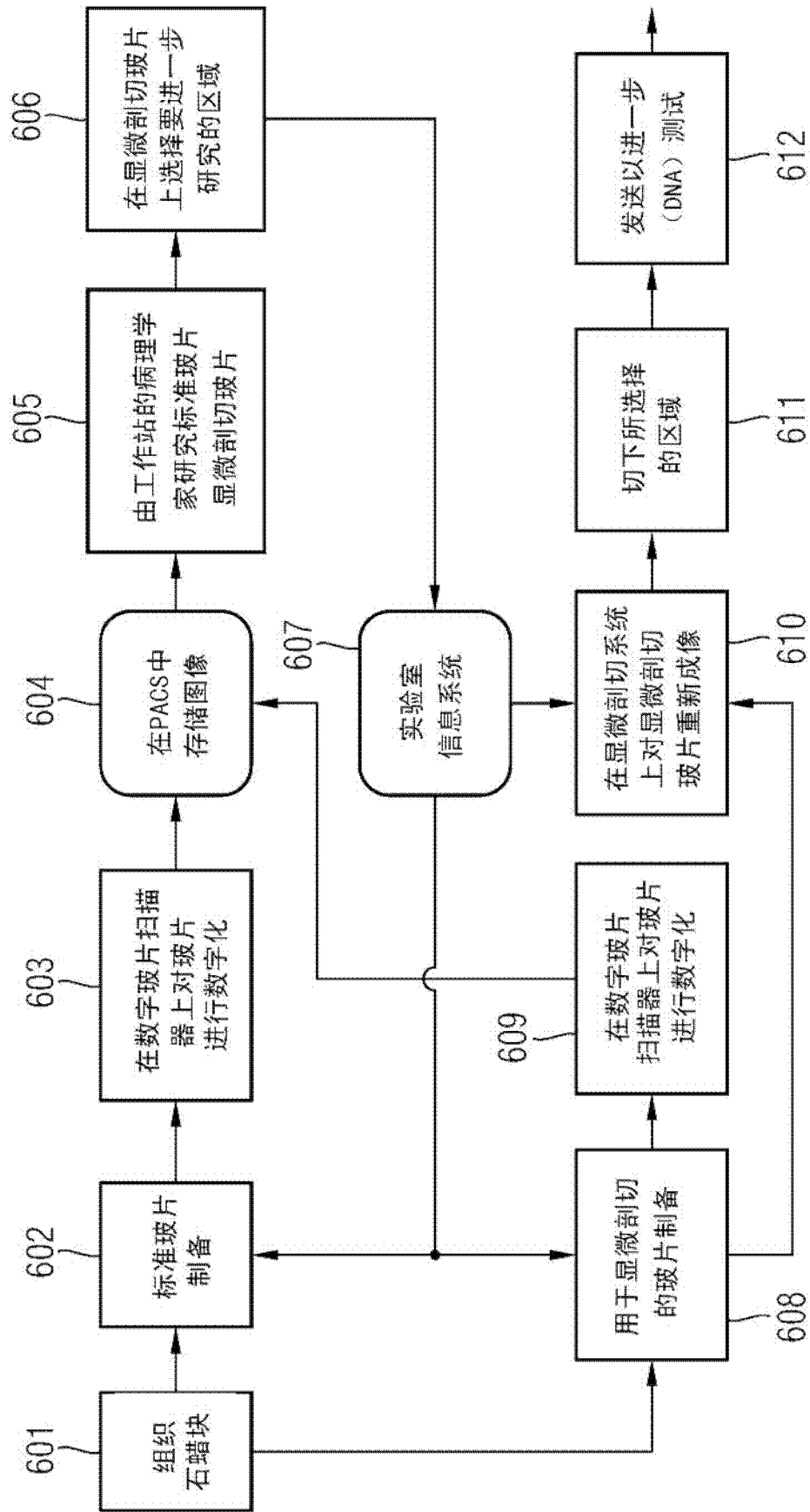


图 6

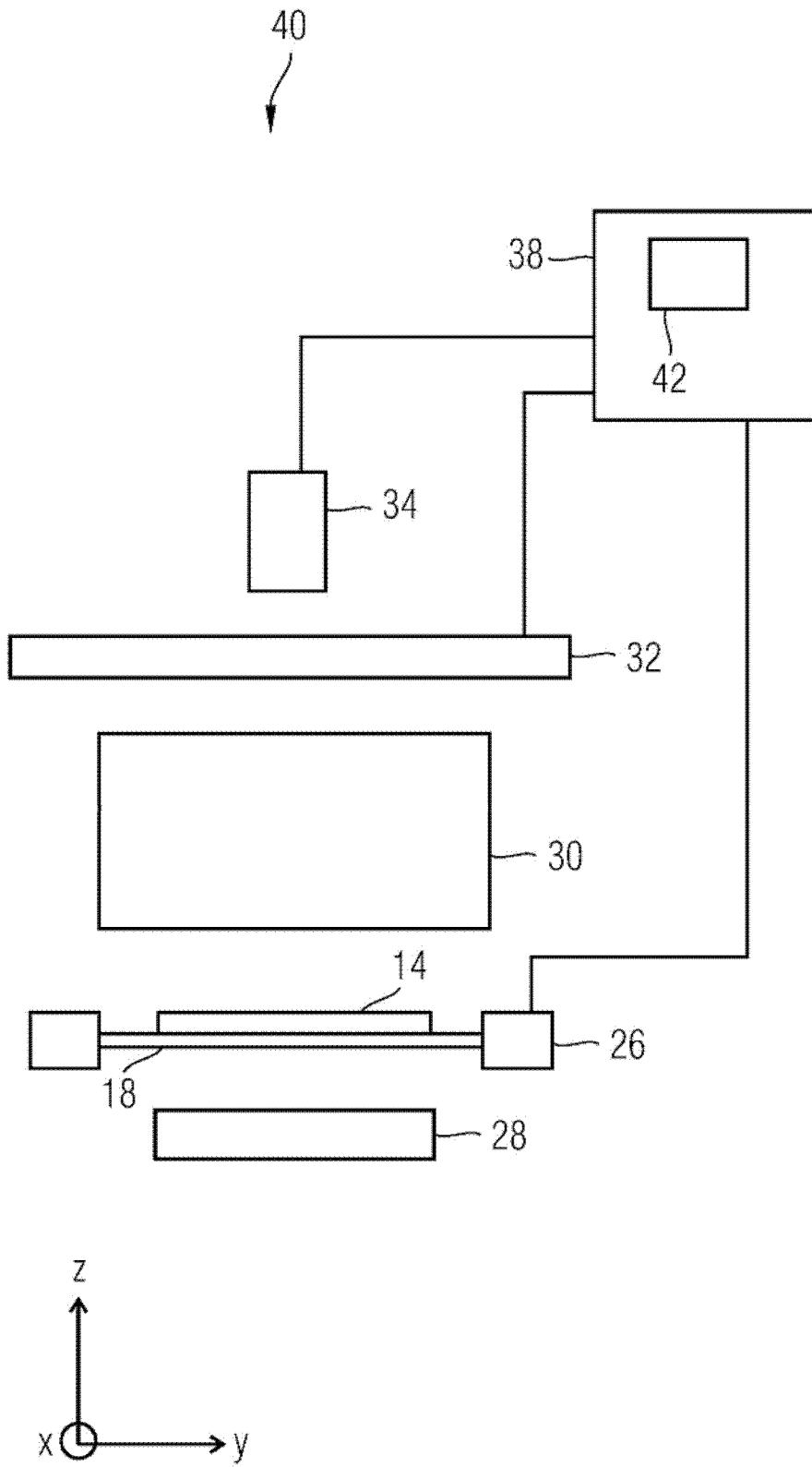


图 7

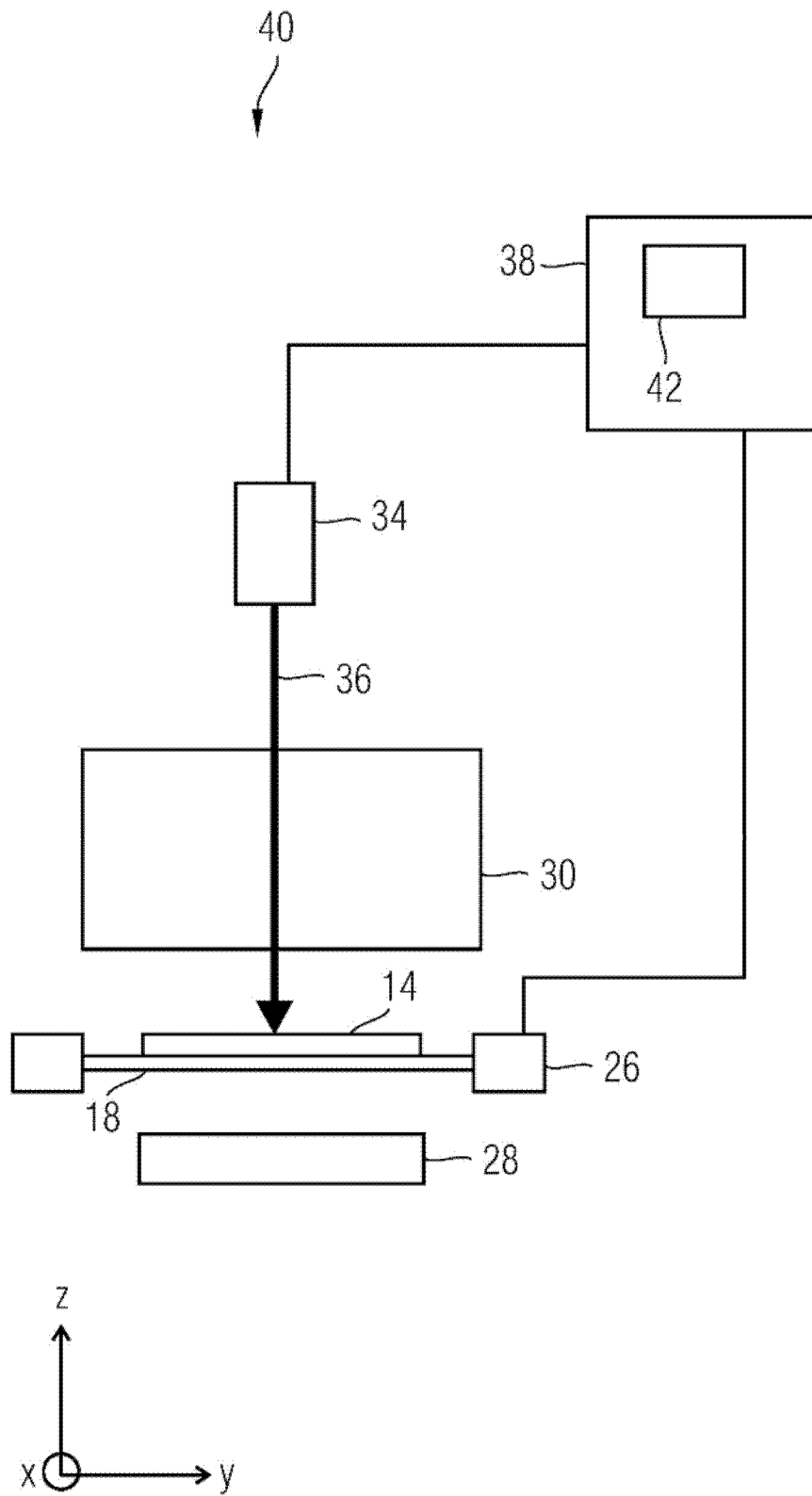


图 8

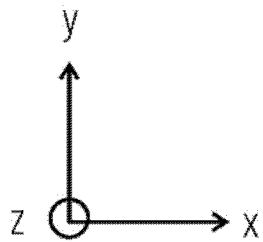
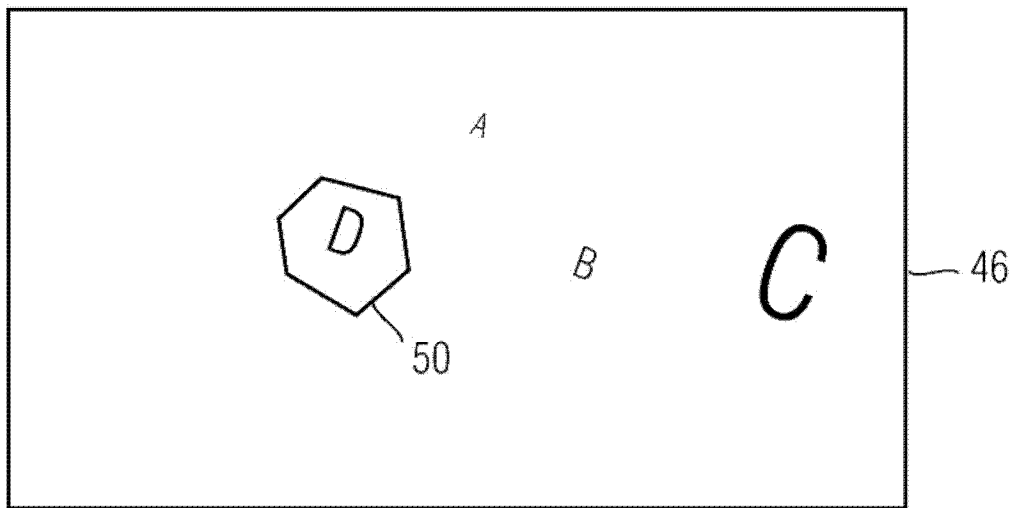
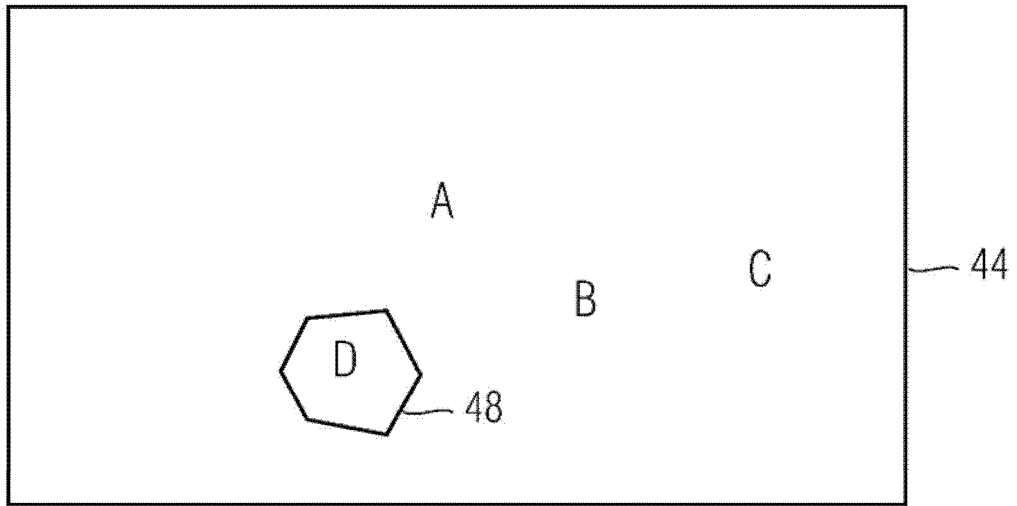


图 9

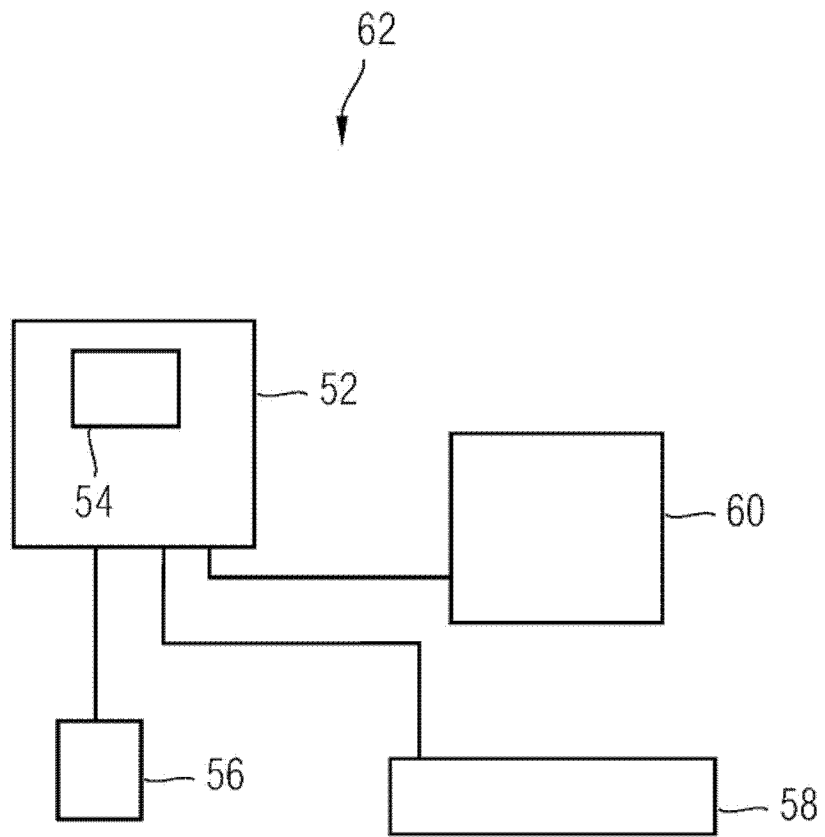


图 10

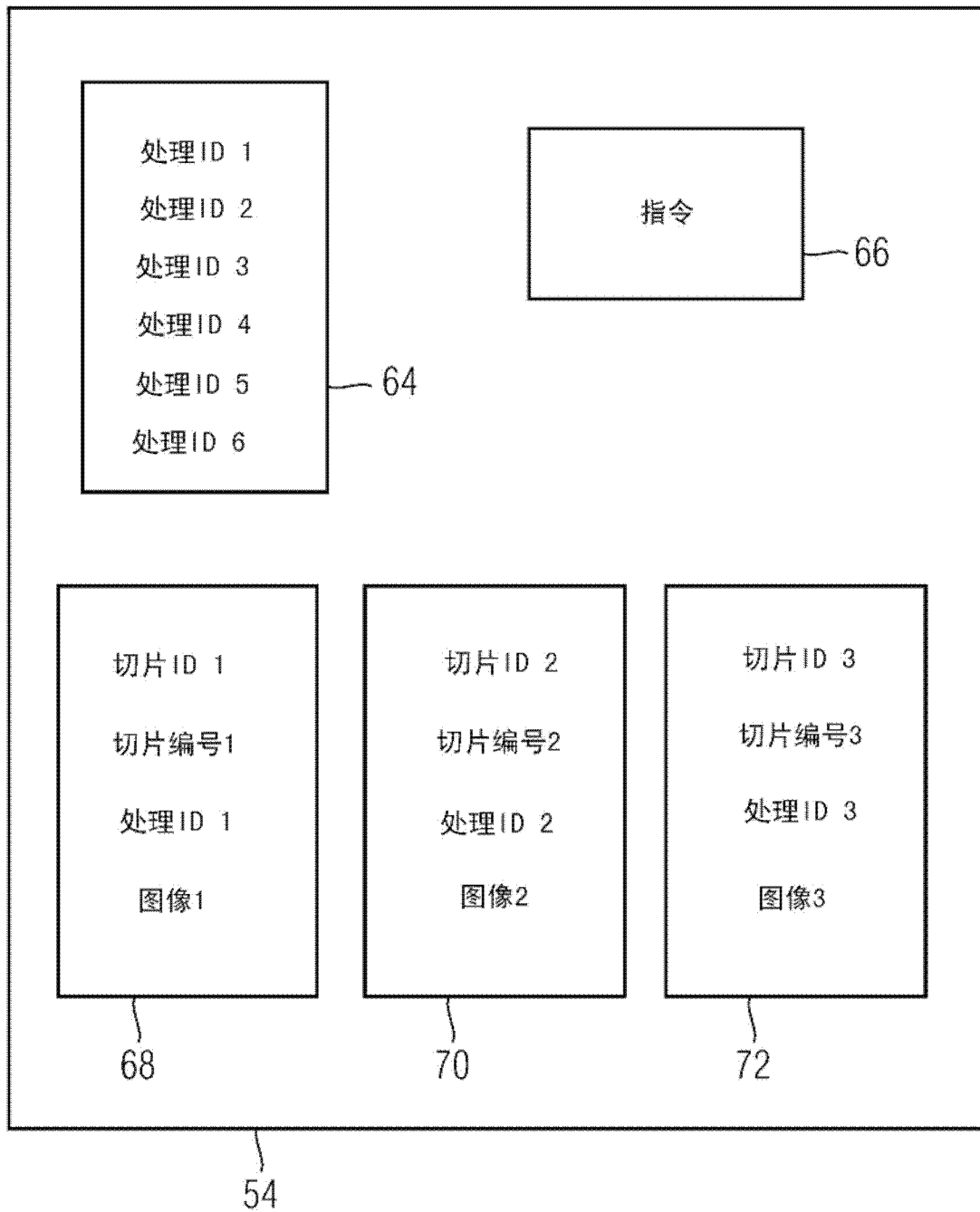


图 11