



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: 2015119035, 05.11.2013

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
04.12.2012 US 13/693,406

(43) Дата публикации заявки: 12.01.2017 Бюл. № 02

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 06.07.2015(86) Заявка РСТ:
US 2013/068425 (05.11.2013)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2014/088744 (12.06.2014)Адрес для переписки:
191036, Санкт-Петербург, а/я 24, "НЕВИНПАТ"

(71) Заявитель(и):

Дженерал Электрик Компани (US)

(72) Автор(ы):

СЕППО Антти (US),
АЛЬ-КОФАХИ Юзеф (US),
ПЭДФИЛД Дирк Райан (US)**(54) СИСТЕМЫ И СПОСОБЫ ДЛЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИММУНООКРАШИВАЮЩЕЙ МАСКИ
ДЛЯ СЕЛЕКТИВНОГО УЛУЧШЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ISH-АНАЛИЗА****(57) Формула изобретения**

1. Реализуемый компьютером способ обработки данных изображения, представляющих биологические единицы в образце ткани, где компьютер содержит процессор, и способ включает:

получение при помощи процессора первого изображения образца ткани, содержащего сигналы от иммунофлуоресцентного (IF) морфологического маркера, где образец ткани окрашен IF морфологическим маркером;

получение при помощи процессора второго изображения того же самого образца ткани, содержащего сигналы от флуоресцентного зонда, где образец ткани гибридизован in situ с флуоресцентным зондом;

соотнесение при помощи процессора положений сигналов от IF морфологического маркера на первом изображении с положениями сигналов от флуоресцентного зонда на втором изображении с получением соотнесенного изображения;

классифицирование при помощи процессора каждой биологической единицы в образце ткани в один из по меньшей мере двух классов на основе средней интенсивности сигналов от IF морфологического маркера на первом изображении;

осуществление при помощи процессора анализа флуоресцентной гибридизации in situ (FISH) образца ткани на втором изображении с получением таким образом результатов; и

фильтрацию при помощи процессора результатов FISH-анализа с получением

подмножества результатов, относящихся к биологическим единицам, классифицированным только в один из по меньшей мере двух классов.

2. Способ по п. 1, где по меньшей мере два класса включают эпителиальный и неэпителиальный.

3. Способ по п. 1, дополнительно включающий сегментирование при помощи процессора второго изображения для идентификации ядер в образце ткани на основе положений сигналов от флуоресцентного зонда на втором изображении.

4. Способ по п. 3, где каждая биологическая единица соотносится с соответствующими ядрами, идентифицированными в образце ткани.

5. Способ по п. 3, где сегментирование ядер включает применение при помощи процессора вейвлет-преобразования ко второму изображению.

6. Способ по п. 5, дополнительно включающий построение при помощи процессора разбиения Вороного и колец, формируемых по карте пороговых расстояний от ядер на втором изображении, на котором каждое соответствующее кольцо ограничено тем, что оно по меньшей мере частично окружает только одно ядро в образце ткани.

7. Способ по п. 6, где построение разбиения Вороного на втором изображении дает возможность формирования локальных фоновых областей из второго изображения с использованием ядер, идентифицированных в образце ткани, в качестве семян разбиения Вороного, усиленных при помощи маски, определяемой каждым кольцом.

8. Способ по п. 6, где IF морфологический маркер сконфигурирован для нацеливания на белок цитокератин (СК), и где способ дополнительно включает пороговую обработку первого изображения с использованием порогового значения в связи со способом пороговой обработки Оцу и оценку минимального уровня интенсивности эпителиальной области на первом изображении.

9. Способ по п. 8, дополнительно включающий изменение порогового значения в интерактивном режиме пользователем при обнаружении изменения в классификации каждой биологической единицы.

10. Способ по п. 8, где каждое ядро классифицируется как одно из эпителиального и неэпителиального путем вычисления средней цитокератиновой (СК) интенсивности в пределах кольца, окружающего ядро, и сравнения средней СК интенсивности с оцениваемым минимальным уровнем интенсивности эпителиальной области.

11. Способ по п. 1, где IF морфологический маркер включает краситель 4',6-диамидино-2-фенилиндола (DAPI).

12. Способ по п. 1, где IF морфологический маркер сконфигурирован для нацеливания на по меньшей мере один из белка цитокератин (СК) и белка рецептор эпидермального фактора роста человека 2 (HER2).

13. Способ по п. 1, где флуоресцентный зонд сконфигурирован для связывания с по меньшей мере одним из гена HER2 и центрального повтора на хромосоме 17.

14. Долговременный машиночитаемый носитель, содержащий хранящиеся на нем исполняемые компьютером команды, которые при исполнении компьютером инициируют осуществление компьютером:

получения первого изображения образца ткани, содержащего сигналы от иммунофлуоресцентного (IF) морфологического маркера, где образец ткани окрашен IF морфологическим маркером;

получения второго изображения того же самого образца ткани, содержащего сигналы от флуоресцентного зонда, где образец ткани гибридизован *in situ* с флуоресцентным зондом;

соотнесения положений сигналов от IF морфологического маркера на первом изображении с положениями сигналов от флуоресцентного зонда на втором изображении с получением соотнесенного изображения;

классифицирования каждой биологической единицы в образце ткани в один из по меньшей мере двух классов на основе средней интенсивности сигналов от IF морфологического маркера на первом изображении;

анализа флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) образца ткани на втором изображении с получением таким образом результатов; и

фильтрации результатов FISH-анализа с получением подмножества результатов, относящихся к биологическим единицам, классифицированным только как эпителиальные.

15. Машиночитаемый носитель по п. 14, дополнительно содержащий исполняемые компьютером команды, которые при исполнении компьютером инициируют осуществление компьютером:

сегментирования второго изображения для идентификации ядер в образце ткани на основе положений сигналов от флуоресцентного зонда на втором изображении.

16. Система обработки данных изображения, представляющих биологические единицы в образце ткани, содержащая:

процессор;

устройство ввода, находящееся в электрической связи с процессором и сконфигурированное для получения данных изображения; и

запоминающее устройство, находящееся в электрической связи с процессором и содержащее исполняемые компьютером команды, которые при исполнении процессором инициируют осуществление процессором:

получения первого изображения образца ткани, содержащего сигналы от иммунофлуоресцентного (IF) морфологического маркера, где образец ткани окрашен IF морфологическим маркером;

получения второго изображения того же самого образца ткани, содержащего сигналы от флуоресцентного зонда, где образец ткани гибридизован *in situ* с флуоресцентным зондом;

соотнесения положений сигналов от IF морфологического маркера на первом изображении с положениями сигналов от флуоресцентного зонда на втором изображении с получением соотнесенного изображения;

классифицирования каждой биологической единицы в образце ткани в один из по меньшей мере двух классов на основе средней интенсивности сигналов от IF морфологического маркера на первом изображении;

анализа флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) образца ткани на втором изображении с получением таким образом результатов; и

фильтрации результатов FISH-анализа с получением подмножества результатов, относящихся к биологическим единицам, классифицированным только в один из по меньшей мере двух классов.

17. Система по п. 16, где по меньшей мере два класса включают эпителиальный и неэпителиальный.

18. Система по п. 16, где запоминающее устройство дополнительно содержит исполняемые компьютером команды, которые при исполнении процессором инициируют осуществление процессором сегментирования второго изображения для идентификации ядер в образце ткани на основе положений сигналов от флуоресцентного зонда на втором изображении.

19. Система по п. 18, где каждая биологическая единица соотносится с соответствующими ядрами, идентифицированными в образце ткани.

20. Система по п. 18, где запоминающее устройство дополнительно содержит исполняемые компьютером команды, которые при исполнении процессором инициируют осуществление процессором применения вейвлет-преобразования ко второму

изображению для сегментирования ядер в образце ткани.

21. Система по п. 20, где запоминающее устройство дополнительно содержит исполняемые компьютером команды, которые при исполнении процессором инициируют осуществление процессором построения разбиения Вороного и колец, формируемых по карте пороговых расстояний от ядер на втором изображении, на котором каждое соответствующее кольцо ограничено тем, что оно по меньшей мере частично окружает только одно ядро в образце ткани.

22. Система по п. 20, где запоминающее устройство дополнительно содержит исполняемые компьютером команды, которые при исполнении процессором инициируют осуществление процессором формирования локальных фоновых областей из второго изображения с использованием ядер, идентифицированных в образце ткани, в качестве семян разбиения Вороного, усиленных при помощи маски, определяемой каждым кольцом.

23. Система по п. 16, где IF морфологический маркер включает краситель 4',6-диамидино-2-фенилиндол (DAPI).

24. Система по п. 16, где IF морфологический маркер сконфигурирован для нацеливания на по меньшей мере один из белка цитокератин (СК) и белка рецептор эпидермального фактора роста человека 2 (HER2).

25. Система по п. 16, где флуоресцентный зонд сконфигурирован для связывания с по меньшей мере одним из гена HER2 и центромерного повтора хромосомы 17.